DOI: <https://doi.org/10.34883/PI.2022.10.1.002>

Шепетько М.Н.

Белорусский государственный медицинский университет, Минск, Беларусь

Анализ лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) с учетом основных факторов прогноза и гистологических подтипов опухоли

Конфликт интересов: не заявлен.

Подана: 10.01.2022

Принята: 28.01.2022

Контакты: shepetjko@gmail.com>

Резюме

Рак легкого остается социально-биологической проблемой. В Республике Беларусь заболеваемость в разные годы составляла от 32 до 45 случаев на 100 000 жителей, смертность – от 29 до 33 на 100 000 населения. Гистоструктура или гистогенез первичной опухоли НМРЛ оказывают непосредственное влияние на результаты лечения.

Цель. Оценка выживаемости пациентов с НМРЛ в зависимости от основных его подтипов (плоскоклеточного рака легкого и аденокарциномы), стадии заболевания, пола и возраста.

Материалы и методы. В материал для исследования вошли наблюдения за 790 пациентами с НМРЛ, находившимися на лечении в УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер» с 2001 по 2018 г.

Выживаемость рассчитывалась по методу Каплана – Мейера, сравнение выживаемости в 2 группах выполнялось по критерию lograng, в 3 и более – по критерию хи-квадрат с критерием значимости $p < 0,05$. Проведен моновариантный и мультивариантный анализ показателей: возраста, пола, TNM, степени дифференцировки опухоли G, гистоструктуры опухоли (аденокарцинома, плоскоклеточный рак легкого).

Результаты. На основании анализа прогностических показателей была выделена категория пациентов с крайне неблагоприятным прогнозом (с общей 4-летней выживаемостью 0% (SE 3,6%), медианой ОБ 9,1 мес.). В эту группу входят пациенты с плоскоклеточной карциномой, вовлечением в опухолевый процесс лимфоузлов на стороне поражения N2 и возрастом более 65 лет.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), аденокарцинома легкого, плоскоклеточный рак легкого, степень дифференцировки рака легкого, группа неблагоприятного прогноза

Shepetko M.
Belarusian State Medical University, Minsk, Belarus

Analysis of Treatment of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer (NSCLC) Taking into Account the Main Prognosis Factors and Histological Subtypes of the Tumor

Conflict of interest: nothing to declare.

Submitted: 10.01.2022
Accepted: 28.01.2022
Contacts: shepetjko@gmail.com

Abstract

Lung cancer continues to be a socio-biological problem. In the Republic of Belarus, the incidence of disease varied from 32 to 45 cases per 100,000 inhabitants over the years, and from 29 to 33 deaths per 100,000 inhabitants. Histostructure or histogenesis of the primary tumor NSCLC have a direct influence on the outcome of treatment.

Purpose. Evaluation of the survival rate of patients with NSCLC, depending on its main subtypes (squamous cell lung cancer and adenocarcinoma), disease state, gender and age.

Materials and methods. The material for the study included the observation of 790 patients with NSCLC who were being treated in «Minsk City Clinical Oncologic Centre» from 2001 to 2018.

Survival was calculated using the Kaplan-Meyer method, comparing survival in 2 groups using lograng, 3 or more using chi-squared and $p < 0.05$. A monovariant and multivariant analysis of indicators was made: age, gender, TNM, degree of differentiation of tumor G, histostructure of the tumor (adenocarcinoma, squamous cell lung cancer).

Results. Based on the analysis of predictive measures, a category of patients with an extremely unfavorable prognosis was identified (with a total 4-year survival rate of 0% (SE 3.6%), median OB 9.1 months). This group includes patients with squamous cell carcinoma, involvement in the tumor process of lymph nodes on the side of the N2 lesion and age over 65 years.

Keywords: non-small cell lung cancer (NSCLC), pulmonary adenocarcinoma, squamous cell lung cancer, degree of differentiation of lung cancer, unfavorable prognosis group

■ ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого остается социально-биологической проблемой, несмотря на лечебные и диагностические программы, принимаемые в различных странах, направленные на борьбу с этим заболеванием. Если в 2000 г. было зарегистрировано 1,8 млн абсолютных случаев рака легкого, то к 2018 г. было 2,8 млн заболевших.

Не исключение и Республика Беларусь, где заболеваемость в разные годы за этот период составляла от 32 до 45 случаев на 100 000 жителей, а смертность – от 29 до 33 на 100 000 населения (статистика под ред. И.В. Залуцкого, статистика под ред. О.Г. Суконко) [1, 2].

Гистоструктура или гистогенез первичной опухоли НМРЛ оказывают непосредственное влияние на результаты лечения. Несмотря на то, что у большей части пациентов гистогенез и степень дифференцировки опухоли устанавливаются после инвазивных методов исследования или после проведенного хирургического лечения, потенциальная польза от определения гистоструктуры опухоли может иметь положительную составляющую перед началом индивидуальной противоопухолевой терапии. Если в структуре пациентов с НМРЛ, проживающих постоянно в Республике Беларусь, странах Западной Европы, части Америки, плоскоклеточный рак легкого встречается преимущественно у мужчин-курильщиков, аденокарцинома – у некурящих женщин, можно с уверенностью сказать о влиянии гистогенеза опухоли на выживаемость пациентов.

■ ЦЕЛЬ ИССЛЕДОВАНИЯ

Оценка выживаемости пациентов с НМРЛ в зависимости от основных подтипов НМРЛ (плоскоклеточного рака легкого и аденокарциномы), стадии заболевания, пола и возраста.

■ МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В материал для исследования вошли наблюдения за 790 пациентами с НМРЛ, находившимися на лечении в УЗ «Минский городской клинический онкологический диспансер» с 2001 по 2018 г.

Из исследования исключены все пациенты с мелкоклеточным раком легкого, пациенты с данными, влияющими на идентификацию по TNM и стадию заболевания, нечеткой морфологической верификацией диагноза НМРЛ. Седьмая редакция TNM-классификации и стадирования использовалась для градации степени распространения опухолевого процесса (TNM/pTNM 7-е издание, 2009) [3]. Гистологический тип устанавливался согласно морфологическим критериям ВОЗ (3-е издание, 1999). Характеристика группы наблюдения представлена в табл. 1.

База данных пациентов сформирована с использованием таблиц Microsoft Excel. Статистическая обработка выполнялась с применением пакетов Statistica 10,0, SPSS 23.0. Выживаемость рассчитывалась по методу Каплана – Мейера, сравнение выживаемости в 2 группах выполнялось по критерию lograng, в 3 и более – по критерию хи-квадрат. Различия считались статистически значимыми при $p < 0,05$. Все значения p были двусторонними.

■ РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Результаты лечения пациентов в зависимости от гистоструктуры НМРЛ

В нашем исследовании под наблюдением находился 381 пациент с плоскоклеточным раком легкого, с аденокарциномой – 312, с другими подтипами – 56, гистологическая принадлежность новообразования не была установлена у 41 пациента (рис. 1).

Таблица 1

Характеристика пациентов с НМРЛ

Table 1

Profile of patients with NSCLC

Показатель	Количество пациентов	
	Абс.	%*
Пол:		
мужской	620	78,5
женский	170	21,5
Возраст, медиана, мин.–макс.	62	20–92
Стадия:		
I	296	37,8
II	243	31,0
III	244	31,2
Не определена	7	0,9
Категория Т классификации TNM:		
T1	303	38,5
T2	341	43,4
T3	98	12,5
T4	44	5,6
Категория N классификации TNM:		
N0	461	58,9
N1	116	14,8
N2	186	23,7
N3	20	2,6
Гистология:		
Плоскоклеточный	381	50,9
Аденокарцинома	312	41,6
Другие	56	7,5
Не определена	41	5,5

Примечание: * % рассчитан к количеству данных, которые определены.

С 2001 по 2018 г. для всей группы пациентов 5-летняя ОВ составила 44,6% (SE 1,9%) с медианой – 49,8 мес., 5-летняя СВ – 52,2% (SE 2,0%) с медианой – 69,2 мес.

С плоскоклеточным раком был 381 пациент. 5-летняя ОВ составила 52,7% (SE 3,1%) с медианой – 67,1 мес. Для этой группы пациентов 5-летняя ОВ была 36,8%

Рис. 1. Общая (слева) и скорректированная (справа) выживаемость пациентов с НМРЛ в зависимости от гистоструктуры опухоли

Fig. 1. Total (left) and corrected (right) survival rate of patients with NSCLC depending on histostructure of tumor

(SE 2,6%) с медианой 36,3 мес., что на 15,9% меньше, чем для аденокарциномы ($p < 0,001$).

СВ положительно отличалась от ОВ на 5% при аденокарциноме. В нашем исследовании 5-летняя СВ для пациентов с аденокарциномой составила 57,7% (SE 3,1%) с медианой – 87,4 мес., а для пациентов с плоскоклеточным раком 5-летняя СВ составила 44,8% (SE 2,9%) с медианой – 50,1 мес.

Придерживаясь одного из главных положений о степени резистентности или чувствительности клеток новообразования к противоопухолевому лечению, мы провели анализ выживаемости исследуемой группы пациентов с НМРЛ в зависимости от степени дифференцировки опухоли в соответствии с градацией G1–G3, объединив G4 с G3 в связи с совсем малым количеством наблюдаемых пациентов с G4.

Под наблюдением были 118 пациентов с высокой степенью дифференцировки опухолевых клеток G1, 5-летняя ОВ для них равнялась 50,4% (SE 5,1%) с медианой 60,4 мес. (рис. 2).

С умеренной степенью дифференцировки G2 наблюдались 252 пациента. Их 5-летняя ОВ уменьшилась до 47,4% (SE 3,5%), медиана составила 54,3 мес. 5-летняя ОВ 111 пациентов с низкой степенью дифференцировки и недифференцированной опухолью уменьшилась на 8% в сравнении с G1 и оказалась на уровне 42,0% (SE 5,1%) с медианой 45,6 мес. Однако сделать вывод о влиянии степени дифференцировки опухоли на выживаемость не представляется возможным, так как $p = 0,12$.

Аналогичная ситуация сложилась в отношении СВ: 5-летняя СВ для пациентов с G1 составила 57,0% (SE 5,1%) с медианой 83,3 мес., с G2 – 55,8% (SE 3,6%) с медианой 87,1 мес., с G3 – 49,2% (SE 5,3%) с медианой 51,8 мес. ($p = 0,13$).

Результаты лечения пациентов в зависимости от гистоструктуры опухоли при разных стадиях НМРЛ

Поскольку отдаленные результаты лечения пациентов с НМРЛ при разной степени дифференцировки опухоли клинически и статистически значимо не различались, проводить результаты аналогичного анализа отдельно для каждой стадии было нецелесообразно.

Рис. 2. Общая (слева) и скорректированная (справа) ($p = 0,12$ и $p = 0,13$) выживаемость пациентов с НМРЛ в зависимости от степени дифференцировки опухоли
Fig. 2. Total (left) and corrected (right) ($p = 0,12$ and $p = 0,13$) survival rate of patients with NSCLC depending on the degree of differentiation of the tumor

Рис. 3. Общая (слева) и скорректированная (справа) выживаемость пациентов с НМРЛ I стадии в зависимости от гистоструктуры опухоли
Figure 3. Total (left) and corrected (right) survival rate of patients with stage I NSCLC, depending on histostructure of the tumor

На рис. 3 показана выживаемость пациентов в зависимости от гистоструктуры опухоли при I стадии НМРЛ.

При I стадии и различной гистоструктуре новообразования наблюдались 139 пациентов с аденокарциномой и 104 пациента с плоскоклеточным раком легкого. Как показывают расчеты, даже при I стадии заболевания неудовлетворительные результаты получены для плоскоклеточной карциномы легкого: 5-летняя ОБ при аденокарциноме составила 71,8% (SE 4,3%) с медианой 141,5 мес., тогда как для плоскоклеточного рака 5-летняя ОБ была только 48,3% (SE 5,4%) с медианой 53,8 мес. ($p < 0,001$). Однако различия в канцерспецифической выживаемости были менее существенны: при аденокарциноме 5-летняя СВ составила 76,9% (SE 4,1%) без достижения медианы СВ, при плоскоклеточном раке – 61,9% (SE 5,6%) с медианой 111,1 мес. ($p = 0,022$).

Рис. 4. Общая (слева) и скорректированная (справа) выживаемость пациентов с НМРЛ II стадии в зависимости от гистоструктуры опухоли
Fig. 4. Total (left) and corrected (right) survival rate of patients with stage II NSCLC, depending on histostructure of the tumor

Рис. 5. Общая (слева) и скорректированная (справа) выживаемость пациентов с НМРЛ III стадии в зависимости от гистоструктуры опухоли
Fig. 5. Total (left) and corrected (right) survival rate of patients with stage III NSCLC, depending on histostucture of the tumor

Для 84 человек со II стадией и аденокарциномой 5-летняя ОБ составила 44,6% (SE 5,7%) с медианой 49,1 мес., у 142 пациентов с плоскоклеточным раком 5-летняя ОБ уменьшилась на 6,3%, достигнув 42,8% (SE 4,4%) с медианой 42,1 мес. ($p=0,025$) (рис. 4).

Однако для СВ статистически значимых различий в пределах гистологических типов НМРЛ не получено: 5-летняя СВ при аденокарциноме была 51,9% (SE 5,8%) с медианой 87,4 мес., для пациентов с плоскоклеточным раком – 49,6% (SE 4,6%) с медианой 57,7 мес. ($p=0,20$).

Пациентов с III стадией и аденокарциномой насчитывалось 86 человек. Эта группа показала 5-летнюю ОБ 29,9% (SE 5,5%) с медианой 29,1 мес. (рис. 5).

Течение плоскоклеточного рака III стадии прослежено у 132 пациентов, для которых 5-летняя ОБ достигла отметки только 20,0% (SE 3,8%) с медианой наблюдения 17,4 мес. ($p=0,072$).

В отношении СВ наблюдалась та же тенденция: при аденокарциноме 5-летняя СВ – 33,5% (SE 5,9%), медиана – 30,1 мес., при плоскоклеточном раке – 25,0% (SE 4,5%), медиана – 21,4 мес. соответственно ($p=0,18$).

Анализ рисков для пациентов с НМРЛ

На основании анализа выживаемости в зависимости от параметров пациентов и тяжести заболевания с применением регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса были выделены значимые факторы, которые связаны с течением и прогнозом при НМРЛ. Такими факторами оказались пол, возраст, категория Т классификации TNM, массивность поражения лимфоидной ткани в соответствии с категорией N и гистоструктура опухоли. Степень дифференцировки опухоли, в отличие от гистоструктуры, не показала статистически значимую взаимосвязь с исходом заболевания. Так, отношение рисков смерти от любых причин при плоскоклеточной карциноме в 1,7 (95% ДИ 1,4–2,1, $p<0,001$) раза выше, чем при аденокарциноме. Умеренная степень дифференцировки в сравнении с высокодифференцированной опухолью

повышает риск смерти статистически незначимо ($p=0,52$) – в 1,1 раза, низкая степень дифференцировки – в 1,4 раза ($p=0,057$).

Далее был проведен мультивариантный анализ общей выживаемости с пошаговым исключением переменных, в который вошли все указанные факторы за исключением степени дифференцировки (табл. 2).

Мультивариантный анализ подтвердил высокую прогностическую независимую значимость всех включенных показателей.

На основании анализа прогностических показателей была выделена категория пациентов с крайне неблагоприятным прогнозом (с общей 4-летней выживаемостью 0% (SE 3,6%), медианой ОВ 9,1 мес.). Это пациенты с плоскоклеточной карциномой, вовлечением в опухолевый процесс лимфоузлов на стороне поражения N2 и возрастом 65 лет и более (26 пациентов) (рис. 6).

Как показано на рис. 6, все пациенты умерли в течение 4 лет после проведения хирургического лечения, а 1-летняя выживаемость составила 34,6% (9,3%), медиана ОВ – 9,1 мес.

Таблица 2
Мультивариантный анализ общей выживаемости
Table 2
Multivariant analysis of overall survival

Показатель	Параметры мультивариантной модели		
	Коэффициент β	ОР (95% ДИ ОР)	P-уровень
Пол: мужчины/женщины	0,63	1,89 (1,41–2,53)	<0,001
Возраст: 65 лет и более / < 65 лет	0,51	1,67 (1,37–2,03)	<0,001
Категория Т классификации TNM:	–	–	<0,001
T2/T1	0,28	1,32 (1,06–1,65)	0,015
T3/T1	0,68	1,97 (1,43–2,71)	<0,001
T4/T1	0,76	2,15 (1,44–3,21)	<0,001
Категория N классификации TNM:	–	–	<0,001
N1/N0	0,29	1,34 (1,01–1,78)	0,041
N2/N0	0,79	2,21 (1,74–2,80)	<0,001
N3/N0	1,83	6,23 (3,63–10,68)	<0,001
Гистологическая структура: плоскоклеточный рак / аденокарцинома	0,31	1,37 (1,10–1,70)	0,004

Рис. 6. Общая выживаемость пациентов 65 лет и старше с плоскоклеточной карциномой и N2
Fig. 6. Overall survival of patients aged 65 and older with squamous cell carcinoma and N2

О важности такого рода исследований свидетельствует работа Bing Yen Wang с соавт. из отделения торакальной хирургии христианской больницы г. Чанхуа (Тайвань, Китай), опубликованная в 2019 г. Отдельно отмечено, что другие представленные исследования редко сравнивают различия в ОВ между аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого при одной и той же клинической или патологической стадии. В этом ретроспективном исследовании в период с 2009 по 2014 г. было проанализировано 48 296 пациентов преимущественно азиатской популяции с НМРЛ. Пациенты с аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого были разделены на группы по возрасту, полу, статусу курения, индексу сопутствующей патологии Чарлсона (ИСПЧ), клинической стадии TNM, патогистологической стадии, локализации опухоли, степени дифференцировки, инвазии плевры, общесоматическому статусу, характеру лечения, 5-летней СВ для каждой клинической стадии и причине смерти. Сделаны выводы о том, что группы пациентов с аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого значительно различаются по всем признакам ($p < 0,0001$). При этом 5-летняя ОВ в зависимости от стадии между аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого составляла 79% против 47% при I стадии; 50% против 32% при II; 27% против 13% при III, 6% против 2% при IV стадии соответственно (все значения $p < 0,0001$) (Wang B.Y. et al.) [4].

В нашем исследовании при I стадии аденокарциномы 5-летняя ОВ составила 72% против 48% при плоскоклеточном раке, 45% против 43% при II и 30% против 20% при III стадии НМРЛ. При I стадии полученные результаты для нашей когорты пациентов оказались на 7% меньше при аденокарциноме и идентичны при плоскоклеточном раке; при II стадии на 5% меньше при аденокарциноме и больше на 9% при плоскоклеточном раке легкого; при III стадии почти такие же при аденокарциноме и на 7% больше при плоскоклеточном раке. Сравнимые данные приводятся в исследовании коллег из Российской Федерации [5]. Приведенные различия в выживаемости можно объяснить с позиции характеристик азиатской и европейской популяции, этническими и расовыми особенностями, а также спецификой проводимого лечения [6].

■ ВЫВОДЫ

1. Выживаемость пациентов с НМРЛ различается и зависит от основных гистологических подтипов, таких как аденокарцинома и плоскоклеточный рак.
2. Значительные различия в выживаемости между аденокарциномой и плоскоклеточным раком легкого особенно существенны и заметны при I стадии заболевания.
3. В группу неблагоприятного прогноза входят пациенты с плоскоклеточным раком легкого в возрасте 65 лет и старше и вовлечением в опухолевый процесс лимфоузлов средостения в пределах N2.

■ ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Statistics of oncological diseases in the Republic of Belarus (2001–2010) edited by I. Zalutsky. N. N. Alexandrov National Cancer Centre. M., 2012.
2. Okeanov A.E., Moiseev P.I., Levin L.F. (eds.) Statistics on oncological diseases in the Republic of Belarus (2002–2011) edited by O.Sukonko. M., 2012.
3. Goldstraw P. Updated staging system for lung cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2011;20(4):655–66. doi: 10.1016/j.soc.2011.07.005.
4. Wang B.Y., Huang J.Y., Chen H.C., Lin C.H., Lin S.H., Hung W.H. et al. The comparison between adenocarcinoma and squamous cell carcinoma in lung cancer patients. *J Cancer Res Clin Oncol*. 2020;146(1):43–52. doi: 10.1007/s00432-019-03079-8.
5. Yablonskij P.K., Petrov A.S., Zemcova I.Yu., Atyukov M.A. Oncology issues, 2017; 63(1):99–103. (in Russian)
6. Meza R., Meernik C., Jeon J., Cote M.L. Lung cancer incidence trends by gender, race and histology in the United States, 1973–2010. *PLoS One*. 2015;10(3):e0121323.