

DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2022.9-21>
УДК: 616.24-006-089:616.428-089.87



Роль іпсилатеральної медіастинальної лімфодисекції у лікуванні хворих на недрібноклітинний рак легені

Красносельський М.В.¹, ORCID: 0000-0001-5329-5533, e-mail: medrad20@ukr.net
Старіков В.І.², ORCID: 0000-0001-9577-8760, e-mail: Star.onco@i.ua
Ходак А.С.², ORCID: 0000-0001-6791-9757, e-mail: a.khodak@i.ua
Мужичук О.В.², ORCID: 0000-0002-7571-2606, e-mail: alexmuzhychuk@gmail.com

¹Державна установа «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», Харків, Україна

²Харківський національний медичний університет

Міністерства охорони здоров'я України, Харків, Україна

The role of ipsilateral mediastinal lymph node dissection in treatment of patients with non-small-cell lung cancer

Krasnoselskyi M.V.¹, ORCID: 0000-0001-5329-5533; e-mail: medrad20@ukr.net
Starikov V.I.², ORCID: 0000-0001-9577-8760, e-mail: Star.onco@i.ua
Khodak A.S.², ORCID: 0000-0001-6791-9757; e-mail: a.khodak@i.ua
Muzhychuk O.V.², ORCID: 0000-0002-7571-2606, e-mail: alexmuzhychuk@gmail.com

¹State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Kharkiv, Ukraine

²Kharkiv National Medical University the Ministry of Health of Ukraine, Kharkiv, Ukraine

Ключові слова:

рак легені, іпсилатеральна медіастинальна лімфодисекція, виживаність.

Для кореспонденції:

Старіков Володимир Іванович
Харківський національний медичний університет Міністерства охорони здоров'я України;
пр. Науки, буд. 4, Харків, Україна, 61022;
e-mail: Star.onco@i.ua

© Красносельський М.В., Старіков В.І.,
Ходак А.С., Мужичук О.В., 2022

РЕЗЮМЕ

Актуальність. Рак легені займає провідне місце в структурі онкологічної захворюваності та смертності. Результати лікування хворих досі не є задовільними. П'ятирічна післяопераційна виживаність становить від 24 до 30%. Хворі гинуть у різні терміни від місцевих рецидивів та віддалених метастазів. На теперішній час немає однозначного відношення щодо іпсилатеральної медіастинальної лімфодисекції при хірургічному лікуванні хворих на рак легені. Незважаючи на онкологічну доцільність зазначеної лімфодисекції, зберігаються побоювання щодо погіршення умов загоснення кукси бронху, збільшення лімфореї та додаткової травматичності операції. Також існує думка, що ризик розвитку післяопераційних ускладнень та, як наслідок, збільшення летальності, перевищують позитивний ефект впливу іпсилатеральної медіастинальної лімфодисекції на радикальність та віддалені результати лікування.

Мета роботи. Вивчити вплив іпсилатеральної медіастинальної лімфодисекції у хворих на рак легені на перебіг післяопераційного періоду, уточнити діагностику поширеності пухлинного процесу та виживаність.

Матеріали та методи. Досліджено результати лікування 187 хворих на недрібноклітинний рак легені з різними клінічними стадіями від T₁₋₃N₀M₀ до T₁₋₂N₁M₀. Пацієнти були розподілені на дві групи: перша група (порівняння) складалася з 72 хворих, яким були виконані радикальні операції з вибірковою лімфодисекцією. Хворим другої досліджуваної групи (115 пацієнтів), після видалення легені або її частки, обов'язково виконували іпсилатеральну медіастинальну лімфодисекцію. Кількість видалених лімфатичних вузлів в одного хворого коливалася від 5–10 у першій групі, до 18–25 – у другій. В тих випадках, коли в лімфатичних вузлах не знаходили ракових клітин, їх обробляли моноклональними антитілами до цитоцератинів, експресованих раковими клітинами з подальшою мікроскопічною оцінкою. В післяопераційному періоді вивчали такі показники: тривалість операції, обсяг інтраопераційної крововтрати, кількість і тривалість ексудації, частоту та характер післяопераційних ускладнень. Порівняння частот виживаності хворих оцінювали з перевіркою статистичної значущості відмінностей за критерієм χ^2 . Для статистичного аналізу результатів дослідження використовували методи непараметричної статистичної оцінки за допомогою програми Statistica 6.0, SPSS 17.0.

Результати та їх обговорення. Доповнення оперативного втручання іпсилатеральною медіастинальною лімфодисекцією збільшувало тривалість операції у середньому на 30 хвилин. У ранньому післяопераційному періоді спостерігали збільшення об'єму ексудату на 136,2±18,4 мл. Структура та частота післяоперацій-

них ускладнень в обох групах була подібною. Найчастіше в перші дні після операції відзначали порушення серцевого ритму у вигляді миготливої аритмії. Післяопераційна летальність в обох групах була зумовлена різними причинами і становила 1,4% у першій, та 0,8% у другій. Додаткове застосування імуногістохімічного дослідження лімфатичних вузлів з моноклональними антитілами до пухлинних цитокератинів у хворих після виконання іпсилатеральної медіастинальної лімфодисекції привело до зростання виявлення їх ураження. Так, серед 19 хворих, в яких попередньо при світловій мікроскопії було встановлено статус N_0 , в 21% були виявлені метастази. У хворих на рак легені, яким було виконане іпсилатеральну медіастинальну лімфодисекцію, також спостерігали достовірне збільшення трирічної виживаності на 15,3% ($p = 0,042$) у хворих без ознак ураження лімфовузлів середостіння, та на 23,2% ($p = 0,014$) у хворих з їх наявністю.

Висновки. Виконання хворим на рак легені під час хірургічного втручання іпсилатеральної медіастинальної лімфодисекції не впливає на післяопераційну летальність та частоту і структуру ускладнень.

При дослідженні лімфатичних вузлів, які за даними світлової мікроскопії вважалися неуряженими на рак, за допомогою моноклональних антитіл до цитокератинів, додатково були знайдені метастази раку в лімфовузлах у 20,7% хворих. Це дозволяє більш точно визначити стадію захворювання та вибрати оптимальний варіант ад'ювантної терапії.

У хворих на рак легені після радикальних операцій, доповнених іпсилатеральною медіастинальною лімфодисекцією, достовірно зростає частота виявлення метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах з 51,4 до 67,8%.

Обов'язкова іпсилатеральна медіастинальна лімфодисекція при операціях з приводу раку легені підвищує загальну трирічну виживаність на 16,3%, особливо у хворих з ураженими лімфатичними вузлами.

Для цитування:

Красносельський М.В., Старіков В.І., Ходак А.С., Мужичук О.В. Роль іпсилатеральної медіастинальної лімфодисекції у лікуванні хворих на недрібноклітинний рак легені. *Український радіологічний та онкологічний журнал*. 2022. Т. 30. № 3. С. 9–21. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2022.9-21>

Key words:

lung cancer, ipsilateral mediastinal lymph node dissection, survival.

For correspondence:

Starikov Volodymyr Ivanonych
Kharkiv National Medical University the
Ministry of Health of Ukraine, Department
of Oncology;
4, Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: Star.onco@i.ua

© Krasnoselskyi M.V., Starikov V.I.,
Khodak A.S., Muzhychuk O.V., 2022

ABSTRACT

Background. Lung cancer occupies the leading place in the structure of cancer incidence and death rate. Treatment results are still not satisfactory. Five-year postsurgical survival rate is 24–30%. Patients die in different periods of time from local recurrences and distant metastases. To this day, there is no unambiguous attitude towards ipsilateral mediastinal lymph node dissection in surgical treatment of patients with lung cancer. Despite the oncologic relevance of the abovementioned lymph node dissection, there are still concerns on worsening of recovery conditions of bronchial stump, increase in the amount of lymphorrhea and additional injury rate of the surgery. There is also an opinion that the risk of development of postsurgical complications, and, as a result, the increase in lethality rate, outweigh the positive impact of ipsilateral mediastinal lymph node dissection on radicality and long-term treatment results.

Purpose – to study the impact of ipsilateral mediastinal lymph node dissection on the course of postsurgical period in patients with lung cancer, clarifying diagnostics of spread of tumor process and survival rate of the patients.

Materials and methods. Treatment results of 187 patients with non-small-cell lung cancer with different clinical stages from $T_{1-3}N_0M_0$ to $T_{1-2}N_1M_0$ were analyzed.

The patients were divided into two groups: the first group (comparison group) consisted of 72 patients, who underwent radical operations with selective lymph node dissection. The patients of the second group, the study group (115 patients), obligatorily underwent ipsilateral mediastinal lymph node dissection. The number of removed lymph nodes in one patient ranged from 5 to 10 in the first group and from 18 to 25 in the second one. In the cases when no cancer cells were found in lymph nodes, they were managed with monoclonal antibodies to cytokeratins, expressed with cancer cells, with further microscopic evaluation. During the postsurgical period the following values were studied: duration of the surgery, the volume of intraoperative blood loss, the amount and duration of exudation, frequency and character of postsurgical complications. Comparison of survival rates of the patients was performed with the test of statistical significance of differences by χ^2 criterion. Methods of non-parametric statistical estimate were used for statistical analysis of the results by the means of Statistica 6.0, SPSS 17.0 software.

Results. Adding ipsilateral mediastinal lymph node dissection to surgical interference increased its duration by 30 minutes on average. An increase in the volume of exudate by $136,2 \pm 18,4$ ml was observed in early postsurgical period. Structure and frequency of postsurgical complications in both groups was similar. In most cases heart rhythm disorder, namely ciliary arrhythmia, was observed in the first days after the surgery. Postsurgical lethality rate in both groups was caused by various factors and equaled 1,4% in the first, and 0,8% in the second one. Additional usage of immunohistochemical

analysis of lymph nodes with monoclonal antibodies to tumoral cytokeratins in patients after performing ipsilateral mediastinal lymph node dissection led to their lesion being found more frequently. Indeed, metastases were detected in 21% of 19 patients, in which N₀ status was previously established in light microscopy. Also, a significant increase in three-year survival rate by 15,3% (p=0,042) was observed in patients with lung cancer, who underwent ipsilateral mediastinal lymph node dissection and had no signs of mediastinal lymph nodes lesion, and 23,2% (p=0,014) in patients with the signs of the lesion.

Conclusions. Performing ipsilateral mediastinal lymph node dissection in patients with lung cancer during surgical interference does not have an impact on postsurgical lethality rate and frequency and structure of complications.

During the study of lymph nodes, which, according to light microscopy, were considered unaffected by cancer, additional lymphogland metastases were found in 20,7% of the patients by the means of monoclonal antibodies to cytokeratins. It allows the stage of the disease to be more accurately determined and optimal type of adjuvant therapy to be chosen.

Detection rate of metastases in regional lymph nodes significantly increases from 51,4% to 67,8% in patients with lung cancer after radical operations with additional ipsilateral mediastinal lymph node dissection.

Obligatory ipsilateral mediastinal lymph node dissection in surgeries for lung cancer increases overall three-year survival rate, especially in patients with affected lymph nodes by 16,3%.

For citation:

Krasnoselskyi MV, Starikov VI, Khodak AS, Muzhychuk OV. The role of ipsilateral mediastinal lymph node dissection in treatment of patients with non-small-cell lung cancer. *Ukrainian journal of radiology and oncology*. 2022;30(3):9–21. DOI: <https://doi.org/10.46879/ukroj.3.2022.9-21>

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами і темами

Стаття походить з планової науково-дослідної роботи Державної установи «Інститут медичної радіології і онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України України» «Розробка алгоритму індивідуалізації тактики інтенсивної терапії у онкохворих після мультиорганних операцій» номер державної реєстрації 0117U001049, термін виконання 2017–2019 рр., керівник – директор Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України», доктор медичних наук, професор М.В. Красносельський.

Relationship with academic programs, plans and themes

The paper is a fragment of the planned research project of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine» «Development of individualization algorithm of intensive therapy tactics in patients with cancer after multi-organ surgeries», state registration code 0117U001049, period for performance – 2017–2019, led by Director of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine», Doctor of Medical Sciences, Professor M.V. Krasnoselskyi.

ВСТУП

В останні десятиліття в усьому світі відзначається збільшення кількості онкологічних захворювань, серед яких рак легені (РЛ) продовжує займати чільне місце. Рак легені є головною причиною смерті чоловіків від злویкісних пухлин більш ніж у 35 країнах світу. В Україні у структурі онкологічних захворювань серед чоловіків РЛ також посідає перше місце. Стандартизований показник захворюваності становить 57 на 100000 чоловічого населення [1].

Результати лікування хворих на РЛ на сьогоднішній день не є задовільними, що обумовлено пізньою діагностикою та високою біологічною агресивністю пухлини. Остання зумовлює високий метастатичний потенціал, який реалізується ще на ранніх стадіях захворювання у вигляді метастазів у лімфатичні вузли (ЛВ) та гематогенних метастазів у всі, без винятку, органи та системи людини. Основними факторами, що визначають прогноз захворювання, є розмір пухлини, її поширеність та ступінь диференціювання клітин пухлини.

Незважаючи на прогрес у розвитку хірургічного, променевого та хіміотерапевтичного методів лікування,

INTRODUCTION

An increase in number of oncological diseases has been observed worldwide in recent decades. Lung cancer occupies the leading place among them. It is the main cause of death from malignant tumors among men in more than 35 countries of the world. In Ukraine it also occupies the first place in the structure of oncological diseases among men. Standardized incidence rate is 57 per 100000 individuals of male population [1].

The results of lung cancer treatment are not satisfactory to this date, and this is due to late diagnostics and high biological tumor aggressiveness. The latter contributes to high metastatic potential that is realized at early stages of the disease in the form of metastases to lymph nodes and hematogenous metastases to all organ systems without exceptions. The main factors which determine disease prognosis are tumor size, its spread and degree of differentiation of tumor cells.

Despite the progress in development of surgical, radiological and chemotherapeutic treatment methods, the values of five-year survival rates have not increased significantly. In patients, who underwent combined and

показники п'ятирічної виживаності суттєво не покращились. У хворих, які отримували комбіноване та комплексне лікування, за даними різних авторів, п'ятирічна виживаність складає від 24 до 30%. Хворі гинуть у різні терміни від місцевих рецидивів пухлини та віддалених метастазів [2, 3]. Відомо, що більшість оперованих хворих на РЛ (40–50%), із стадією $pT_{1-3}N_0M_0$, тобто без метастазів, помирають від місцевого рецидиву чи гематогенної дисемінації пухлини протягом найближчих двох років після операції [4, 5]. Причиною цього може бути мікрометастазування пухлинних клітин у лімфатичні вузли, які не діагностуються за допомогою рутинного гістологічного дослідження при світловій мікроскопії. Це свідчить про те, що післяопераційне дослідження не відбиває справжню поширеність РЛ.

При рутинному гістологічному дослідженні видалених ЛВ у деяких хворих на РЛ не вдається встановити наявності в них метастазів. Метод світлової мікроскопії має недоліки, що притаманні звичайним патоморфологічним дослідженням, в яких підлягає перегляду лише обмежена частина ЛВ, в той час як інші їх ділянки можуть залишатись поза полем зору морфолога. Зазначена ситуація найчастіше може спостерігатись при наявності мікрометастазів. Крім того, при звичайних методах забарвлення іноді важко виявити окремі пухлинні клітини або їх кластери у лімфатичному вузлі.

У зв'язку з цим, протягом багатьох років зусилля біологів та імунологів були спрямовані на пошук методик, які дозволяли надійно виявити пухлинні клітини. Зараз розроблені та успішно застосовуються імуноцитохімічний та імуногістохімічний методи, полімеразна ланцюгова реакція, проточна цитометрія, метод тканинних культур. Імуногістохімічний метод заснований на тому, що злоскісні клітини епітеліального походження характеризуються експресією цитокератинів, які не є характерними для гемопоетичної тканини та лімфатичних вузлів. Цитокератини виявляють за допомогою моноклональних антитіл (МКАТ). У той час як світлова мікроскопія дозволяє виявити одну пухлинну клітину серед 100 нормальних клітин, імуногістохімічний метод (ІГХ) дає можливість виявити одну пухлинну клітину з 100000 нормальних клітин лімфатичного вузла. За допомогою молекулярно-біологічних методів дослідження були виявлені метастази у віддалених ЛВ при РЛ, в яких при світловій мікроскопії метастази не визначалися. Так, у різних дослідженнях за допомогою імуногістохімічного методу у хворих, яких було прооперовано з приводу РЛ, було встановлено наявності метастатичних клітин у лімфатичних вузлах в 27–53% випадків, за умови їх гістологічної відсутності [6].

Відповідно до принципів онкологічної хірургії, оперативне втручання розглядається не лише як локальне видалення первинного вогнища, але і як видалення клітковини та лімфатичних вузлів зон регіонарного метастазування. Термін «лімфодисекція», стосовно раку легені, має на увазі превентивне видалення всього лімфатичного апарату середостіння в зонах можливого, з високим ступенем ймовірності, регіонарного лімфогенного метастазування.

Прихильники іпсилатеральної медіастинальної лімфодисекції (ІМЛД) вважають, що сучасне оперативне втручання у хворих на РЛ, незалежно від локалізації пухлини в органі, повинне супроводжуватися повним видаленням клітковини з ЛВ середостіння незалежно

complex treatment, according to the data of different authors, five-year survival rate was 24–30%. Patients die in different periods of time from local recurrences and distant metastases [2, 3]. It is known that the majority of operated patients with lung cancer (40–50%) with stage $pT_{1-3}N_0M_0$, i.e. without metastases, die from a local recurrence or hematogenous tumor dissemination within two years after the surgery [4, 5]. Micrometastasis of tumor cells to lymph nodes, which are not diagnosed by routine histological examination in light microscopy, can be the cause of that. It indicates that postsurgical examination does not show true spread of lung cancer.

In routine histological examination of removed lymph nodes, one fails to establish the presence of metastases in them in patients with lung cancer. Light microscopy method has disadvantages, which are characteristic of usual pathomorphological studies, in which only limited part of lymph node is examined whereas other areas of it can remain out of sight of pathologist. This situation can be typically observed when micrometastases are present. Besides, it is sometimes difficult to detect separate tumor cells or their clusters in the lymph node using usual staining methods.

Therefore, for many years biologists and immunologists put efforts in finding a method which would allow tumor cells to be reliably detected. Nowadays, immunocytochemical and immunohistochemical methods, polymerase chain reaction, flow cytometry and tissue culture method have been developed and are successfully used. Immunohistochemical method is based on the fact that malignant cells of epithelial origin are characterized by expression of cytokeratins, which are not peculiar to hemopoietic tissue and lymph nodes. Cytokeratins are detected by the means of monoclonal antibodies. While light microscopy allows only one tumor cell among 100 normal ones to be detected, immunohistochemical method makes it possible to detect one tumor cell among 100000 normal lymph node cells. By using molecular-biological study methods, metastases were detected in distant lymph nodes in lung cancer, and they were not detected in light microscopy. Indeed, in various studies the presence of metastatic cells in lymph nodes was established in 27–53% of the cases, under the condition of their histological absence, using immunohistochemical methods in patients who had undergone the surgery due to lung cancer [6].

According to the principles of cancer surgery, surgical intervention is not only considered as local removal of primary lesion site, but also as removal of cellular tissue and lymph nodes of the zones of regional metastases. The term «lymph node dissection», in respect to lung cancer, implies preventive removal of the entire mediastinal lymphoid apparatus in the zones of high degree of possibility of regional lymphatic metastasis.

Adherents of ipsilateral mediastinal lymph node dissection believe that modern surgical intervention in patients with lung cancer, regardless of tumor localization in the organ, must be accompanied with complete removal of cellular tissue from mediastinal lymph nodes irrespective of their visual assessment. Only this approach allows maximum possible radicalism to be ensured and intrathoracic tumor spread to be objectified.

However, even now the strategy of complete removal of cellular tissue with ipsilateral mediastinal lymph nodes does not have clear recognition and is not used extensively. Indeed, some authors believe that there is no need

від їх візуальної оцінки. Тільки такий підхід дозволяє забезпечити максимально можливий радикалізм і об'єктивізувати внутрішньогруднинну поширеність пухлини.

Однак і сьогодні стратегія широкого видалення клітковини з іпсилатеральними середостінними лімфатичними вузлами немає однозначного визнання та повсюдного застосування. Так, деякі автори вважають, що при периферичному раку легені розміром не більше 2 см, немає необхідності виконання лімфодисекції середостіння, оскільки виживаність у цій групі хворих така сама, як і при розширених операціях. З їх точки зору виконання ІМЛД не є обов'язковим для всіх пацієнтів з I стадією недрібноклітинного РЛ, а лише місце розташування первинної пухлини визначає анатомічні ділянки середостіння, де лімфодисекція повинна проводитися завжди [7]. Інші автори пропонують виконувати ІМЛД лише у разі метастатичного ураження лімфовузлів середостіння, встановленого інтраопераційно при терміновому гістологічному дослідженні [8].

Незважаючи на онкологічну доцільність ІМЛД, продовжують зберігатися побоювання щодо погіршення умов загоєння кукси бронху, лімфореї та додаткової травматичності оперативного втручання, також існує думка, що ризик розвитку післяопераційних ускладнень та летальність, перевищують позитивний ефект впливу ІМЛД на радикальність та віддалені результати лікування [9].

У зв'язку з наявною різноспрямованістю поглядів на доцільність виконання ІМЛД при хірургічному втручанні з приводу раку легені та відсутність чітких показань, доцільним є подальше вивчення її ролі у лікуванні хворих на РЛ.

Мета дослідження. Вивчити вплив іпсилатеральної медіастинальної лімфодисекції у хворих на рак легені на перебіг післяопераційного періоду, уточнити діагностику поширеності пухлинного процесу та виживаність.

for mediastinal lymph node dissection in the cases of peripheral lung cancer which is not bigger than 2 cm, because survival rate in this group of patients is the same as in extensive operations. From their point of view, ipsilateral mediastinal lymph node dissection is not necessary to be performed in all patients with stage 1 non-small-cell lung cancer, and only location of the primary tumor determines anatomical regions of mediastinum in which lymph node dissection must always be performed [7]. Other authors suggest performing ipsilateral mediastinal lymph node dissection only in case of metastatic lesion of mediastinal lymph nodes, established intraoperatively during urgent histological examination [8].

Despite the oncologic relevance of ipsilateral mediastinal lymph node dissection, there are still concerns on worsening of recovery conditions of bronchial stump, lymphorrhea and additional injury rate of the surgery. There is also an opinion that the risk of development of postsurgical complications and lethality rate outweigh the positive impact of ipsilateral mediastinal lymph node dissection on radicality and long-term treatment results [9].

Taking into consideration a wide difference of opinions on relevance of performing ipsilateral mediastinal lymph node dissection in surgical intervention for lung cancer, and absence of clear indications, it is appropriate to study further its role in treatment of patients with lung cancer.

Objective – to study the impact of ipsilateral mediastinal lymph node dissection on the course of postsurgical period in patients with lung cancer, clarifying diagnostics of spread of tumor process and survival rate of the patients.

МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕННЯ

MATERIALS AND METHODS

До дослідження включено 187 хворих на недрібноклітинний РЛ з різними клінічними стадіями від $T_{1-3}N_0M_0$ до $T_{1-2}N_1M_0$. Усі випадки потребували на першому етапі хірургічного лікування. У 133 хворих (71,1%) було виконано різні варіанти лобектомії, а у 54 (28,9%) – пневмонектомії. Вік пацієнтів коливався від 38 до 76 років, у середньому становив $61,5 \pm 7,2$ року. Загалом було прооперовано 166 чоловіків та 21 жінку. Розподіл хворих за стадіями наведено в табл. 1.

Treatment results of 187 patients with non-small-cell lung cancer with different clinical stages from $T_{1-3}N_0M_0$ to $T_{1-2}N_1M_0$ were analyzed. All cases were regarded as those which require surgical treatment at the primary stage. Different types of lobectomy were performed in 133 patients (71,1%), and pneumonectomy – in 54 (28,9%). Age of the patients ranged from 38 to 76 years, average – $61,5 \pm 7,2$ years. 166 men and 21 women were operated in total. Distribution of patients by stages is shown in Table 1.

Таблиця 1. Розподіл хворих за розповсюдженістю пухлинного процесу
Table 1. Distribution of patients by spread of tumor process

Стадія / stage	Кількість хворих / Number of patients n (P±p), %
IA, T1N0M0	49 (26,2 ± 2,8)
IB, T2N0M0	40 (21,4 ± 3,7)
IIA, T1N1M0	29 (15,5 ± 5,4)
IIB, T2N1M0	32 (17,1 ± 4,8)
IIB, T3N0M0	37 (19,8 ± 4,1)

З наведеної таблиці видно, що хворих з I стадією пухлинного процесу було 89 ($47,6 \pm 1,1$)%. Хворих II стадії з ураженням лімфовузлів – 61 ($32,6 \pm 2,1$)%, та без метастазів – 37 ($19,8 \pm 4,1$)%.

It can be seen from the table that there were 89 ($47,6 \pm 1,1$)% patients with stage I of tumor process. There were 61 ($32,6 \pm 2,1$)%, patients with stage II with lesion of lymph nodes, and 37 ($19,8 \pm 4,1$)% – without metastases.

Морфологічну верифікацію діагнозу РЛ здійснювали на підставі патоморфологічного дослідження, проведеного на передопераційному етапі. Матеріал був отриманий під час безпосередньо бронхоскопії при центральній локалізації пухлини, або при бронхоскопії з трансbronхіальною біопсією, чи завдяки трансторакальній біопсії при периферичній пухлині легені. За гістологічною будовою пухлини усі хворі були розподілені таким чином: плоскоклітинний рак – 136 випадків (72,7±0,36%), залозистий – 51 випадок (27,3±2,6%).

Пацієнти були розподілені на дві групи: I група (порівняння) складалася з 72 хворих, яким виконані радикальні операції (пневмонектомія або лобектомія) з вибірковою лімфодисекцією, тобто видаленням тільки збільшених ЛВ за їх наявності. II група (досліджувана) налічувала 115 хворих, яким після видалення легені або її частки обов'язково виконували ІМЛД. Обидві групи хворих були зіставлювані за найважливішими прогностичними ознаками, стадією захворювання, гістологічним типом пухлини, статтю і віком. Основною відмінністю між ними був обсяг лімфодисекції.

Під час хірургічного втручання, при правобічній локалізації пухлинного процесу, проводилася широка медіастинотомія із перетином непарної вени. Виконувалося широке моноблочне видалення клітковини та ЛВ середостіння з мобілізацією верхньої порожнистої вени, оголенням трахеї, висхідного відділу аорти та плечоголового стовбура. При цьому видалялися верхні медіастинальні, верхні та нижні паратрахеальні, парааортальні, біфуркаційні, параезофагеальні лімфовузли, та ЛВ легеневої зв'язки. При локалізації пухлини в лівій легені, додатково до перелічених вище, видаляли субаортальні і парааортальні ЛВ. Видалені лімфатичні вузли маркували за групами згідно з класифікацією медіастинальних ЛВ Міжнародної асоціації з вивчення раку легені (IASLC) 2009 року [10]. Кількість видалених ЛВ в одного хворого коливалася від 5–10 у першій групі, та до 18–25 – у другій досліджуваній групі.

Гістологічне дослідження пухлини легені та ЛВ виконувалося методом світлової мікроскопії. У тих випадках, коли в лімфовузлах не знаходили ракових клітин, з них робили парафінові зрізи завтовшки 4–5 мкм, прикріплювали до предметного скла, і після відповідної підготовки обробляли МКАТ до цитокератинів, що були експресовані на ракових клітинах. У ділянках локалізації цитокератинових антигенів, які виявлялись за допомогою МКАТ, з'являлось коричневе гранулярне забарвлення, яке в подальшому розцінювалось як наявність ракових клітин у ЛВ. Характерними для клітин раку легені є цитокератини, розташовані на мембранах епітеліальних клітин.

У післяопераційному періоді безпосередні результати лікування оцінювали за такими критеріями: тривалість операції, обсяг інтраопераційної крововтрати, кількість ексудату за плевральними дренажами та тривалість ексудації, кількість та характер післяопераційних ускладнень. Порівняння частот виживаності хворих оцінювали з перевіркою статистичної значущості відмінностей за критерієм χ^2 . Для статистичного аналізу результатів дослідження використовували методи непараметричної статистичної оцінки за допомогою програми Statistica 6.0, SPSS 17.0.

Morphological verification of lung cancer diagnosis was conducted on the basis of pathomorphological study, performed at preoperative stage. Material was obtained during bronchoscopy in central localization of the tumor, or during bronchoscopy with transbronchial biopsy, or by the means of transthoracic biopsy in peripheral lung tumor. All patients were distributed by histological tumor structure in the following way: squamous cell cancer – 136 cases (72,7±0,36%), glandular cancer – 51 cases (27,3±2,6%).

The patients were divided into two groups: the first group (comparison group) consisted of 72 patients, who underwent radical operations (pneumonectomy or lobectomy) with selective lymph node dissection, namely removal of only enlarged lymph nodes if they were present. The patients of the second group, the study group (115 patients), obligatorily underwent ipsilateral mediastinal lymph node dissection after the removal of their lung or its part. Both groups of patients were compared with each other by the most important prognostic markers, stage of disease, histological type of the tumor, sex and age of the patients. The main difference between them was the amount of lymph node dissection.

Wide mediastinotomy with dissection of azygos vein was performed during surgical intervention in the cases of right-sided localization of tumor process. Broad monoblock removal of cellular tissue and mediastinal lymph nodes was performed with surgical release of superior vena cava, exposure of trachea, descending aorta and brachiocephalic trunk. Furthermore, upper mediastinal, upper and lower paratracheal, paraaortic, subcarinal, paraesophageal and pulmonary ligament lymph nodes were removed. When a tumor was localized in the left lung, subaortic and paraaortic lymph nodes were removed in addition to the abovementioned ones. The removed lymph nodes were marked by groups according to the IASLC (International Association for the Study of Lung Cancer) 2009 classification of mediastinal lymph nodes [10]. The number of removed lymph nodes in one patient ranged from 5 to 10 in the first group and from 18 to 25 in the second one (study group).

Histological examination of lung tumor and lymph nodes was performed using light microscopy. In the cases when no cancer cells were found in lymph nodes, 4–5 μm -thick paraffin sections were made from them and attached to the glass slide, and after respective preparation they were managed with monoclonal antibodies to cytokeratins which were expressed in cancer cells. In localization areas of cytokeratin antigens, which had been detected with the help of monoclonal antibodies, brown granular coloration appeared. It was further construed as the presence of cancer cells in lymph nodes. Cytokeratins, which are located on epithelial cell membranes, are characteristic of lung cancer cells.

Immediate treatment results in postsurgical period were assessed by the following criteria: duration of the surgery, the volume of intraoperative blood loss, the amount of exudate by pleural drainages and duration of exudation, number and character of postsurgical complications. Comparison of survival rates of the patients was performed with the test of statistical significance of differences by χ^2 criterion. Methods of non-parametric statistical estimate were used for statistical analysis of the results by the means of Statistica 6.0, SPSS 17.0 software.

РЕЗУЛЬТАТИ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

RESULTS AND DISCUSSION

Оперативні втручання з ІМЛД відрізнялись більш вираженою травмою, зумовленою контактом із структурами середостіння (трахея, стравохід, аорта) та розширенням меж операційного втручання. Це зумовило збільшення крововтрати в середньому на 50,3±8,5 мл. Доповнення операції ІМЛД збільшувало її тривалість у середньому на 30 хвилин. У ранньому післяопераційному періоді збільшувався об'єм ексудативної рідини по дренажах з плевральної порожнини на 136,2±18,4 мл. У ранньому післяопераційному періоді в одного хворого II групи мав місце тривалий хілоторакс після лівобічної пневмонектомії з ІМЛД. В усьому іншому структура післяопераційних ускладнень у групі з ІМЛД відповідала такій у першій групі (табл. 2).

Surgical interventions with ipsilateral mediastinal lymph node dissection were distinguished with a more expressed injury, caused by contact with mediastinal structures (trachea, esophagus, aorta) and expansion of the area of surgical intervention. It led to the increase in blood loss by 50,3±8,5 ml on average. Adding ipsilateral mediastinal lymph node dissection to surgical interference increased its duration by 30 minutes on average. An increase in the volume of exudate from pleural cavity through the drainages by 136,2±18,4 ml was observed in early postsurgical period. One patient of group II had long-term chylothorax after left-sided pneumonectomy with ipsilateral mediastinal lymph node dissection in early postsurgical period. Other than that, the structure of postsurgical complications in the group with ipsilateral mediastinal lymph node dissection corresponded with the one in the first group; it is shown in Table 2.

Таблиця 2. Структура післяопераційних ускладнень
Table 2. Structure of postsurgical complications

Ускладнення / Complication	Кількість випадків / Number of cases n (P ± p),%	
	I група / Group I (n=72)	II група / Group II (n=115)
Порушення серцевого ритму / Heart arrhythmia	11 (15,3±4,2)	20 (17,4±3,5)
Гостра серцево-судинна недостатність / Acute cardiovascular insufficiency	1 (1,4±1,3)	2 (1,7±1,3)
ТЕЛА / Pulmonary embolism	0	1 (0,8±0,7)
Емпієма плеври / Pleural empyema	3 (4,2±2,1)	5 (4,3±2,2)
Неспроможність кукси бронха / Failure of bronchial stump	1 (1,4±1,3)	0
Пневмонія в частці легені, що залишилася / Pneumonia in the remaining part of the lung	5 (6,9±3,6)	9 (7,8±3,4)
Гемоторакс / Hemothorax	2 (2,7±1,9)	5 (4,3±2,2)
Хілоторакс / Chylothorax	0	1 (0,8±0,7)
Разом / Total	23 (29,4±2,4)	43 (37,4±1,7)

Найчастіше зустрічалось порушення серцевого ритму у вигляді миготливої аритмії. Це, вірогідно, пов'язано зі значним контактом із рефлексогенними зонами при виконанні ІМЛД, та посттравматичним набряком зони втручання. Проте, в жодному разі це не призвело до смерті хворого. Аритмію завжди було купіровано медикаментозно. Статистичних розбіжностей у частоті зустрічальності зазначеного ускладнення (17,4 ± 3,5% в I групі проти 15,3 ± 4,2% в другій) не було.

Гостра серцева недостатність спостерігалась в обох групах в поодиноких випадках, але у одного хворого у I групі це ускладнення призвело до смерті. Один випадок ТЕЛА мав місце у II групі, та також мав фатальні наслідки.

Гнійно-септичні ускладнення спостерігали в обох групах хворих, причому, виконання ІМЛД на їхню частоту не впливало. Емпієма плеври, що була ускладнена бронхіальною норницею, зустрічалась лише в одному випадку у I групі (1,4 ± 1,3%). Відсутність неспроможності бронху у хворих II групи, швидше за все, обумовлена вдосконаленням техніки обробки кукси бронху та впровадженням розроблених нами методик ведення залишкової плевральної порожнини у післяопераційному періоді.

Ускладнення у вигляді пневмонії в частці легені, що залишилася після лобектомії, зустрічалися одна-

Heart rhythm disorder, namely ciliary arrhythmia, was the most common complication presumably due to significant contact with reflexogenic zones during ipsilateral mediastinal lymph node dissection and post-traumatic swelling of zone of interference. However, it did not lead to the patient's death in any of the cases. Arrhythmia was always managed with drugs. There were no statistical differences in the frequency of occurrence of the mentioned complication (17,4 ± 3,5% in group I versus 15,3 ± 4,2% in group II).

Acute cardiovascular insufficiency was observed in both groups in a low number of cases but one patient from group I died from this complication. One case of pulmonary embolism occurred in group II, also with fatal outcome.

Purulent-septic complications were observed in both groups of patients, moreover, performing ipsilateral mediastinal lymph node dissection did not have an impact on their frequency. Pleural empyema, which was complicated with bronchial fistula, was observed only in one case in group I (1,4%±1,3%). The absence of bronchial failure in the patients of group II was likely to be caused by the improvement of technique of management of the bronchial stump and implementation of our developed methods of management of residual pleural cavity in postsurgical period.

Complications in the form of pneumonia in the lobe of the lung, which was remaining after lobectomy, occurred

ково часто в обох групах. Ускладнення у вигляді хілоторакса, яке спостерігалось в одного хворого II групи, швидше за все, було пов'язане з виконанням ІМЛД. Це ускладнення проявлялося тривалим виділенням із плевральної порожнини рідини молочного кольору без запаху та елементів запалення. Післяопераційна летальність в обох групах була зумовлена різними причинами і становила 1,4% у першій групі та 0,8% у другій.

При гістологічному дослідженні видалених ЛВ серед 61 хворого з нодальним статусом N1, встановленим клінічно та інструментально (табл. 1), тільки у 55, тобто в 90,2% були знайдені метастази. Отже, в 6 клінічних випадках (9,8%) дані про ураження ЛВ були хибно позитивними. В той же час, серед 126 пацієнтів з нодальним статусом N0 до операції (табл. 1), у ЛВ при рутинному гістологічному дослідженні були знайдені метастази раку в 19 хворих, тобто в 15,1% випадків. Це є особливо важливим, оскільки вказує на можливу відсутність візуальних змін та/або рентгенологічних даних при метастатичному ураженні лімфовузлів та вказує на доцільність видалення всіх інтраторакальних ЛВ на боці ураженої легені.

Як вже було зазначено, рутинне гістологічне дослідження має недоліки, оскільки огляду підлягає лише частина кожного лімфатичного вузла. Крім того, при звичайних методах забарвлення іноді важко виявити окремі ракові клітини або їх кластери в ЛВ без морфологічних ознак неоангіогенезу та стромальної реакції. Тому виникає необхідність підвищення рівня морфологічного дослідження регіонарних ЛВ з метою виявлення окультних метастазів. Для цього нами були відібрані лімфатичні вузли хворих, у яких при світловій мікроскопії не було знайдено метастазів РЛ. Подалі було проведено їх імуногістохімічне дослідження з МКАТ до цитокератинів, які експресуються на мембранах ракових клітин. З метою негативного контролю препарати обробляли МКАТ СД 45 базального лейкоцитарного антигену для підтвердження правильного проведення реакції, при цьому лімфоїдні клітини забарвлювались у синій колір (рис. 1).

equally often in both groups. Complication in the form of chylothorax, which was observed in one patient of group II, was likely to be attributed to performance of ipsilateral mediastinal lymph node dissection. This complication manifested by durable milky exudate from pleural cavity without odor and elements of inflammation. Postsurgical lethality rate in both groups was caused by various factors and equaled to 1,4% in the first group and 0,8% in the second one.

During histological examination of removed lymph nodes among 61 patients with N1 nodal status, clinically and instrumentally confirmed (Table 1), metastases were found only in 55 cases (90,2%). Thus, in 6 clinical cases (9,8%) the data on lymph node lesion were false positive. At the same time, among 126 patients with N0 nodal status before surgery (Table 1) cancer metastases were found in 19 patients (15,1%) in lymph nodes during routine histological examination. It is significantly important, because it indicates possible absence of visual changes and/or radiographic findings in the cases of metastatic lesion of lymph nodes and it shows relevance of removal of all intrathoracic lymph nodes in the side of affected lung.

As it has already been mentioned, routine histological examination has its disadvantages, because only limited part of every lymph node is examined. What is more, it is sometimes difficult to detect separate tumor cells or their clusters in the lymph node without morphological features of neoangiogenesis and stromal reaction using usual staining methods. Therefore, the need for a more detailed morphological study of regional lymph nodes arises for the purpose of detecting occult metastases. In order to do that, we selected lymph nodes in which no metastases of lung cancer had been found during light microscopy. Then an immunohistochemical study of them with monoclonal antibodies to cytokeratins, which were expressed on cancer cell membranes, was performed. For the purpose of negative control preparations were managed with monoclonal antibodies to CD45 of basal leukocyte antigen for confirming the proper conduct of reaction, and lymphoid cells stained blue (Fig. 1).

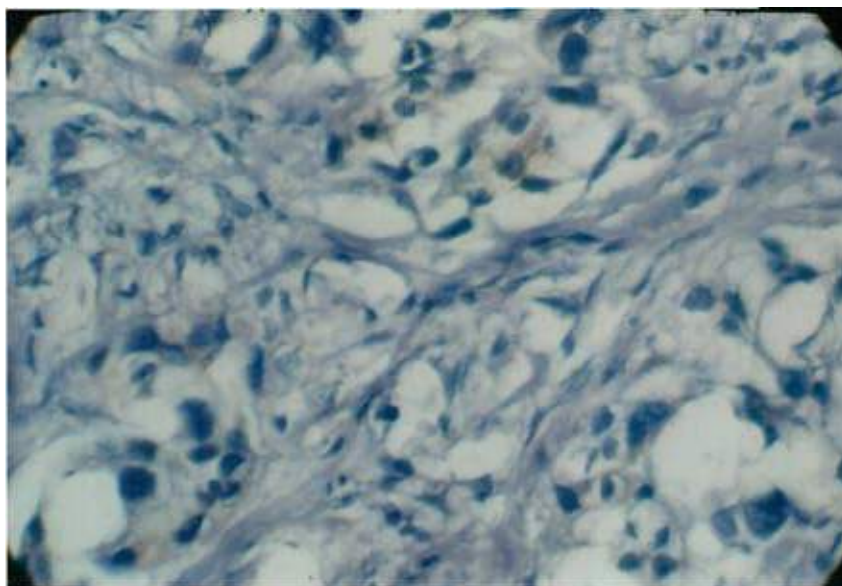


Рис. 1. Мікрофотографія лімфатичного вузла, обробленого моноклональним антитілом до антигену СД 45. Негативний контроль. Лімфоїдні клітини забарвлені в синій колір, x400

Fig. 1. Microphotography of a lymph node, managed with monoclonal antibody to CD45 antigen. Negative control. Lymphoid cells are stained blue, x400

Після звичайного гістологічного дослідження додатково було обстежено з використанням імуногістохімічного методу лімфатичні вузли 29 хворих, у яких при світловій мікроскопії було встановлено нодальний статус N0. Загалом проведено імуногістохімічне дослідження 73 умовно «інтактних» ЛВ з МКАТ до цитокератинів.

При імуногістохімічному дослідженні лімфовузла з МКАТ до цитокератинів, за наявності метастазів або окремих ракових клітин, виявляли острівці з коричневим забарвленням (рис. 2).

У шести хворих з 29, тобто ще у 20,7±3,4% випадків у лімфатичних вузлах були виявлені невеликі скупчення клітин (кластерів) з коричневим забарвленням, що відповідає цитокератин-позитивним раковим клітинам, тобто метастазам (рис. 2).

After routine histological examination lymph nodes of 29 patients were additionally examined using immunohistochemical method. N0 nodal status of them was established during light microscopy. In total, immunohistochemical study of 73 conditionally «intact» lymph nodes was performed with monoclonal antibodies to cytokeratins.

During immunohistochemical study of the lymph node with monoclonal antibodies to cytokeratins, in the cases when metastases or individual cancer cells were present, brown-stained islets were detected (Fig. 2).

In 6 patients out of 29 (20,7%±3,4%) small brown-stained cell clusters, which corresponded to cytokeratin-positive cancer cells, i.e. metastases, were detected in lymph nodes (Fig. 2).

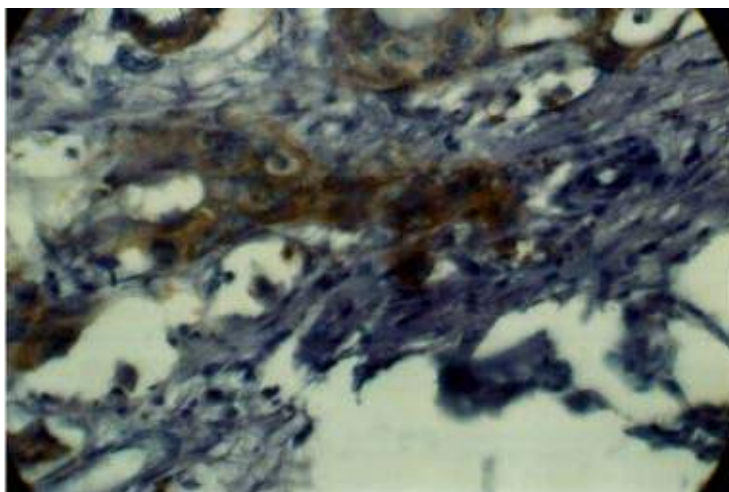


Рис. 2. Мікрофотографія лімфатичного вузла, обробленого моноклональним антитілом до цитокератинів.

Цитокератин-позитивні ракові клітини мають коричневе забарвлення, x400

Fig. 2. Microphotography of a lymph node, managed with monoclonal antibody to cytokeratins.

Cytokeratin-positive cancer cells are brown-stained, x400

Таким чином, кількість уражених ЛВ у 29 додатково обстежених хворих становила 20,7%. Отже, загальна кількість хворих з ураженими лімфовузлами зросла на 3,2%. Цілкові ймовірно, що при додатковому вивченні стану усіх видалених лімфатичних вузлів в усіх хворих, цей показник ще збільшиться. Отримані дані свідчать, що передопераційна рентгенологічна діагностика (КТ з контрастом), інтраопераційна візуальна та мануальна оцінка стану лімфатичних вузлів, та навіть післяопераційне морфологічне дослідження, не дозволяють виявити усі метастатично змінені ЛВ (табл. 3).

Thus, the number of affected lymph nodes in 29 additionally examined patients was 20,7%. So, the total number of the patients with affected lymph nodes increased by 3,2%. It is quite likely that this number could increase even more if all the removed lymph nodes in every patient were studied additionally. The obtained data show that presurgical diagnostic radiology (CT with contrast), intraoperative visual and manual assessment of the status of lymph nodes, and even postsurgical morphological study do not allow all metastatically changed lymph nodes to be detected (Table 3).

Таблиця 3. Частота виявлення метастазів у лімфовузлах хворих на різних етапах дослідження
Table 3. Detection rate of metastases in the lymph nodes of the patients at different stages of the study

Група хворих (кількість) Group of patients (number)	N1 встановлено до операції established before surgery n, (P ± p,%)	pN1 (світлова мікроскопія) (light microscopy) n, (P ± p,%)	pN1 (ІГХ, додатково серед 29 хворих) (immunohistochemical method, additionally among 29 patients) n, (P ± p,%)	pN (загалом) (total) n, (P ± p,%)
I (72)	18 (25,0 ± 5,1)	35 (48,6 ± 5,9)	2 (2,8 ± 1,9)	37 (51,4 ± 5,9)*
II (115)	43 (37,4 ± 4,5)	74 (64,4 ± 4,5)	4 (3,5 ± 1,7)	78 (67,8 ± 4,4)*

Примітка: *розбіжності достовірні (p=0,042) порівняно між показниками I та II груп.

Note: *differences are significant (p=0,042) between the values of groups I and II.

З таблиці 3 видно, що у хворих на РЛ після радикальних операцій, доповнених ІМЛД, зростає частота

It can be seen from the table above that the detection rate of metastases in regional lymph nodes of the pati-

виявлення при світловій мікроскопії метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах з $48,6 \pm 5,9\%$ у хворих I групи до $64,4 \pm 4,5\%$ у хворих другої. В той же час застосування в декількох випадках ІГХ дослідження (пропорційно до загальної кількості хворих в кожній групі) робить різницю в виявленні метастазів достовірною ($67,8 \pm 4,4\%$ проти $51,4 \pm 5,9\%$, $p = 0,042$) у хворих II та I груп відповідно.

Для оцінки виживаності в обох групах всі хворі були стратифіковані по стадіях залежно від стану регіонарних лімфатичних вузлів (pN0 та pN1) на підставі даних, отриманих при патоморфологічному дослідженні видалених препаратів. Було проаналізовано результати одно- та трирічної виживаності хворих. При оцінці однорічної виживаності у хворих II групи з ІМЛД зі стадіями пухлинного процесу $T_{1-3}N_0M_0$ (рис. 3) відзначено незначне збільшення виживаності ($93,8 \pm 3,2\%$) порівняно з хворими першої групи, яким виконана вибіркова лімфодисекція ($90,5 \pm 3,7\%$), відмінності при цьому не є достовірними. Також не було зафіксовано достовірних змін в однорічній виживаності серед хворих обох груп за наявних метастазів в лімфатичних вузлах (рис 3.). Так, у хворих I групи з вибірковою видаленням ЛВ рівень виживаності склав $69,1 \pm 2,1\%$, а у хворих II групи після ІМЛД – $75,2 \pm 2,3\%$.

ents with lung cancer in light microscopy increases from $48,6 \pm 5,9\%$ in the patients of group I to $64,4 \pm 4,5\%$ in the patients of group II after radical surgeries with additional ipsilateral mediastinal lymph node dissection. At the same time, the use of immunohistochemical study in several cases (proportionally to the total number of patients in each group) makes the difference in detecting metastases significant ($67,8 \pm 4,4\%$ versus $51,4 \pm 5,9\%$, $p = 0,042$) in the patients of groups II and I respectively.

In order to assess the survival rate in both groups all the patients were stratified by stages depending on the status of regional lymph nodes (pN0 and pN1) on the basis of the data, obtained during pathomorphological study of the removed preparations. The results of one-year and three-year survival rate of the patients were analyzed. When assessing one-year survival rate, in the patients of group II with ipsilateral mediastinal lung cancer, who had $T_{1-3}N_0M_0$ stages of tumor process (Fig. 3), a slight increase in survival rate ($93,8 \pm 3,2\%$) was detected in comparison with the patients of group I, who underwent selective lymph node dissection ($90,5 \pm 3,7\%$); differences were not significant. No significant changes in one-year survival rate were noted among the patients of both groups in the cases of the presence of metastases in the lymph nodes (Fig. 3). So, survival rate of the patients of group I with selective removal of the lymph nodes was $69,1 \pm 2,1\%$, and survival rate of the patients of group II after ipsilateral mediastinal lymph node dissection – $75,2 \pm 2,3\%$.

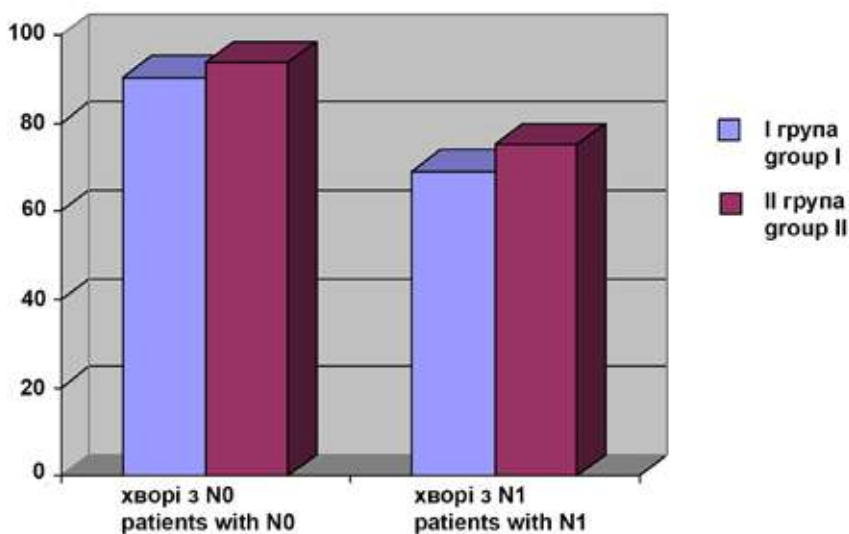


Рис. 3. Показники однорічної виживаності хворих на рак легені обох груп залежно від ураження лімфовузлів
Fig. 3. Values of one-year survival rate of the patients with lung cancer of both groups depending on lesion of the lymph nodes

В той же час, трирічна виживаність у хворих на рак легені зі стадіями $T_{1-3}N_0M_0$, тобто без метастазів у ЛВ в I групі склала $50,0 \pm 1,7\%$, а в II групі – $62,3 \pm 1,9\%$ (рис. 4). Зазначені показники мали достовірні відмінності ($p = 0,047$). Очевидно, підвищення трирічної виживаності обумовлено двома обставинами. По-перше, це може бути пов'язано з більш точним стадіюванням завдяки видаленню та дослідженню більшої кількості ЛВ. По-друге, пов'язано очевидно, з видаленням уражених метастазами лімфатичних вузлів при ІМЛД, які не були виявлені при гістологічному дослідженні, що обумовлено межею можливості світлової мікроскопії в розпізнаванні мікрометастазів.

At the same time, three-year survival rate of the patients with lung cancer, who had $T1-3N0M0$ stages, i.e. without metastases in the lymph nodes, in group I was $50,0 \pm 1,7\%$, in group II – $62,3 \pm 1,9\%$ (Fig. 4). The mentioned values had significant differences ($p = 0,047$). It is evident that the increase in three-year survival rate was caused by two factors. Firstly, it can be connected with a more accurate staging thanks to removal and study of a larger number of lymph nodes. Secondly, it was apparently connected with removal of metastatically affected lymph nodes during ipsilateral mediastinal lymph node dissection, which had not been detected during histological study due to limited possibilities of light microscopy in detecting micrometastases.

Більш значні відмінності у трирічній виживаності відзначені серед хворих з наявністю уражених лімфатичних вузлів (рис. 4). Так, серед хворих на рак легені I групи, трирічна виживаність склала $40,5 \pm 1,3\%$, що було достовірно нижче ($p = 0,019$), ніж серед хворих II групи, у яких вона дорівнювала $56,8 \pm 1,5\%$. Зазначене збільшення трирічної виживаності у хворих після ІМЛД забезпечується за рахунок більш повної ерадикації уражених ЛВ.

More significant differences in three-year survival rate were noted among the patients with affected lymph nodes (Fig. 4). Indeed, in the patients of group I with lung cancer three-year survival rate was $40,5 \pm 1,3\%$, which was significantly lower ($p = 0,019$) than in the patients of group II – $56,8 \pm 1,5\%$. The mentioned increase in three-year survival rate in the patients after ipsilateral mediastinal lymph node dissection was achieved due to a more complete eradication of affected lymph nodes.

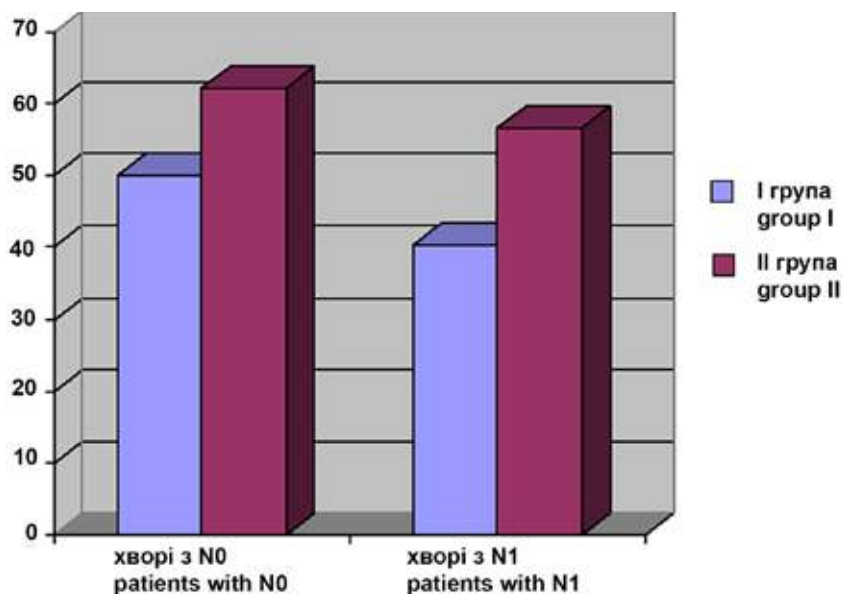


Рис. 4. Показники трирічної виживаності хворих на рак легені обох груп залежно від ураження лімфовузлів
Fig. 4. Values of three-year survival rate of the patients with lung cancer of both groups depending on lesion of the lymph nodes

Наведені показники виживаності після виконання ІМЛД можуть бути принциповим доказом можливості успішного вдосконалення зазначеного хірургічного методу лікування хворих на рак легені.

Presented values of survival rate after performing ipsilateral mediastinal lymph node dissection can be an essential proof of possibility of successful improvement of the mentioned surgical treatment method of the patients with lung cancer.

ВИСНОВКИ

Виконання хворим на рак легені під час хірургічного втручання іпсилатеральної медіастинальної лімфодисекції не впливає на післяопераційну летальність та частоту і структуру ускладнень.

При дослідженні лімфатичних вузлів, які за даними світлової мікроскопії вважалися неураженими на рак, за допомогою моноклональних антитіл до цитокератинів додатково були знайдені метастази раку в лімфовузлах у 20,7% хворих. Це дозволяє більш точно визначити стадію захворювання та вибрати оптимальний варіант ад'ювантної терапії.

У хворих на рак легені після радикальних операцій, доповнених іпсилатеральною медіастинальною лімфодисекцією, достовірно зростає частота виявлення метастазів у регіонарних лімфатичних вузлах з 51,4 до 67,8%.

Обов'язкова іпсилатеральна медіастинальна лімфодисекція при операціях з приводу раку легені підвищує загальну трирічну виживаність на 16,3%, особливо у хворих з ураженими лімфатичними вузлами.

CONCLUSIONS

Performing ipsilateral mediastinal lymph node dissection in patients with lung cancer during surgical interference does not have an impact on postsurgical lethality rate and frequency and structure of complications.

During the study of lymph nodes, which, according to light microscopy, were considered unaffected by cancer, additional lymphogland metastases were found in 20,7% of the patients by the means of monoclonal antibodies to cytokeratins. It allows the stage of the disease to be more accurately determined and optimal type of adjuvant therapy to be chosen.

Detection rate of metastases in regional lymph nodes significantly increases from 51,4% to 67,8% in patients with lung cancer after radical operations with additional ipsilateral mediastinal lymph node dissection.

Obligatory ipsilateral mediastinal lymph node dissection in surgeries for lung cancer increases overall three-year survival rate, especially in patients with affected lymph nodes by 16,3%.

СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ

REFERENCES

1. Федоренко З.П., Гулак Л.О., Михайлович Ю.Й. та ін. Рак в Україні. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. *Бюлетень національного канцер-реєстру України*. 2020. № 21. 136 с.
2. Yang W., Yandong Z., Tong Q., Shicheng L. Impact of visceral pleural invasion on the association of extent of lymphadenectomy and survival in stage I non-small cell lung cancer. *Cancer Medicine*. 2019. Vol. 8. P. 669–678. DOI: <https://doi.org/10/1002/cam.4.199.0>
3. Колеснік О.П., Шевченко А.І., Каджоян А.В. Віддалені результати хірургічного лікування хворих з ранніми стадіями недрібноклітинного раку легені. *Клінічна онкологія*. 2018. Т. 85, № 3. С. 23–26.
4. Шутко А.Н. Прогноз продолжительности жизни при метастатическом немелкоклеточном раке легкого. *Вопросы онкологии*. 2018. Т. 64, № 4. С. 522–527.
5. Tomohiro H., Keiju A., Jomohiro M., Tomoyuki H. Mediastinal nodal involvement in patients with clinical stage I non-small-cell lung cancer. *Journal of thoracic oncology*. 2015. Vol. 10, № 6. P. 930–936.
6. Ito M., Minamiya Y., Kawai H. Intraoperative detection of lymph node micrometastasis with flow cytometry in non-small cell lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2005. Vol. 130. P. 753–758.
7. Xinghua C., Difan Z., Yuan L., Hang L. Tumor histology predicts mediastinal nodal status and may be used to guide limited lymphadenectomy in patients with clinical stage I non-small cell lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2018. Vol. 155, № 6. P. 2648–2656.
8. Brendon M., Jialin M., Sebron H., Benjamin L. Extent of lymphadenectomy is associated with oncological efficacy of sublobar resection for lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2019. Vol. 157, № 6. P. 2454–2465.
9. Kim H.K. What should thoracic surgeons consider during surgery for ground-glass nodules: lymph node dissection. *Chest. Surg.* 2021. Vol. 54, № 5. P. 342–347.
10. Rusch V., Asamura H., Watanabe H., Giroux D. The IASLC Lung Cancer Staging Project: A Proposal for a New International Lymph Node Map in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology*. 2009. Vol. 4, № 5. P. 568–577.
1. Fedorenko ZP, Gulak LO, Mykhailovych YuY. and others. Cancer in Ukraine. Morbidity, mortality, performance indicators of the oncology service. *Bulletin of the National Chancery Registry of Ukraine*. 2020;21:136. (In Ukrainian).
2. Yang W, Yandong Z, Tong Q, Shicheng L. Impact of visceral pleural invasion on the association of extent of lymphadenectomy and survival in stage I non-small cell lung cancer. *Cancer Medicine*. 2019;8:669–78. (In English). DOI: <https://doi.org/10/1002/cam.4.199.0>
3. Kolesnik OP, Shevchenko AI, Kajoyan AV. Long-term results of surgical treatment of patients with early stages of non-small cell lung cancer. *Clinical oncology*. 2018;85(3):23–6. (In Ukrainian).
4. Shutko AN. Life expectancy in metastatic non-small cell lung cancer. *Issues of oncology*. 2018;64(4):522–7. (In Russian).
5. Tomohiro H, Keiju A, Jomohiro M, Tomoyuki H. Mediastinal nodal involvement in patients with clinical stage I non-small-cell lung cancer. *Journal of thoracic oncology*. 2015;10(6):930–6. (In English).
6. Ito M, Minamiya Y, Kawai H. Intraoperative detection of lymph node micrometastasis with flow cytometry in non-small cell lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2005;130:753–8. (In English).
7. Xinghua C, Difan Z, Yuan L, Hang L. Tumor histology predicts mediastinal nodal status and may be used to guide limited lymphadenectomy in patients with clinical stage I non-small cell lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2018;155(6):2648–56. (In English).
8. Brendon M, Jialin M, Sebron H, Benjamin L. Extent of lymphadenectomy is associated with oncological efficacy of sublobar resection for lung cancer. *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. 2019;157(6):2454–65. (In English).
9. Kim HK. What should thoracic surgeons consider during surgery for ground-glass nodules: lymph node dissection. *Chest. Surg.* 2021;54(5):342–7. (In English).
10. Rusch V, Asamura H, Watanabe H, Giroux D. The IASLC Lung Cancer Staging Project: A Proposal for a New International Lymph Node Map in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology*. 2009;4(5):568–77. (In English).

Перспективи подальших досліджень

Prospects for further research

На підставі аналізу літературних джерел та отриманих результатів можна зробити висновок, що на сьогоднішній день залишається актуальним питання обсягу лімфодисекції при хірургічному лікуванні хворих на рак легені. Важливе значення має подальше вивчення можливостей молекулярно-біологічних методів в дослідженні видалених лімфатичних вузлів, що сприяє уточненню стадії захворювання та вибору оптимальної ад'ювантної терапії.

On the basis of analysis of literature sources and obtained results the conclusion can be made that the issue of lymph node dissection in surgical treatment of patients with lung cancer remains topical. Further study of possibilities of molecular-biological methods in examining removed lymph nodes, which contributes to specification of the stage of disease and selection of optimal adjuvant therapy, is of significant importance.

Конфлікт інтересів

Conflict of interest

Автори заявляють про відсутність конфлікту інтересів.

The authors declare no conflict of interest.

Інформація про фінансування

Funding information

Фінансування видатками Державного бюджету України.

Financed by the state budget of Ukraine.

ВІДОМОСТІ ПРО АВТОРІВ

INFORMATION ABOUT AUTHORS

Красносельський Микола Віллєнович – доктор медичних наук, професор, директор Державної установи «Інститут медичної радіології та онкології ім. С.П. Григор'єва Національної академії медичних наук України»; вул. Пушкінська, буд. 82, Харків, Україна, 61024;
e-mail: medrad20@ukr.net
моб.: +38(050) 300-56-97

Krasnoselskyi Mykola Villenovych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Director of State Organization «Grigoriev Institute for Medical Radiology and Oncology of the National Academy of Medical Sciences of Ukraine»; 82, Pushkinska Str., Kharkiv, Ukraine, 61024;
e-mail: medrad20@ukr.net
tel.: +38(050) 300-56-97

Внесок автора: обґрунтування мети та завдань дослідження, аналіз отриманих результатів, корегування виконаної роботи.

Author's contribution: interpretation of the purpose and goals of the study, analysis of obtained results, correction of the work.

Старіков Володимир Іванович – доктор медичних наук, професор, завідувач кафедри онкології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; пр. Науки, буд. 4, Харків, Україна, 61022;
e-mail: star.onco@i.ua
моб.: +38(050) 926-67-60

Внесок автора: аналіз отриманих результатів, оцінка ефективності запропонованих методик, корегування виконаної роботи, загальне керівництво.

Ходак Андрій Сергійович – кандидат медичних наук, доцент кафедри онкології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; пр. Науки, буд. 4, Харків, Україна, 61022;
e-mail: a.khodak@i.ua
моб.: +38(050) 619-36-31

Внесок автора: статистична обробка отриманих результатів, написання основного тексту статті.

Мужичук Олексій Володимирович – доктор медичних наук, професор кафедри онкології Харківського національного медичного університету Міністерства охорони здоров'я України; пр. Науки, буд. 4, Харків, Україна, 61022;
e-mail: alexmuzhychuk@gmail.com
моб.: +38(050) 583-05-26

Внесок автора: статистична обробка даних, аналіз отриманих результатів та формулювання висновків, написання основного тексту статті.

Starikov Volodymyr Ivanonych – Doctor of Medical Sciences, Professor, Head of Department of Oncology of Kharkiv National Medical University the Ministry of Health of Ukraine; 4, Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: star.onco@i.ua
tel.: +38(050) 926-67-60

Author's contribution: analysis of the obtained results, assessment of efficacy of the proposed methods, correction of the work, general management.

Khodak Andriy Serhiyovych – Candidate of Medical Sciences, Associate Professor of Department of Oncology of Kharkiv National Medical University the Ministry of Health of Ukraine; 4, Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: a.khodak@i.ua
tel.: +38(050) 619-36-31

Author's contribution: statistical processing of the obtained results, writing the main body of the work.

Muzhychuk Oleksiy Volodymyrovych – Doctor of Medical Sciences, Professor of Department of Oncology of Kharkiv National Medical University the Ministry of Health of Ukraine; 4, Nauky Ave., Kharkiv, Ukraine, 61022;
e-mail: alexmuzhychuk@gmail.com
tel.: +38(050) 583-05-26

Author's contribution: statistical processing of the data, analysis of the obtained results, drawing conclusions and writing the main body of the work.

Рукопис надійшов
Manuscript was received
08.05.2022

Отримано після рецензування
Received after review
10.08.2022

Прийнято до друку
Accepted for printing
29.09.2022

Опубліковано
Published
30.09.2022