

АХМЕДОВ БАХРОМ БАХТИЕРОВИЧ

**НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ
ВНУТРИГРУДНЫХ МЕТАСТАЗОВ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – доктор медицинских наук, профессор, академик РАН – Стилиди Иван Сократович).

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор,
академик РАН

Давыдов Михаил Иванович

Официальные оппоненты:

Пикин Олег Валентинович, доктор медицинских наук, профессор, заведующий торакальным хирургическим отделением Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена - филиала Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич, доктор медицинских наук, профессор, заместитель главного врача по онкологии, руководитель онкологического центра Частного учреждения здравоохранения «Центральная клиническая больница «РЖД-Медицина».

Левченко Евгений Владимирович, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, заведующий отделением торакальной онкологии федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация: федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «22» июня 2023 года в 13-00 часов на заседании диссертационного совета 21.1.032.01, созданного на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии им Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе д. 24 и на сайте www.ronc.ru

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115522, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «.....».....2023 года

Ученый секретарь
Диссертационного совета,
Доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и степень ее разработанности

Лёгкие являются одной из наиболее частых локализаций метастазов злокачественных новообразований. Их изолированное поражение встречается, по данным различных авторов, от 6,5% до 30%, в зависимости от конкретного вида онкологического заболевания. В 20% случаев лёгкие являются единственной локализацией метастазов и этот процент меняется в зависимости от первичной локализации опухоли, при остеогенных и мягкотканых саркомах лёгкие поражаются в 60-81% случаев. Проблема метастазирования имеет важное клиническое значение, так как смерть большинства больных наступает в результате метастазирования и диссеминации опухолевого процесса.

История хирургического лечения лёгочных метастазов насчитывает более 130 лет. Предположительно первая операция по поводу метастазов была выполнена Weinlechner в 1882 году. Немецкий хирург выполнил удаление саркомы передней грудной стенки с одномоментной резекцией её метастаза в лёгком. В 1991 г. был создан Международный реестр по метастазам в лёгких (IRLM). В 1997 г. были опубликованы отдалённые результаты лечения 5206 пациентов с метастазами в лёгких различных первичных опухолей, которые лечились в европейских и американских клиниках. Это исследование проводилось с учётом прогностических групп и факторов риска, однако результаты не были достоверны из-за типовой гетерогенности.

Количество операций по поводу метастазов в лёгких в нашей стране и в мире неуклонно растёт, расширяются показания к хирургическому вмешательству и всесторонне изучаются факторы прогноза, непосредственно влияющие на продолжительность жизни. Так и не сформулирован консенсус относительно критериев отбора больных, показаний к повторным резекциям солитарных и множественных метастазов и оптимального объёма операции.

Учитывая, что некоторые метастазы имеют чёткую устойчивость ко всем видам консервативной терапии, хирургическое лечение на сегодняшний день является полностью оправданным и единственным реально эффективным методом лечения, а для большинства пациентов, имеющих метастазы в лёгких, хирургическое их удаление может быть единственной, реальной надеждой на значительное увеличение продолжительности жизни, а иногда и на выздоровление.

Благодаря повышению эффективности химиотерапии, появлению новейших диагностических методов, анестезиологического и хирургического пособия, показания к хирургическим вмешательствам по поводу метастазов в лёгких расширяются. Однако в основном эти операции остаются прерогативой крупных торакальных клиник. Врачи многих специальностей, в том числе и онкологи, не занимающиеся торакальной онкологией, иногда не

совсем правильно представляют себе возможности хирургического и комбинированного методов лечения метастатических поражений лёгких. В результате чего, больные неоправданно получают отказ в специальном лечении и переводятся на симптоматическую терапию с ярлыком «инкурабельных».

Оценка риска хирургического вмешательства — сложный процесс. Необходимо комплексно оценить функциональный статус пациента, сопутствующую патологию и объем оперативного вмешательства (объем резекции лёгкого). Хотя обычно объем резекции лёгкого незначителен, в некоторых случаях он может оказаться более обширным, чем ожидалось, или пациенту могут потребоваться повторные операции. Эти факторы должны быть учтены в предоперационной оценке, чтобы предсказать функциональный дыхательный статус пациента после операции.

Однако всегда следует помнить о том, что не все больные способны перенести хирургическое вмешательство, такие факторы как пожилой возраст больного, тяжёлое состояние пациента, множественные метастазы в лёгких могут быть препятствием к радикальному хирургическому лечению. Высокой эффективностью в таких ситуациях обладает лечение с помощью стереотаксической установки «Кибер-нож». «Кибер-нож» может стать альтернативой хирургическому лечению, при наличии противопоказаний к операции. Эта методика только развивается в нашей стране и показания к её использованию пока не определены, требуется дальнейший набор материала и его анализ.

Как в отечественной, так и зарубежной литературе, широко дискутируется значение факторов прогноза, непосредственно или косвенно влияющих на продолжительность жизни больных с метастатическим поражением лёгких.

Все изложенное убеждает нас в актуальности избранной темы и побуждает предпринять исследование непосредственных и отдалённых результатов лечения, основанное на большом клиническом материале, собранном в одном учреждении, и выработать тактику хирургического лечения этого контингента больных.

Цель исследования

Совершенствование методов диагностики, изучение факторов прогноза, определение места хирургического метода с целью улучшения результатов комбинированного лечения больных с метастатическими опухолями лёгких.

Задачи исследования

- 1 Оценить возможности РГ, КТ, СКТ в диагностике лёгочных метастазов.
- 2 Определить функциональный статус больных, которым можно проводить хирургическое удаление метастатических опухолей лёгких.

- 3 Определить прогностические факторы, влияющие на продолжительность жизни после удаления лёгочных метастазов.
- 4 Определить место хирургического метода в комбинированном лечении метастазов в лёгких.
- 5 Определить значение видеоторакоскопии в хирургическом лечении метастатических опухолей лёгких.
- 6 Изучить целесообразность и показания к повторным хирургическим вмешательствам по поводу рецидивных поражений лёгких.
- 7 Оценить выживаемость больных после хирургического лечения лёгочных метастазов.
- 8 Определить возможности радиочастотной термоабляции в лечении метастатических опухолей лёгких и разработать показания к их применению.
- 9 Разработать стратегию лечения больных с метастазами в лёгких на основе многофакторного анализа отдалённых результатов.

Методология и методы исследования

Диссертационная работа представляет собой ретроспективное исследование, основанное на анализе архива торакоабдоминального отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России за 1997-2017 годы. В базу данных вносили результаты лечения пациентов, которым проводилось хирургическое лечение по поводу внутригрудных метастазов следующих заболеваний: колоректального рака, герминогенных опухолей, рака почки, остеогенных сарком и сарком мягких тканей. Из исследования исключали пациентов, у которых по данным послеоперационного гистологического исследования диагноз метастаза злокачественного новообразования не подтверждался.

Всем пациентам выполняли рентгенографию и КТ грудной клетки, данные интраоперационной ревизии сопоставляли с данными различных методов предоперационного обследования.

Результаты лечения оценивали в зависимости от вида заболевания, предшествующего лечения, первичной или повторной резекции метастазов и использованного хирургического доступа.

Оцениваемые параметры включали время операции, интраоперационную кровопотерю, частоту послеоперационных осложнений и послеоперационную летальность. Оценивали частоту прогрессирования, общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Статистический анализ проводили с помощью программы IBM SPSS. Качественные критерии сравнивали методом хи-квадрат теста, таблиц 2x2, количественные – методом Манна-Уитни.

Факторный анализ бинаминальных критериев проводили методом логистической регрессии. Анализ факторов, влияющих на показатели выживаемости, проводили с использованием Cox регрессии. Саму выживаемость оценивали методом Kaplan-Meier, достоверность различий между группами – методом теста log rank.

Научная новизна

Впервые, на значительном материале, проведён анализ прогностических факторов, влияющих на результаты лечения больных с лёгочными метастазами первичных опухолей различной локализации. Уточнены критерии функционального отбора пациентов для хирургического удаления метастазов из лёгких. Определены чёткие показания для выполнения оперативных вмешательств по поводу метастатического поражения лёгких. Определены показания к повторным оперативным вмешательствам на лёгких по поводу метастазов. Показано влияние таких операций на продолжительность жизни пациентов. Определена целесообразность активной хирургической тактики при наличии удалимых экстрапульмональных метастазов.

Теоретическая и практическая значимость

Полученные нами результаты позволят уменьшить число отказов в хирургическом лечении больных с метастатическими опухолями лёгких. Повысят эффективность лечения больных с метастазами в лёгких различных злокачественных опухолей за счёт правильного выбора тактики лечения, объёма и доступа оперативного вмешательства. Определён необходимый объём диагностических методов и последовательность их выполнения при планировании хирургического удаления метастазов. Изучены факторы прогноза, позволяющие индивидуально прогнозировать исход лечения, что даёт возможность решить вопрос о сроках наблюдения за больными после резекции лёгких и о необходимости дополнительных диагностических мероприятий.

Личный вклад

Автор провёл детальный анализ литературы, посвящённой вопросам хирургического лечения внутригрудных метастазов, что позволило сформулировать концепцию и дизайн диссертационной работы.

Автор разработал стратегию лечения пациентов для каждой нозологической формы заболевания, установил клинические факторы, которые необходимо учитывать при определении показаний к операции. Автор изучил оптимальные хирургические подходы, сформулированы принципы выбора хирургического доступа и объёма операции при внутригрудных метастазах.

Автор произвёл статистическую обработку данных, изучил непосредственные и отдалённые, функциональные и медико-экономические результаты лечения больных с внутригрудными метастазами различных видов злокачественных новообразований.

Соответствие паспорту специальности

Диссертация соответствует паспорту специальности 3.1.6. Онкология, лучевая терапия, направлению исследований п.4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии, направленных на лечение онкологических заболеваний».

Положения выносимые на защиту

1. Перед планированием хирургического лечения по поводу внутригрудных метастазов злокачественного новообразования необходимо комплексное обследование, которое обязательно должно включать МСКТ грудной клетки и оценку функционального статуса пациента.

2. Возможно расширение показаний к удалению внутригрудных метастазов у пациентов с низким функциональным статусом при использовании мультимодальной комбинированной анестезии и трехкомпонентной эпидуральной анальгезии.

3. Хирургическое лечение должно рассматриваться как основное у пациентов с резектабельными метастазами колоректального рака, остеосарком и рака почки.

4. При технической возможности целесообразно проведение химиотерапии до резекции внутригрудных метастазов герминогенных опухолей, колоректального рака и остеосарком.

5. При технической выполнимости и отсутствии объективных противопоказаний предпочтительно использование торакоскопического хирургического доступа для лечения внутригрудных метастазов злокачественного новообразования.

6. Выполнение повторных хирургических вмешательств по поводу метастазов злокачественного новообразования в лёгких оправдано при условии возможности достижения R0 резекции.

7. У пациентов с внутригрудными метастазами злокачественного новообразования и противопоказаниями к хирургическому лечению возможно использование термоабляции и стереотаксической лучевой терапии.

Внедрение результатов исследования

Результаты диссертационной работы и сформированные в её процессе алгоритмы лечения внедрены в практику и используются в рутинной работе торакоабдоминального отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, используются в рутинной работе онкологических клиник.

Апробация

Апробация диссертации состоялась «10» января 2023 года на совместной научной конференции онкологического отделения хирургических методов лечения №11 (торакальной онкологии), онкологического отделения хирургических методов лечения №3 (колопроктологии), онкологического отделения хирургических методов лечения №6 (абдоминальной онкологии), онкологического отделения хирургических методов лечения №5 (эндокринной онкологии), онкологического отделения лекарственных методов лечения (химиотерапевтического) №5, онкологического отделения хирургических методов лечения №4 (онкоурологии), онкологического отделения хирургических методов лечения №1 (опухолей кожи, костей, мягких тканей) отдела общей онкологии НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России

Материалы исследования были представлены на научных конференциях и конгрессах:

- X Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии 23-25 апреля 2018 г. Тема доклада «Хирургическое лечение метастазов КРР в легкие»;
- Второй форум онкологов радиологов For Live 23-28 сентября 2019 г. Тема доклада «Хирургическое лечение метастазов рака почки в легкие»;
- Форум Урал Онко 12-13 марта 2020 г. Екатеринбург. Тема доклада «Возможности лечения метастазов остеосарком в легкие»;
- VII Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2021» 21-27 июня 2021 г. Тема доклада «Факторы прогноза в лечении метастазов герминогенных опухолей в легкие»;
- XXV конгресс RUSSCO 9-12 ноября 2021 г. Тема доклада «Метастатические опухоли легких»;
- Конференция «Опухоли ЖКТ: Колоректальный рак» Москва, 17-18 марта 2022 г. Тема доклада « Факторы прогноза в хирургическом лечении метастазов колоректального рака в легкие».
- Конгресс всемирного общества сердечно сосудистых и торакальных хирургов 15-18 сентября 2022г. Санкт-Петербург. Тема доклада «Хирургическое лечение метастатических опухолей легких».

Публикации

Материалы диссертационного исследования изложены в полном объеме в 20 публикациях, из них в 10 научных статьях в журналах, которые внесены в перечень

рецензируемых изданий, рекомендованных ВАК при Минобрнауки России для опубликования основных результатов исследований.

Объем и структура работы

Диссертация изложена на 322 страницах машинописного текста и состоит из введения, семи глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, списка условных обозначений и списка литературы. Работа иллюстрирована 127 таблицами и 165 рисунками. Список литературы представлен 262 источниками (16 — отечественными; 246 — зарубежными).

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Данная работа основана на ретроспективном анализе проспективно поддерживаемой базы данных пациентов, которые получали хирургическое лечение по поводу метастазов злокачественных новообразований в легких в торакоабдоминальном отделе ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Глубина поиска в архиве базы данных — 20 лет. Охвачен период с 1997 года по 2017 год для всех нозологий.

В исследование включались пациенты со следующими видами злокачественных новообразований: колоректальный рак, герминогенные опухоли, рак почки, остеогенные саркомы и саркомы мягких тканей. Отбирались все пациенты, которым было выполнено хирургическое вмешательство с целью удаления метастазов. Пациенты, которым были выполнены эксплоративные операции, не исключались из анализа. Критерием исключения было выявление неонкологического процесса (например, туберкулёза легких).

Пациентам перед операцией выполняли рентгенографию органов грудной клетки, КТ грудной клетки, МСКТ грудной клетки.

Рентгенографию органов грудной клетки во всех случаях выполняли в двух проекциях.

Решение вопроса о хирургическом лечении принимали только на основании данных КТ или МСКТ (в зависимости от временного периода, в котором проводилось лечение и доступного оборудования).

Также рутинное обследование перед хирургическим лечением включало выполнение общего и биохимического анализов крови, коагулограммы, ЭКГ, спирометрии, ЭГДС, консультации терапевта (для пациентов старше 60 лет), УЗИ, КТ или МРТ брюшной полости. По показаниям назначались дополнительные обследования.

При подозрении на метастатическое поражение легкого выполняли попытку цитологической верификации. Центральные расположенные метастатические очаги пунктировали трансбронхиально, периферические очаги — трансторакально. Цитологическая

верификация не была обязательным условием для установки показаний к хирургическому лечению. В отдельных случаях решение принималось на основании данных рентгенологической картины, анамнеза, данных лабораторного исследования опухолевых маркеров и обсуждения на мультидисциплинарном консилиуме.

Решение вопроса о хирургическом лечении внутригрудных метастазов принимали на онкологическом консилиуме с участием не менее 2 торакальных хирургов-онкологов. Хирургическое лечение рассматривали в тех случаях, когда очаги в лёгких были единственным проявлением заболевания. Приоритетно для хирургического лечения отбирали пациентов с впервые выявленными резектабельными метастазами в лёгких или резектабельными метастазами в лёгких после химиотерапевтического лечения, на фоне которого удалось добиться частичного ответа или стабилизации опухолевого процесса. Также хирургическое лечение выполняли у пациентов с условно-резектабельными метастазами в лёгких, когда ресурсы химиотерапии были исчерпаны, либо метастазы в лёгких были симптомны (кровохарканье, болевой синдром и т.д.). Понятие резектабельности и условной резектабельности для метастазов в лёгких остаётся субъективным и оценивается преимущественно в аспекте риска развития функциональных нарушений после хирургического вмешательства. Наиболее часто отбирали пациентов, которым удаление очагов в лёгких было возможно за счёт выполнения атипичной резекции одного или нескольких сегментов лёгкого или лобэктомии, без резекции соседних анатомических структур. При этом наличие двухстороннего поражения не было ограничением при определении показаний к операции, но было необходимо заключение консилиума о низком риске развития стойкой дыхательной недостаточности как последствия операции. Такие очаги оценивали как резектабельные. Метастатические очаги, для удаления которых было необходимо расширение операции до билобэктомии или пневмонэктомии, а также очаги, удаление которых требовало резекции соседних структур (например, грудной стенки, перикарда), расценивали как условно резектабельные. Показания к подобным операциям были более узкие: отсутствие ресурсов лекарственного лечения и симптомность метастатических очагов, как было указано выше.

Объём операции выбирался с учётом вида злокачественного новообразования, локализации и степени распространения метастатического процесса. Выбор хирургического доступа осуществлялся на усмотрение оперирующего хирурга. Использовались торакотомный, стернотомный, торакоскопический доступы.

Стандартные объёмы операций включали выполнение атипичных резекций лёгких, лобэктомий, сегментэктомий.

В исследование включали пациентов со статусом ECOG не ниже 2 или Karnofski больше 70%. Возраст не был лимитирующим фактором для включения в исследование. Таким образом,

в исследуемой группе были пациенты, у которых риск оперативного вмешательства рассматривался как повышенный. Тем не менее, ни одному пациенту, подходящему под критерии включения, не было отказано в проведении хирургического вмешательства. Это достигалось за счёт использования мультимодальной комбинированной анестезии, построенной на принципе «максимум эффекта от суммарного действия низких доз рационально подобранной комбинации препаратов при минимуме побочных эффектов из-за их незначительных дозировок».

В качестве предоперационной подготовки пациентам с хронической обструктивной болезнью лёгких назначали терапию тиотропия бромидом моногидратом в течение 7 дней с целью снижения выраженности бронхообструкции и повышения функциональных резервов лёгких. У всех пациентов использовалась трехкомпонентная смесь для введения в эпидуральное пространство, которая состояла из ропивакаина и фентанила с добавлением адреналина. Катетеризацию эпидурального пространства производили непосредственно перед операцией, катетер устанавливали на уровне четвёртого-седьмого грудного позвонка. На операционном этапе использовали универсальный малотоксичный общий анестетик севофлуран. Сочетание использования данных методик позволило проводить операции у пациентов с низкими резервами вентиляции. Раздельную интубацию бронхов проводили трубками Кларенса после введения рокурония. Наркоз поддерживался ингаляцией севофлурана 0,9-1,6 об.% (0,7–1 МАК) в потоке кислородо-воздушной смеси 1 л/мин при FiO₂ 0,6–1,0.

У всех пациентов планировалось раннее пробуждение после операции с восстановлением самостоятельного дыхания. С данной целью использовался антидот аминостероидных миорелаксантов сугаммадекс. Важным для пациентов, которым выполнялись операции по поводу внутригрудных метастазов, было обеспечение высокоэффективного обезболивания в течение всего раннего послеоперационного периода. Качественное обезболивание способствует свободному откашливанию и потенциально снижает риск ряда послеоперационных осложнений, включая пневмонию и бронхообструкцию. Вопрос о продолжительности послеоперационной эпидуральной анальгезии решался индивидуально, с учётом использованного хирургического доступа и индивидуального порога болевой чувствительности, но не более 4 суток.

Результаты исследования

Всего в исследуемую группу было включено 613 пациентов. Характеристика исследуемой группы по срокам, в которые выполнялось лечение, а также по локализации и характеру первичной опухоли, представлена в таблице 1.

Таблица 1 — Общая характеристика исследуемой группы

Первичная опухоль	Число больных	%
Колоректальный рак	211	34,4
Рак почки	100	16,3
Герминогенные опухоли	102	16,6
Остеосаркомы	120	19,6
Мягкотканые саркомы	80	13,1
Всего	613	100

Таким образом, чаще всего удаление метастазов в лёгких выполнялось пациентам с колоректальным раком и различными видами сарком.

Большое значение в расширении и оптимизации показаний к хирургическому лечению метастазов в лёгких имеет развитие методов диагностики. Хороших отдалённых результатов лечения возможно достичь только при корректном формировании показаний к операции.

В рамках нашей работы всем пациентам выполнялось как рентгенологическое исследование лёгких в двух проекциях, так и КТ, СКТ.

Только у 404 (69,7%) пациентов данные КТ исследования совпадали с данными рентгенографии органов грудной клетки. У 19 (3,1%) пациента при КТ были выявлены новые метастатические очаги, у 4 (0,7%) – исключены очаговые образования, выявленные при рентгенографии.

Данные СКТ совпадали с данными КТ у 427 (69,7%) пациентов. Дополнительные метастатические очаги были выявлены у 24 (3,9%) пациента, их количество было уменьшено — у 5 (0,8%).

Однако ни один из методов диагностики не давал полной картины поражения. Данные интраоперационной ревизии совпадали с данными СКТ только у 519 (84,7%) пациентов. У 85 (13,9%) интраоперационно были выявлены новые очаги, у 7 (1,1%) — было выявлено меньшее количество очагов, а у 2 (0,3%) пациентов описанные до операции метастазы не были идентифицированы.

Общая характеристика выполненных операций представлена в таблице 2. Для удаления метастазов в лёгких с сопоставимой частотой использовался как открытый, так и торакоскопический доступ. При открытых операциях в подавляющем большинстве случаев (343/359, 95,5%) использовали торакотомный доступ. В 94% случаев удалось выполнить резекцию в объёме R0.

Относительно высокой была частота комбинированных операций, которые имеют ограниченные показания у пациентов с распространённым метастатическим поражением.

Таблица 2 — Хирургические вмешательства в исследуемой группе

Характер операции	Число больных	%
Операционный доступ		
Открытый из них:	359	58,6
торакотомия односторонняя	338	55,1
торакотомия двухсторонняя	5	0,8
стернотомия	9	1,5
другие	7	1,1
Видеоторакоскопия из них:	254	41,4
односторонняя	251	40,9
двухсторонняя	3	0,5
Объём операции		
Только лимфодиссекция	20	3,3
Пневмонэктомия	9	1,5
Билобэктомия	12	2
Лобэктомия	118	19,2
Атипичная резекция	447	72,9
Эксплоративная операция (биопсия)	7	1,1
Комбинированные операции с резекцией соседних органов	37	6
Лимфодиссекция	110	17,9
Радикальность операции		
R0	576	94
R1-2	37	6

У 37 пациентов были выполнены расширенные и комбинированные операции: 2 операции с тромбэктомией из предсердия, 1 — с резекцией предсердия, 3 — с резекцией магистральных сосудов, 2 — с резекцией позвоночника, 1 — с резекцией пищевода, 1 — с резекцией печени, 10 — с резекцией перикарда, 5 — с резекцией диафрагмы, 9 — с резекцией грудной стенки, 2 — с резекцией главного бронха, 1 — с циркулярной резекцией бифуркации трахеи, 1 — одновременно с адреналэктомией.

Послеоперационные осложнения развились у 48 (7,8%) пациентов, послеоперационная летальность составила 0,8% (n=5). Наиболее распространённым осложнением была послеоперационная пневмония — у 26 (4,2%) пациентов. При этом осложнения развились у 7% пациентов, которым были выполнены стандартные объёмы оперативных вмешательств и у

19,5% — которым были выполнены комбинированные операции или пневмонэктомии ($p=0,01$). Послеоперационная летальность отмечена у 0,3% и 7,3% в данных группах соответственно ($p=0,003$).

У 89 пациентов (14,5%) на дооперационном этапе был функциональный статус ECOG 2 и/или Karnofski 70%. У всех этих пациентов использовалась методика мультимодальной комбинированной анестезии и трёхкомпонентной эпидуральной анальгезии. Была проанализирована частота послеоперационных осложнений и летальности в данной подгруппе. Частота послеоперационных осложнений достоверно не различалась в подгруппах пациентов с функциональным статусом ECOG 0-1 и ECOG 2: 39 (7,4%) и 9 (10,1%) соответственно ($p=0,39$). Также не было отмечено различий в послеоперационной летальности: 4 (0,8%) и 1 (1,1%) соответственно ($p=1$).

Проанализирована частота послеоперационных осложнений, летальность, послеоперационный койко-день и потребность в наркотических анальгетиках в зависимости от использованного хирургического доступа (Таблица 3). Частота послеоперационных осложнений, потребность в наркотических анальгетиках и длительность пребывания в стационаре были достоверно выше в группе открытой хирургии. Тем не менее, данные параметры не следует рассматривать как недостаток хирургического доступа. В рамках ретроспективного исследования не учитывались факторы, которые влияли на выбор хирургического доступа. Как открытые, так и торакоскопические операции выполнялись только по строгим показаниям. Тем не менее, можно заключить, что при технической выполнимости операции из торакоскопического доступа, предпочтение следует отдавать именно ему.

Таблица 3 — Послеоперационный период в исследуемой группе в зависимости от хирургического доступа

Характеристика	Хирургический доступ		P
	открытый	видеоторакоскопия	
Послеоперационные осложнения, n (%)	38 (10,7%)	10 (3,9%)	0,002
Послеоперационная летальность, n (%)	5 (1,4%)	0	0,057
Использование наркотических анальгетиков, сут., медиана (min-max)	3 (1-40)	2 (0-6)	<0,0001
Послеоперационный койко-день, сут., медиана (min-max)	8 (4-60)	5 (3-35)	<0,0001

Нами также был проведён однофакторный анализ параметров, которые влияли на риск развития послеоперационных осложнений:

Год лечения ОР 0,806 (95%ДИ 0,597-1,087, $p = 0,158$);

Возраст ОР 1,01 (95%ДИ 0,993-1,027, $p = 0,247$);

Количество метастазов ОР 2,626 (95%ДИ 1,38-4,996, $p = 0,003$);

Размер метастазов ОР 1,988 (95%ДИ 1,073-3,681, $p = 0,029$);

Одно- или двухстороннее поражение ОР 1,845 (95%ДИ 1,009-3,374, $p = 0,047$);

Вид операции ОР 0,983 (95%ДИ 0,781-1,238, $p = 0,885$);

Хирургический доступ ОР 0,34 (95%ДИ 0,166-0,696, $p = 0,003$).

При однофакторном анализе обнаружено влияние количества и размера метастазов, одно- или двухстороннего поражения, а также хирургического доступа на риск развития послеоперационных осложнений. Данные параметры были отобраны для многофакторного анализа:

При многофакторном анализе только хирургический доступ достоверно влиял на риск послеоперационных осложнений.

Количество метастазов ОР 2,091 (95%ДИ 0,92-4,753, $p = 0,078$)

Размер метастазов ОР 1,931 (95%ДИ 0,995-3,746, $p = 0,052$)

Одно- или двухстороннее поражение ОР 1,186 (95%ДИ 0,551-2,556, $p=0,663$)

Хирургический доступ ОР 0,417 (95%ДИ 0,189-0,919, $p = 0,03$).

Мы также провели сравнительный анализ ОВ и ВБП в зависимости от вида злокачественных новообразований

С целью определения когорты больных, которые могут получить максимальную выгоду от хирургического удаления метастатических очагов. Результаты анализа общей выживаемости (ОВ) представлены на рисунке 1.

Наиболее высокая 5-летняя ОВ отмечалась у больных герминогенными опухолями, наиболее низкая — у больных мягкоткаными саркомами. 5-летняя ОВ у больных герминогенными опухолями составила 76%, колоректальным раком – 52,7%, раком почки – 53,4%, остеосаркомами — 56,4%, у больных саркомами мягких тканей — 41,5%. Аналогичное соотношение было отмечено и для выживаемости без прогрессирования (ВБП).

Данные выживаемости без прогрессирования представлены на рисунке 2.

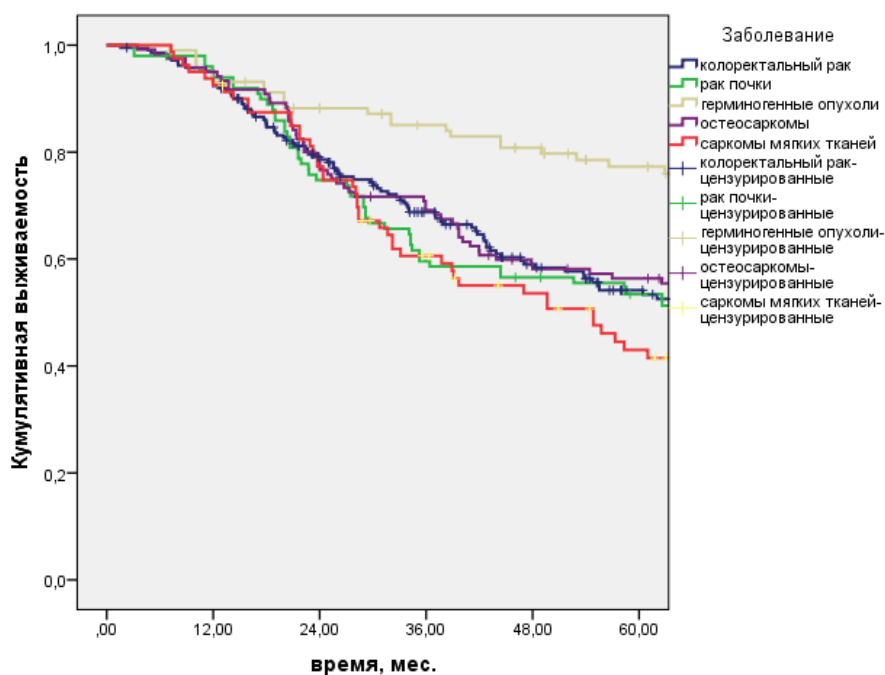


Рисунок 1 — Общая выживаемость в зависимости от вида злокачественных новообразований

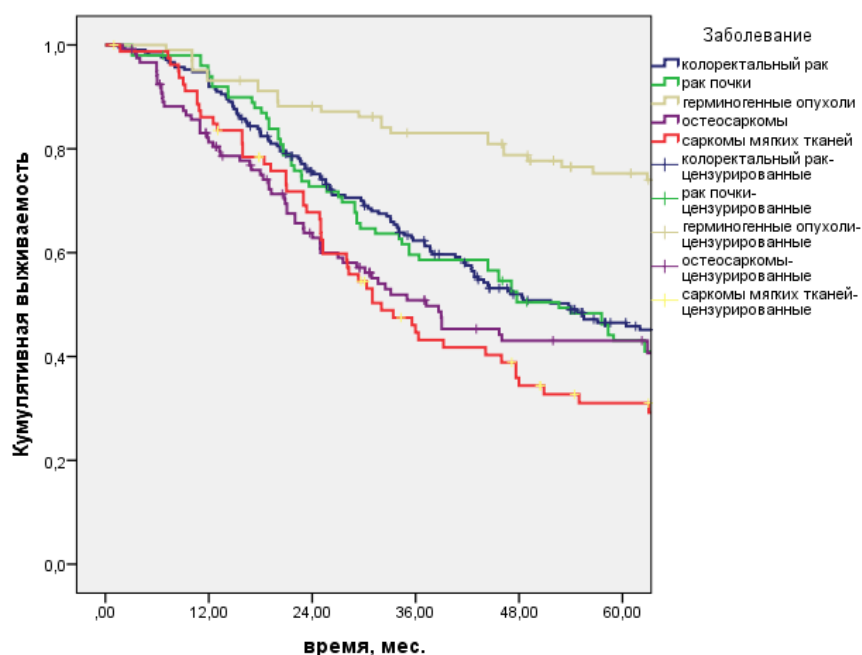


Рисунок 2 — Выживаемость без прогрессирования в зависимости от вида злокачественных новообразований.

Был проанализирован другой важный критерий — время до прогрессирования после первичного радикального лечения. Для формирования репрезентативных подгрупп и с учётом возможного влияния на ОВ и ВБП был выбран безрецидивный интервал более или менее 24

месяцев (Таблица 4). Как следует из представленных в таблице данных, длительность безрецидивного интервала была одним из значимых прогностических параметров, особенно в отношении ВВП.

Таблица 4 — Выживаемость в зависимости от сроков развития метастазов в лёгких

Срок до прогрессирования	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Менее 24 мес.	54,6	44,8
Более 24 мес.	66,7	59,7
p	0,005	<0,0001
OR	0,717	0,678
95% ДИ	0,568-0,905	0,545-0,844

ОВ в зависимости от длительности безрецидивного периода, графически представлена на рисунке 3.

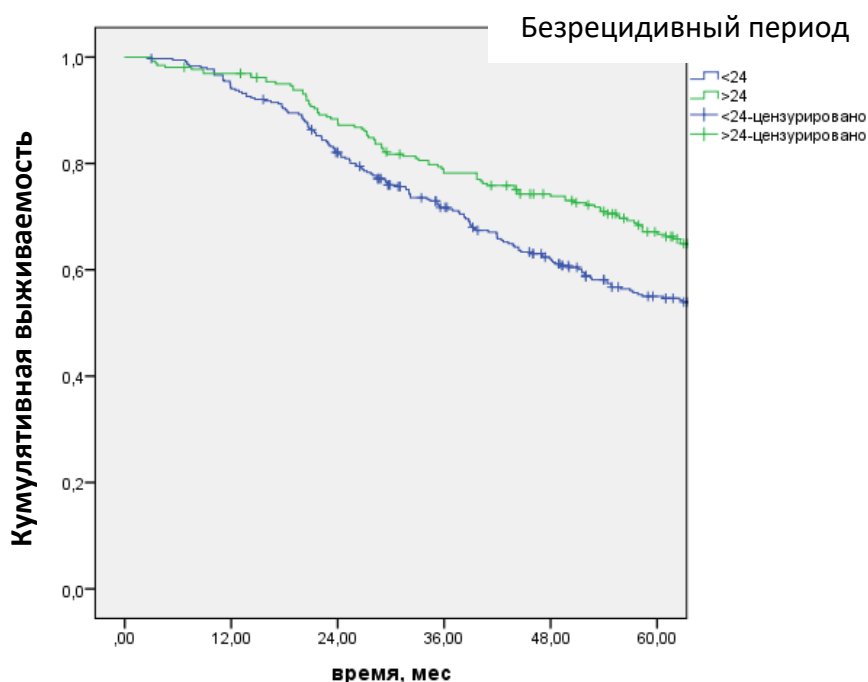


Рисунок 3 — Общая выживаемость в исследуемой группе в зависимости от длительности безрецидивного периода

Различия в ОВ при прогрессировании заболевания позже 2 лет после первичного радикального лечения составили более 10%. Различия в ВВП в зависимости от срока прогрессирования были ещё более выражены (Рисунок 4).

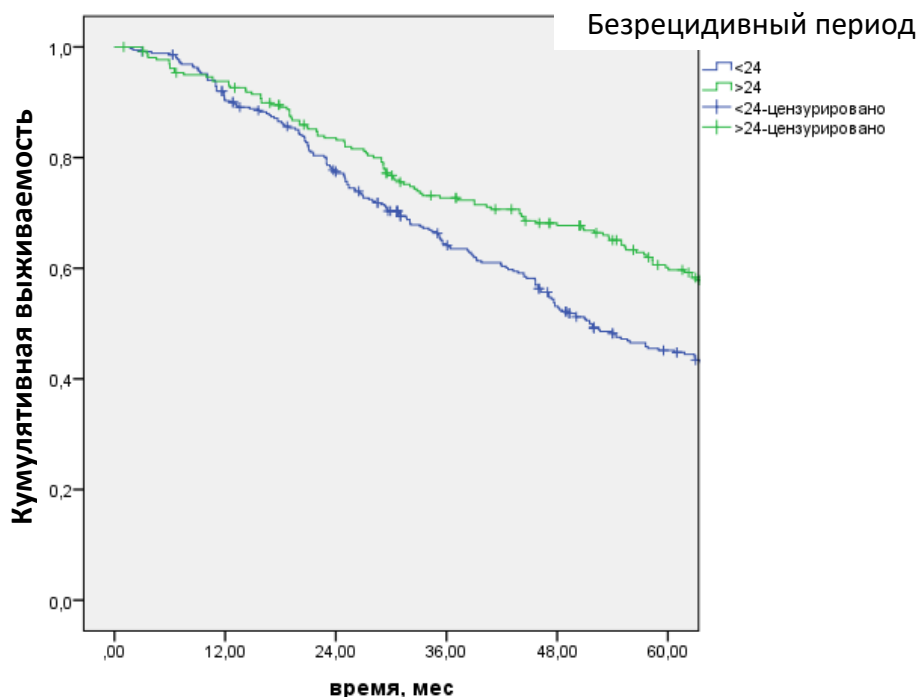


Рисунок 4 — Выживаемость без прогрессирования в исследуемой группе в зависимости от длительности безрецидивного периода

Другим параметром, который учитывается при принятии решения о резектабельности метастатических очагов, является их количество. Исследуемая группа была разделена на пациентов, у которых по данным КТ отмечалось 3 и менее или более 3 метастатических очагов в лёгких (Таблица 5).

Таблица 5 — Выживаемость больных с метастазами в лёгких в зависимости от количества метастатических очагов в грудной полости

Количество метастазов в лёгких	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Меньше или равно 3	63,4	53,8
Больше 3	42,6	38
p	0,006	0,006
ОР	1,467	1,443
95% ДИ	1,112-1,934	1,111-1,874

Число метастатических очагов оказалось значимым прогностическим фактором для ОВ и ВБП. Графически ОВ в зависимости от числа метастазов в лёгких представлена на рисунке 5.

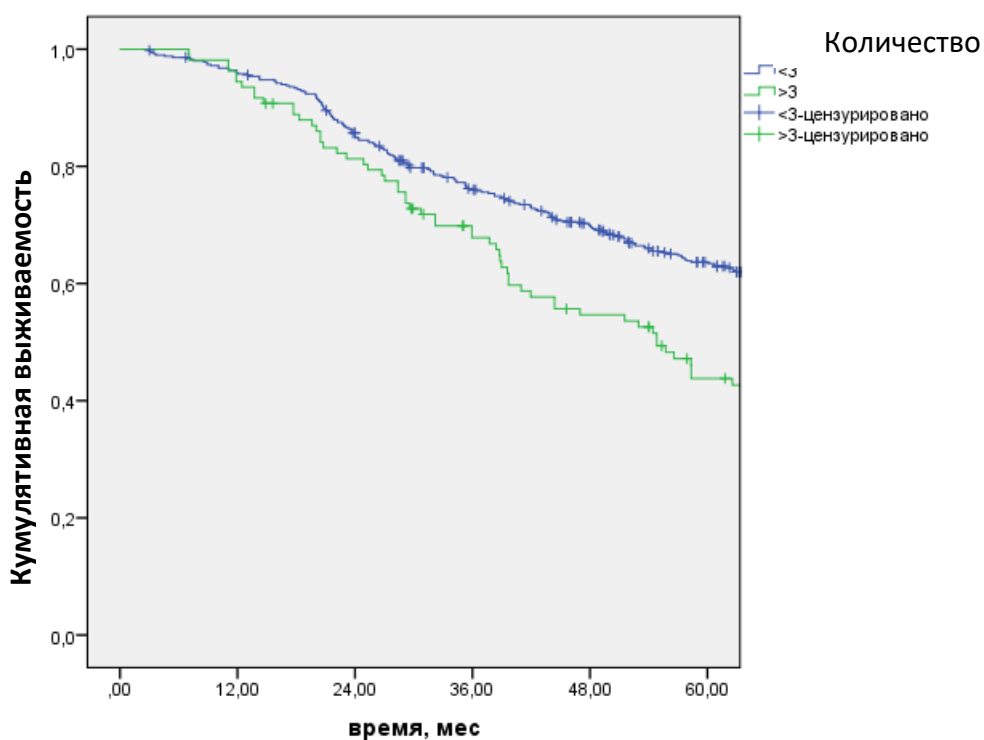


Рисунок 5 — Общая выживаемость в исследуемой группе в зависимости от числа метастатических очагов

Различия в ОВ при наличии более 3 метастазов в лёгких составили более 20%. ВБП также была достоверно ниже в подгруппе пациентов с множественными метастазами в лёгких (Рисунок б).

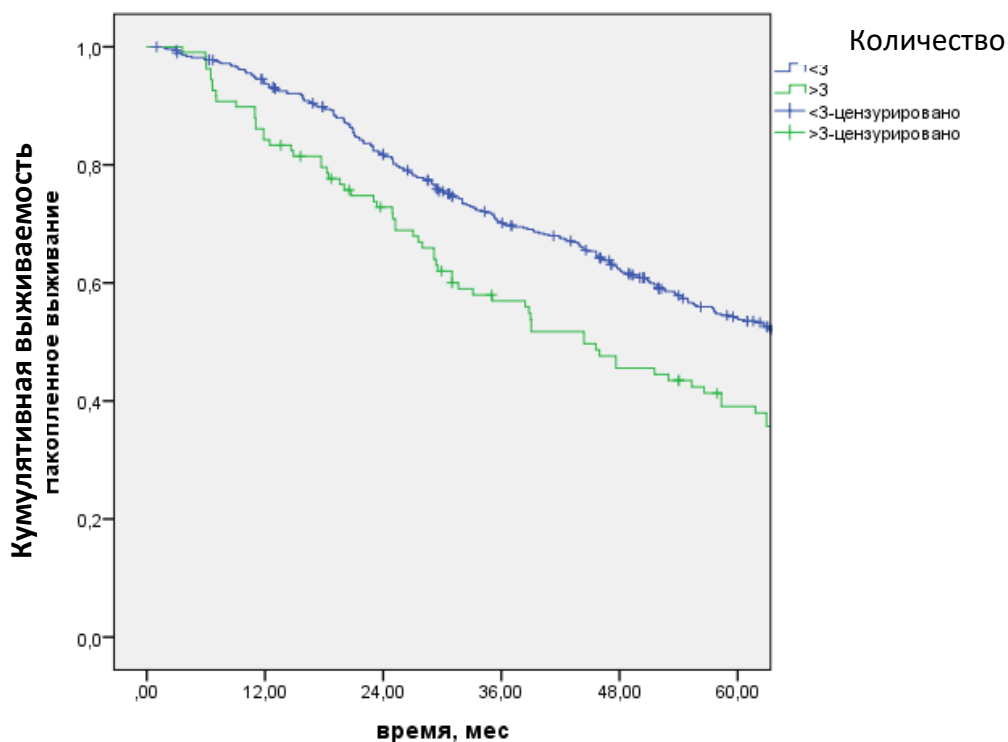


Рисунок 6 — Выживаемость без прогрессирования в исследуемой группе в зависимости от числа метастатических очагов

Мы также проанализировали выживаемость в зависимости от радикальности удаления метастазов (Таблица 6). Выполнение операции в объёме R0 было наиболее значимым из проанализированных нами параметров.

Таблица 6 — Выживаемость в зависимости от радикальности операции при удалении метастазов в лёгких

Радикальность операции	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
R0	62,3	53
R1-2	22,9	20,3
p	<0,0001	<0,0001
OP	2,592	2,257
95% ДИ	1,763-3,812	1,549-3,289

Различия в ОВ составили около 40% (Рисунок 7). На рисунке можно отметить раннее и значимое расхождение кривых выживаемости.

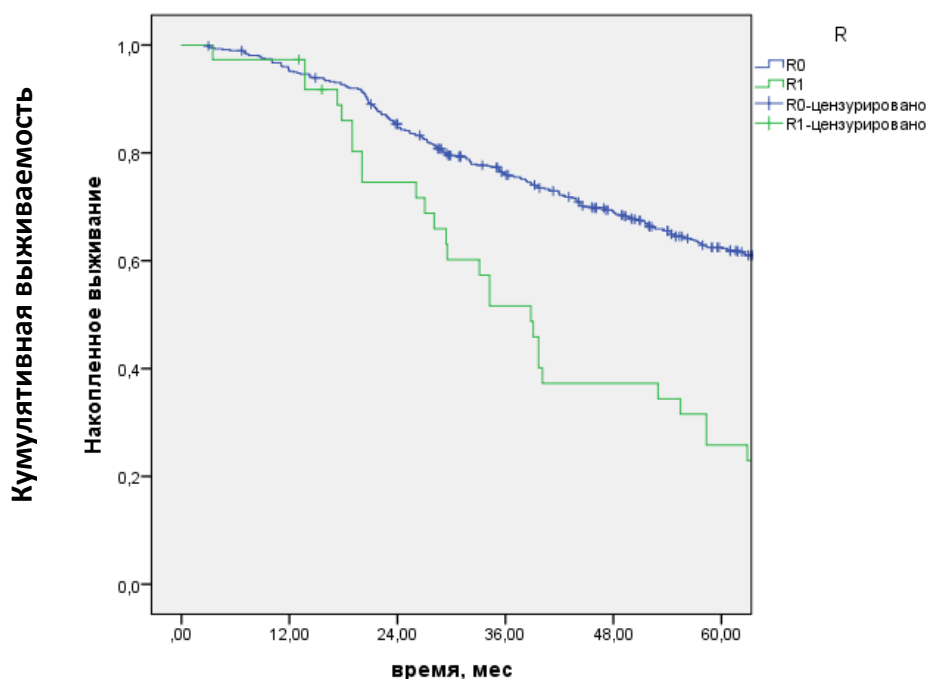


Рисунок 7 — Общая выживаемость в зависимости от радикальности операции

Что касается ВБП, то различия при выполнении R0 и R1-2 резекции составили 32,7%. Тем не менее, группа пациентов, которым были выполнены R1-2 резекции была малочисленна, поэтому актуальной была проверка значимости данного параметра при многофакторном анализе.

Графически ВБП в зависимости от радикальности операции представлена на рисунке 8.

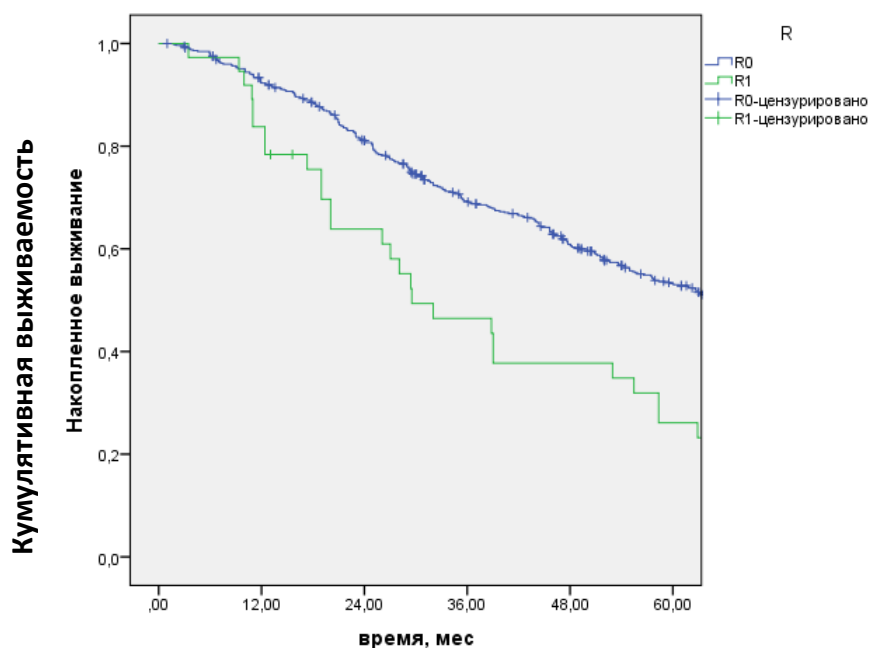


Рисунок 8 — Выживаемость без прогрессирования в зависимости от радикальности операции

Значительной доле пациентов в нашей работе были выполнены операции из торакоскопического доступа. Возможность достижения оптимальных онкологических результатов при удалении метастазов из торакоскопического доступа до сих пор не была проанализирована в исследованиях III фазы, что делает анализ ОВ и ВБП в зависимости от данного параметра актуальным (Таблица 7).

Таблица 7 — Выживаемость больных с метастазами в лёгких в зависимости от хирургического доступа

Хирургический доступ	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Торакоскопия	66,3	56,1
Открытый	55,4	47,4
p	0,012	0,03
ОР	0,74	0,787
95% ДИ	0,585-0,937	0,633-0,978

Как ОВ, так и ВБП были достоверно выше в подгруппе пациентов, которым операции были выполнены из торакоскопического доступа. Учитывая ретроспективный характер нашей работы и невозможность учесть все факторы, которые влияли на выбор доступа на момент принятия решения об операции, следует с осторожностью интерпретировать данные находки. Тем не менее, это говорит в пользу выбора торакоскопического доступа при его технической

выполнимости. График ОВ в исследуемой группе в зависимости от хирургического доступа представлен на рисунке 9.

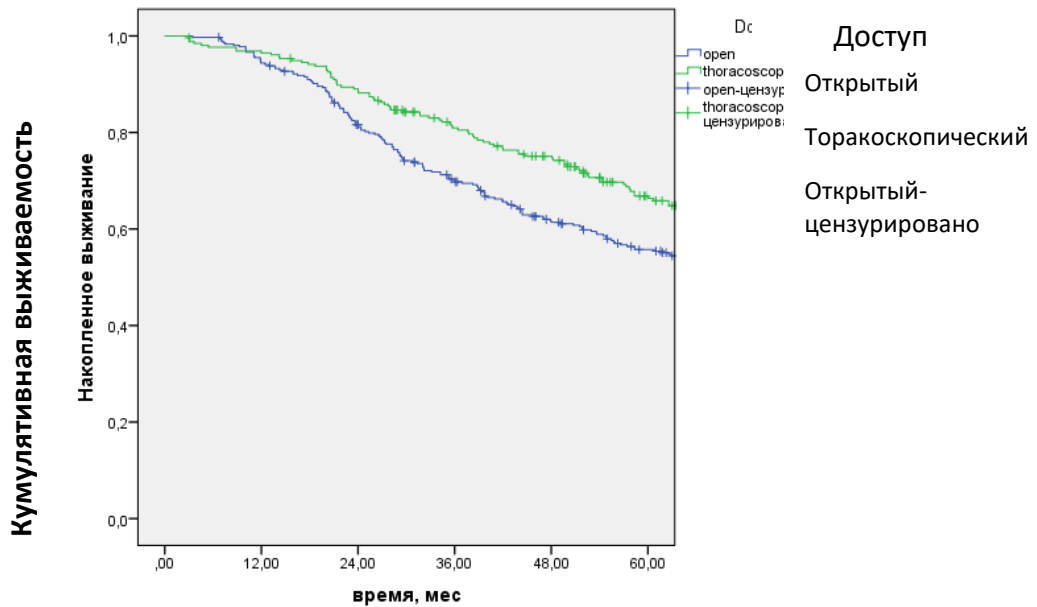


Рисунок 9 — Общая выживаемость в зависимости от хирургического доступа для удаления метастазов в лёгких

ОВ была выше в группе пациентов, которым были выполнены торакоскопические резекции метастазов в лёгких. Аналогичные данные получены и в отношении ВВП (Рисунок 10).

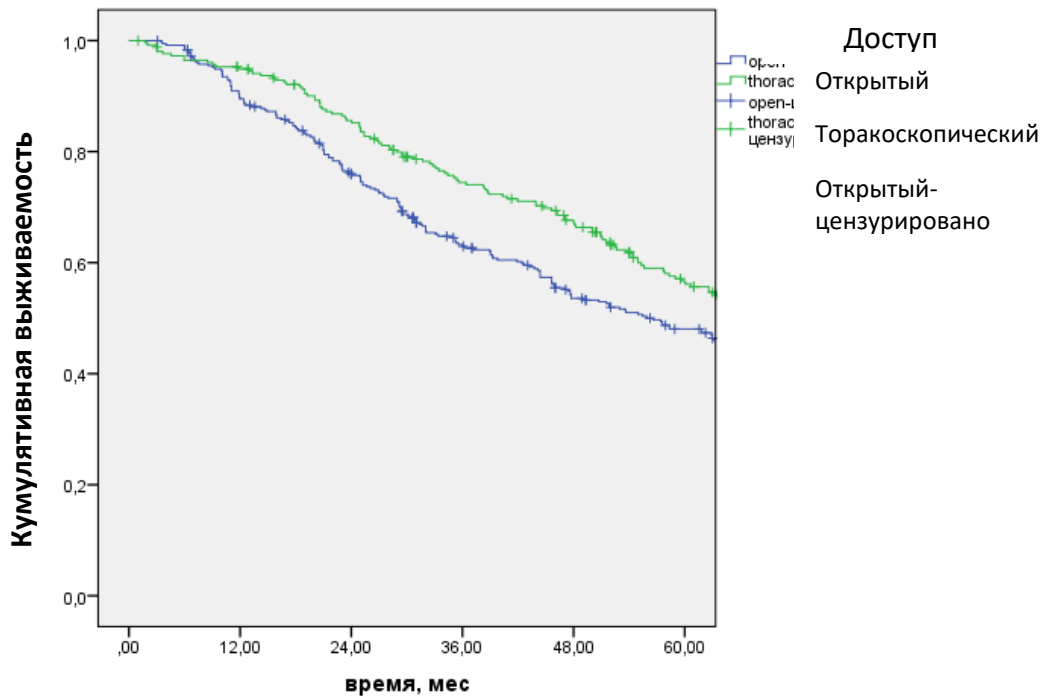


Рисунок 10 — Выживаемость без прогрессирования в зависимости от хирургического доступа для удаления метастазов в лёгких

Потенциальным преимуществом торакоскопических операций, которое могло повлиять на выживаемость, является более широкая возможность для выполнения повторных операций по поводу метастазов в лёгких. Однако такая возможность актуальна не при всех видах ЗНО. Наиболее вероятно, что более высокие показатели выживаемости у пациентов, которым выполняли операции с использованием торакоскопического хирургического доступа, в первую очередь говорят о селекции пациентов для выполнения данного вида вмешательств. Можно заключить, что при технической выполнимости торакоскопических операций, их выполнение безопасно и может обеспечить высокие показатели выживаемости. Безусловно, говорить о том, что сам доступ обеспечивает более высокую выживаемость, некорректно. Влияние хирургического доступа на выживаемость в дальнейшем было проанализировано в рамках многофакторного анализа.

Для многофакторного анализа были отобраны все параметры, показавшие достоверность различий при однофакторном анализе, кроме выполнения комбинированных операций. Проведение комбинированных операций у пациентов с метастатическим заболеванием — всегда персонализированное решение, и этот фактор не следует учитывать при выборе общей стратегии лечения пациентов с метастазами в лёгких.

Результаты многофакторного анализа параметров, влияющих на ОВ, представлены в таблице 8.

Таблица 8 — Многофакторный анализ параметров, влияющих на ОВ пациентов с метастазами злокачественных новообразований в лёгких

Параметр	ОР	95% ДИ	p
Время до развития метастазов в лёгких	0,687	0,55-0,89	0,004
Число метастазов в лёгких	1,171	0,876-1,567	0,286
Радикальность операции	2,613	1,762-3,876	<0,0001
Хирургический доступ	0,766	0,602-0,974	0,03
Локализация первичной опухоли	1,044	0,96-1,135	0,316

Как следует из таблицы 8, все отобранные параметры, кроме числа метастазов, подтвердили своё достоверное влияние на ОВ. Достоверность различий сохранялась при включении в модель локализации первичной опухоли.

Результаты многофакторного анализа параметров ВБП представлены в таблице 9.

На ВБП достоверно влияли сроки до развития метастазов в лёгких после первичного радикального лечения и радикальность операции. Данные параметры сохраняли достоверное влияние при включении в модель локализации первичной опухоли.

Таблица 9 — Многофакторный анализ параметров, влияющих на ВБП пациентов с метастазами злокачественных новообразований в лёгких

Параметр	ОР	95% ДИ	p
Время до развития метастазов в лёгких	0,665	0,531-0,833	<0,0001
Число метастазов в лёгких	1,155	0,877-1,521	0,304
Радикальность операции	2,304	1,566-3,39	<0,0001
Хирургический доступ	0,811	0,65-1,012	0,063
Локализация первичной опухоли	1,128	1,042-1,22	0,003

Также мы проанализировали прогностические факторы ОВ и ВБП у пациентов с метастазами различных злокачественных новообразований в лёгких. У пациентов с метастазами герминогенных опухолей в лёгких при многофакторном анализе только выполнение предшествующего удаления метастазов ОР 0,218 (95%ДИ 0,078-0,607, $p=0,004$), удаление метастазов в объёме R0 ОР 5,72 (95%ДИ 1,29-25,35, $p=0,022$) и хирургический доступ ОР 0,056 (95%ДИ 0,008-0,421, $p=0,005$) были достоверными факторами прогноза ОВ. Наличие полного морфологического ответа на предшествующую химиотерапию не имело достоверного влияния на ОВ: ОР 0,906 (95%ДИ 0,41-2,04, $p=0,807$).

Аналогичные данные были получены в отношении ВБП: достоверное влияние имело предшествующее удаление метастазов ОР 0,293 (95%ДИ 0,12-0,71, $p=0,007$) и хирургический доступ ОР 0,17 (95%ДИ 0,05-0,565, $p=0,004$). Отмечена выраженная тенденция к влиянию на ВБП удаления метастазов в объёме R0 ОР 3,56 (95%ДИ 0,87-14,52, $p=0,07$). Наличия полного морфологического ответа на предшествующую химиотерапию не имело достоверного влияния на ВБП: ОР 0,56 (95%ДИ 0,27-1,19, $p=0,131$).

Данные многофакторного анализа ОВ пациентов с метастазами колоректального рака в лёгких суммированы в таблице 10.

Таблица 10 — Параметры, влияющие на ОВ больных с метастазами колоректального рака в лёгких (данные многофакторного анализа)

Фактор	ОР	95% ДИ	p
Ответ на химиотерапевтическое лечение	0,929	0,816-1,056	0,26
Время до развития метастазов в лёгких	0,338	0,217-0,527	<0,0001
Степень повышения РЭА	1,234	0,986-1,544	0,066
Степень лечебного патоморфоза	1,186	1,043-1,348	0,009
Наличие метастазов в печени	1,258	0,683-2,316	0,461

При многофакторном анализе установлено, что только степень лечебного патоморфоза и время до развития метастазов в лёгких достоверно влияли на показатели ОВ. Данные многофакторного анализа ВБП представлены в таблице 11.

Таблица 11 — Параметры, влияющие на ВБП больных с метастазами колоректального рака в легких (данные многофакторного анализа)

Фактор	ОР	95% ДИ	р
Ответ на химиотерапевтическое лечение	0,95	0,845-1,067	0,383
Время до развития метастазов в лёгких	0,321	0,214-0,481	<0,0001
Степень повышения РЭА	1,401	1,141-1,719	0,001
Степень лечебного патоморфоза	1,122	0,999-1,259	0,052
Наличие метастазов в печени	1,373	0,81-2,325	0,239

На ВБП оказывали достоверное влияние время до развития метастазов в лёгких и степень повышения РЭА. Данные многофакторного анализа ОВ пациентов с внутригрудными метастазами рака почки суммированы в таблице 12.

При многофакторном анализе достоверное влияние на ОВ подтвердилось для всех факторов за исключением удаления метастазов в анамнезе.

Таблица 12 — Параметры, влияющие на ОВ больных с метастазами рака почки в легких (данные многофакторного анализа).

Фактор	ОР	95% ДИ	р
Поражение медиастинальных лимфоузлов	5,085	2,469-10,474	<0,0001
Радикальность удаления метастатических очагов	1,946	1,185-3,195	0,009
Распространённость поражения	1,029	0,966-1,096	0,374
Наличие предшествующего удаления метастазов	1,029	0,966-1,096	0,374

Данные многофакторного анализа ВБП представлены в таблице 13.

Таблица 13 — Параметры, влияющие на ВБП больных с метастазами рака почки в легких (данные многофакторного анализа)

Фактор	ОР	95% ДИ	р
Поражение медиастинальных лимфоузлов	4,478	2,212-9,066	<0,0001
Радикальность удаления метастатических очагов	1,695	1,057-2,717	0,029
Распространённость поражения	0,366	0,114-1,181	0,093
Предшествующее удаление метастазов	1,011	0,95-1,076	0,726

При многофакторном анализе на ВВП достоверно влияли только: выполнение лимфодиссекции, эффект от предшествующей химиотерапии и показатель лечебного патоморфоза.

Мы также провели многофакторный анализ критериев, влияющие на ОВ пациентов с внутригрудными метастазами сарком (Таблица 14).

Таблица 14 — Параметры, влияющие на общую выживаемость больных с метастазами сарком в лёгких (данные многофакторного анализа)

Фактор	ОР	95% ДИ	р
Размер метастатических очагов	1,279	0,658-2,488	0,469
Количество метастатических очагов	1,9	1,171-3,084	0,009
Радикальность операции	4,123	1,878-9,051	<0,0001
Длительность безрецидивного периода до развития метастазов в легких	0,446	0,264-0,753	0,002
Эффективность проведённой химиотерапии	0,669	0,354-1,266	0,217

По данным многофакторного анализа на общую выживаемость достоверно влияли только количество метастатических очагов в лёгких, радикальность операции и длительность периода до развития метастатического поражения.

Для проведения многофакторного анализа параметров безрецидивной выживаемости были отобраны следующие критерии: одно- или двухстороннее поражение лёгких, размер метастатических очагов, их количество, радикальность операции, длительность безрецидивного периода до развития метастазов в лёгких, эффективность проведённой химиотерапии. Результаты многофакторного анализа представлены в таблице 15.

Таблица 15 — Параметры, влияющие на выживаемость без прогрессирования больных с метастазами сарком в лёгких (данные многофакторного анализа)

Фактор	ОР	95% ДИ	р
Одно- или двухстороннее поражение легких	1,242	0,683-2,259	0,478
Размер метастатических очагов	1,313	0,722-2,388	0,372
Количество метастатических очагов	1,549	0,851-2,818	0,152
Радикальность операции	2,712	1,202-6,118	0,016
Длительность безрецидивного периода до развития метастазов в легких	0,494	0,294-0,83	0,008
Эффективность проведённой химиотерапии	0,964	0,53-1,753	0,904

Показано, что, только радикальность операции ($p=0,016$) и длительность безрецидивного периода ($p=0,008$) оказывали достоверное влияние на выживаемость без прогрессирования.

Повторные операции были выполнены 65 из 613 пациентов (10,6%) в общей исследуемой группе, что отражает высокую частоту повторного развития потенциально резектабельных метастазов в лёгких. Мы проанализировали частоту выполнения повторных операций в зависимости от вида ЗНО (Таблица 16).

Таблица 16 — Частота выполнения повторных операций по поводу метастазов в лёгких в зависимости от вида ЗНО

Злокачественные новообразования	Повторные операции	
	число больных	%
Герминогенные опухоли	3	4,6
Колоректальный рак	16	24,6
Рак почки	6	9,2
Остеосаркомы	23	35,4
Мягкотканые саркомы	17	26,2

Как следует из таблицы 16, наиболее часто повторные операции по поводу метастазов в лёгких выполняли больным саркомами и колоректальным раком, наиболее редко — больным герминогенными опухолями. При этом у 21 из 40 (52,5%) пациентов с повторными операциями по поводу метастазов сарком в лёгких, и у 9 из 16 пациентов с повторными резекциями метастазов КРР (56,3%) в дальнейшем были выполнены третьи операции.

Наиболее часто повторные операции выполняли у пациентов с прогрессированием заболевания в случае, когда метастазы в лёгких были единственным его проявлением — у 51 (78,5%) больных. У 5 (7,7%) пациентов был отмечен продолженный рост ранее резецированных метастазов в зоне скрепок, ещё у 5 (7,7%) — отсроченный рецидив, также в зоне операции. У 4 (6,2%) пациентов операции была выполнена в качестве единственной меры контроля заболевания, с паллиативной или симптоматической целью на фоне отсутствия ресурсов химиотерапевтического лечения.

Во время первой операции на лёгком у 33 (50,8%) пациентов был использован открытый доступ и у 31 (47,7%) – торакоскопический.

У 2 (3,1%) пациентов повторные операции были выполнены сразу на обоих лёгких. Во всех этих случаях использовался торакотомный доступ с одной стороны и торакоскопический – с другой. У 7 (10,8%) пациентов выполнены комбинированные операции: резекция перикарда и диафрагмы — у 4 (6,2%) пациентов, резекция диафрагмы и рёбер — у 2 (3,1%) пациентов, резекция ребра — у 1 (0,6%) пациента.

Общая характеристика выполненных повторных операций представлена в таблице 17.

Таблица 17 — Характеристика выполненных повторных операций у больных с метастазами ЗНО в легких

Характеристика	Число больных	%
Хирургический доступ		
Торакотомия	48	73,8
Двухсторонняя (торакоскопия + торакотомия)	2	3,1
Видеоторакоскопия	15	23,1
Лимфодиссекция		
Средостения	7	10,8
Объём операции		
Пневмонэктомия	3	4,6
Лобэктомия	16	24,6
Атипичная резекция	43	66,1
Биопсия опухоли	3	4,6

Из представленных в таблице данных следует, что как и в случае с первичными операциями по поводу метастазов в лёгких, при повторных операциях предпочтение отдавали выполнению атипичных резекций лёгкого, когда это было технически выполнимо — у 66,1% пациентов. У 7 (10,8%) пациентов выполняли удаление внутригрудных лимфатических узлов.

У 3 пациентов операция вынужденно была завершена биопсией опухоли в связи с нерезектабельностью. Во всех случаях исходно операция планировалась с паллиативной или симптоматической целью на фоне отсутствия ресурсов химиотерапевтического лечения.

Только у 1 из 4 пациентов, которым планировалась операция по таким показаниям, удалось её выполнить в объёме R0, что отражает сложность принятия клинических решений у пациентов с запущенным опухолевым процессом.

Послеоперационные осложнения развились у 11 (16,9%) пациентов. Два (3,1%) пациента погибли после повторных операций по поводу метастазов в лёгких. Структура послеоперационных осложнений представлена в таблице 18. Наиболее распространённым послеоперационным осложнением, как и в случае первичных операций, была пневмония — у 7 (10,8%) пациентов.

Мы проанализировали, были ли повторные операции связаны с более высоким риском послеоперационных осложнений и летальности по сравнению с первичными.

Послеоперационные осложнения развились у 48 (7,8%) больных после первичных операций и у 11 (16,9%) — после повторных ($p=0,02$).

Таблица 18 — Послеоперационные осложнения у больных после повторных операций по поводу метастазов в лёгких

Осложнение	Число больных	%
Clavien-Dindo II		
Пневмония	7	10,8
Нагноение операционной раны	2	3,1
Clavien-Dindo IVA		
Инсульт	2	3,1

Послеоперационная летальность отмечена у 5 (0,8%) и 2 (3,1%) пациентов соответственно ($p=0,139$). Таким образом, выполнение повторных операций на лёгких связано с более высоким риском послеоперационных осложнений, но не послеоперационной летальности. Следует отметить, что ни один из пациентов, которым были выполнены повторные расширенные и комбинированные вмешательства, не погиб в послеоперационном периоде. Частота осложнений после стандартных и комбинированных повторных операций также достоверно не различалась: 9 (15,5%) и 2 (28,6%) соответственно, $p=0,338$.

Рациональность выполнения повторных операций можно оценить при сравнении выживаемости пациентов, которым выполнены только первичные или повторные операции по поводу метастазов в лёгких. Сравнительный анализ ОВ в данных подгруппах представлен на рисунке 11.

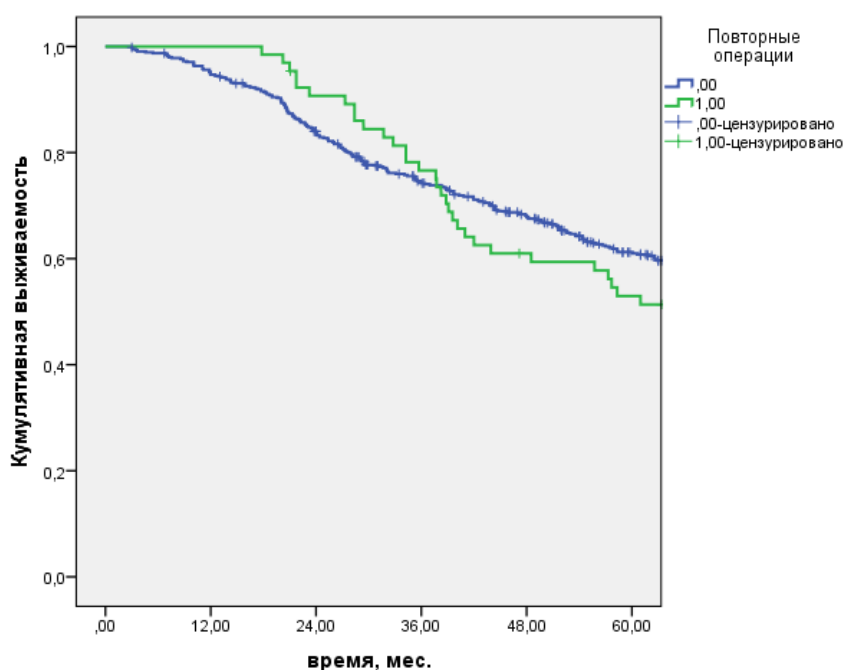


Рисунок 11 — Общая выживаемость пациентов, которым были выполнены однократные или повторные операции по поводу метастазов в лёгких

Пятилетняя ОВ составила 53% у пациентов, которым было выполнено повторное удаление метастазов, и 61,2% у пациентов, оперированных однократно ($p=0,91$). Данные ВБП представлены на рисунке 12.

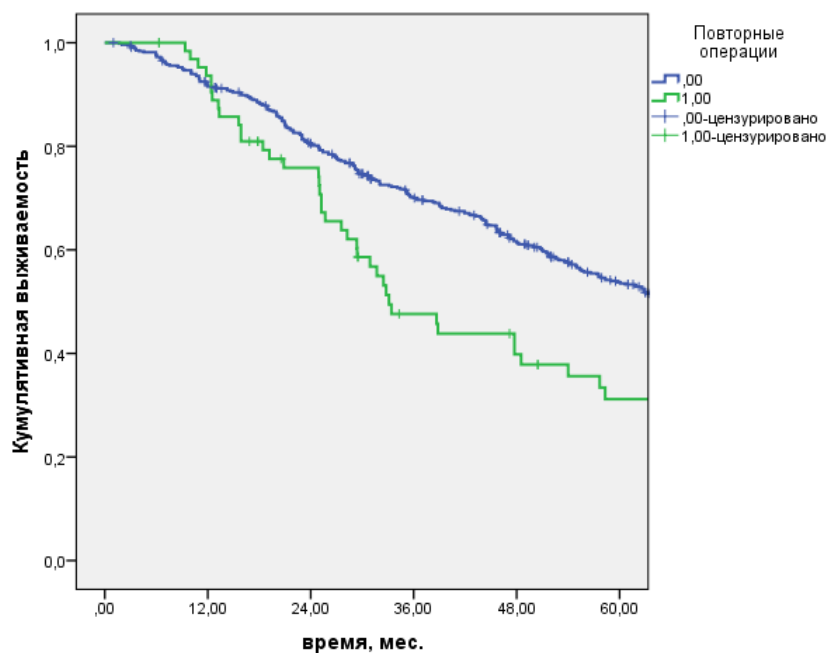


Рисунок 12 — Выживаемость без прогрессирования пациентов, которым были выполнены однократные или повторные операции по поводу метастазов в лёгких

Пятилетняя ВБП составила 31,2% у пациентов, которым было выполнено повторное удаление метастазов и 53,7% у пациентов, оперированных однократно ($p<0,0001$).

Таким образом, у пациентов, которым выполнялись повторные операции по поводу метастазов в лёгких, в дальнейшем с высокой вероятностью развивалось дальнейшее прогрессирование опухолевого процесса, что, тем не менее, не препятствовало достижению высоких показателей 5-летней ОВ.

ОВ больных КРР при выполнении только первичных или повторных операций по поводу метастазов в лёгких представлена на рисунке 13.

Пятилетняя ОВ составила 64,2% у пациентов, которым было выполнено повторное удаление метастазов и 60,9% у пациентов, оперированных однократно ($p=0,498$). Данные ВБП представлены на рисунке 14.

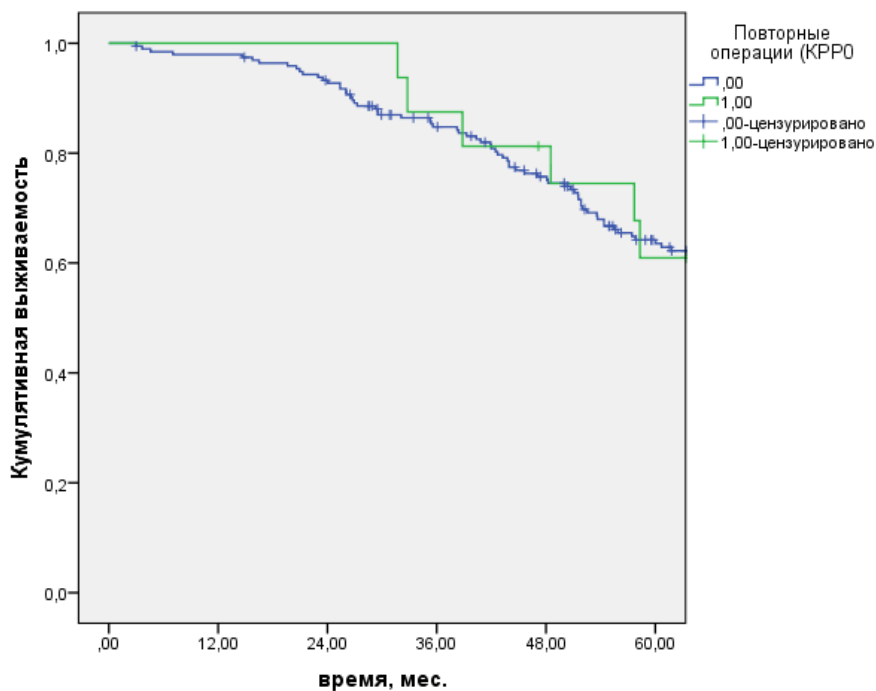


Рисунок 13 — Общая выживаемость больных колоректальным раком, которым были выполнены однократные или повторные операции по поводу метастазов в лёгких

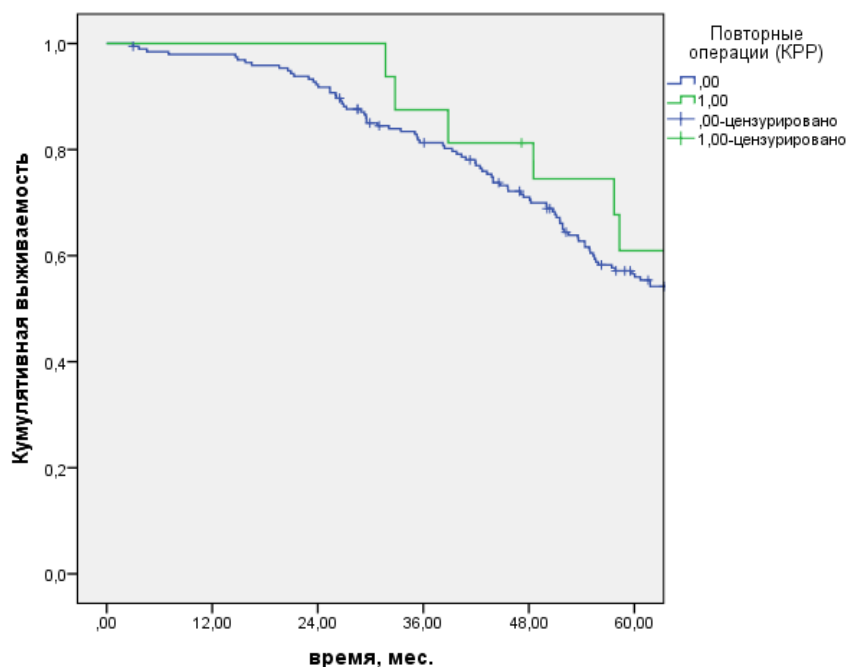


Рисунок 14 — Выживаемость без прогрессирования больных колоректальным раком, которым были выполнены однократные или повторные операции по поводу метастазов в лёгких

Пятилетняя ВБП составила 60,9% у пациентов, которым было выполнено повторное удаление метастазов и 56,5% у пациентов, оперированных однократно ($p=0,587$). Отсутствие различий в показателях выживаемости, возможно, объясняется особенностью течения опухолевого процесса у больных КРР с солитарными метастазами в лёгких и тенденцией к формированию только единичных очагов заболевания. Такой характер распространения не характерен для заболевания в целом и может характеризовать течение олигометастатической формы заболевания с относительно более благоприятным прогнозом.

ОВ больных остеосаркомаами при выполнении только первичных или повторных операций по поводу метастазов в лёгких представлена на рисунке 15.

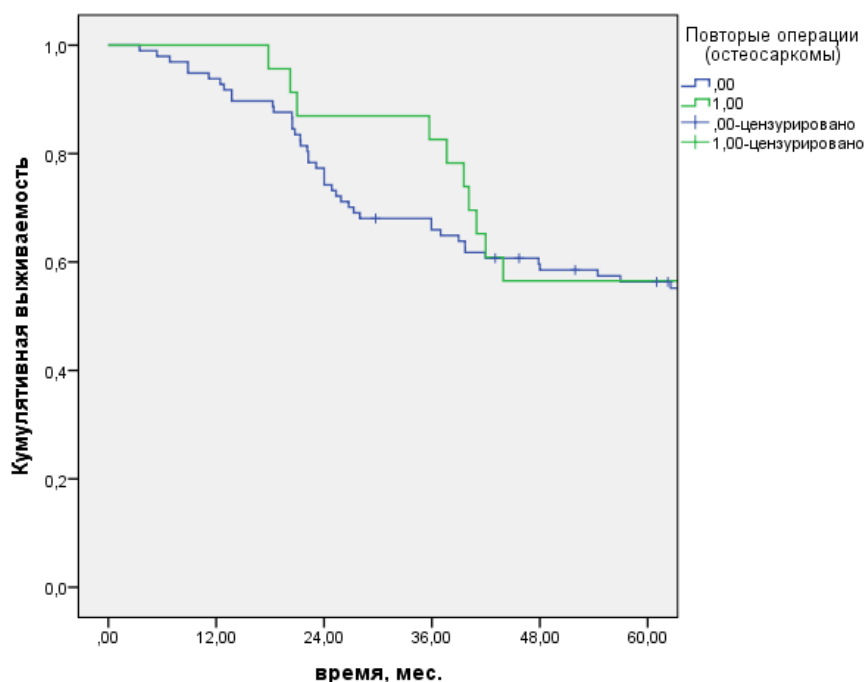


Рисунок 15 — Общая выживаемость больных остеосаркомаами, которым были выполнены однократные или повторные операции по поводу метастазов в лёгких

Пятилетняя ОВ составила 56,5% у пациентов, которым было выполнено повторное удаление метастазов, и 56,3% у пациентов, оперированных однократно ($p=0,641$).

Данные ВБП представлены на рисунке 16.

ВБП была ниже у пациентов, которым выполняли повторное удаление метастазов в лёгких, однако эта разница не достигла статистически достоверных значений. Пятилетняя ВБП составила 21,2% у пациентов, которым было выполнено повторное удаление метастазов и 47,1% у пациентов, оперированных однократно ($p=0,192$).

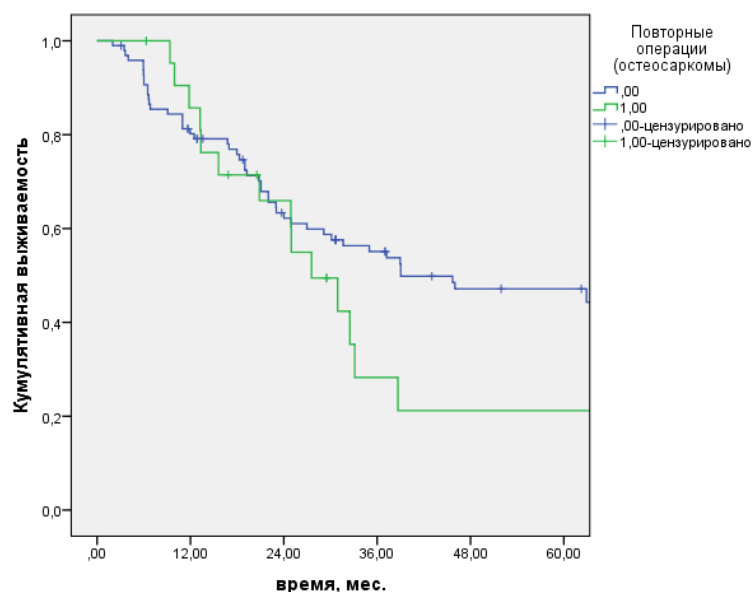


Рисунок 16 — Выживаемость без прогрессирования больных остеосаркомами, которым были выполнены однократные или повторные операции по поводу метастазов в лёгких

Выживаемость больных саркомами мягких тканей при выполнении только первичных или повторных операций по поводу метастазов в лёгких представлена на рисунках 17 и 18.

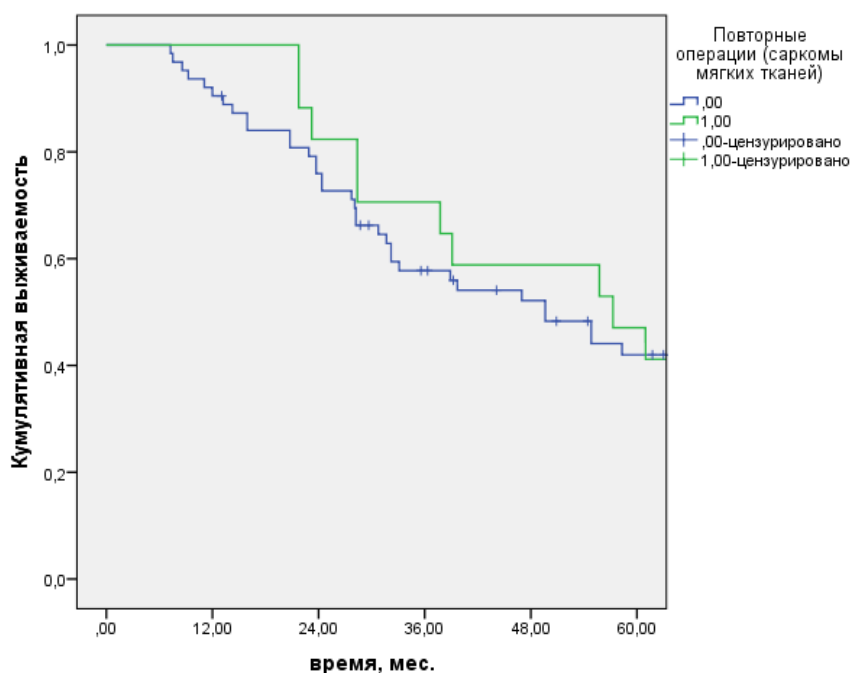


Рисунок 17 — Общая выживаемость больных саркомами мягких тканей, которым были выполнены однократные или повторные операции по поводу метастазов в лёгких

Пятилетняя ОВ составила 47,1% у пациентов, которым было выполнено повторное удаление метастазов и 42% у пациентов, оперированных однократно ($p=0,664$).

ВБП после повторного удаления метастазов в лёгких была наиболее низкой в подгруппе пациентов с саркомами мягких тканей. Пятилетняя ВБП составила 27,8% у пациентов, которым было выполнено повторное удаление метастазов и 32,6% у пациентов, оперированных однократно ($p=0,24$).

Универсально значимым прогностическим фактором, который влиял на ОВ пациентов после повторных операций по поводу метастазов в лёгких, было их удаление в объёме R0: ОР 7,691 (95% ДИ 3,163-18,702, $p<0,001$). Выполнение операции в объёме R0 также влияло и на ВБП: ОР 3,017 (95%ДИ 1,347-6,759, $p=0,007$).

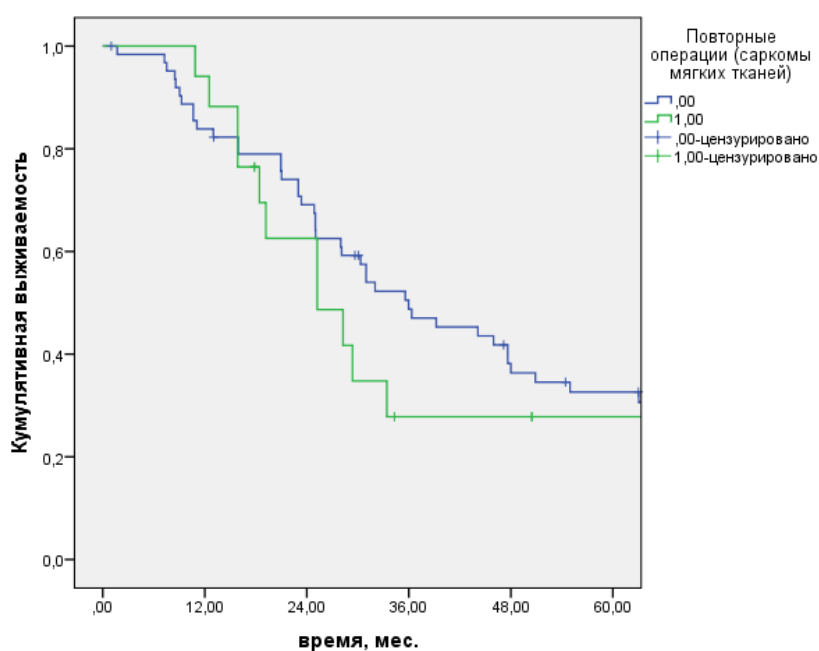


Рисунок 18 — Выживаемость без прогрессирования больных саркомами мягких тканей, которым были выполнены однократные или повторные операции по поводу метастазов в лёгких

Выбор хирургического доступа (торакотомия или видеоторакоскопия) не влиял на ОВ (ОР 0,718; 95%ДИ 0,312-1,649; $p=0,434$), однако ВБП была выше в группе пациентов, у которых повторные операции были выполнены с использованием торакоскопического доступа (ОР 0,408; 95%ДИ 0,181-0,92; $p=0,031$).

Также мы изучили роль нехирургических локальных методов лечения у пациентов с противопоказаниями для выполнения операций. Стереотаксическая лучевая терапия была проведена 23 пациентам с метастазами злокачественных новообразований в лёгких. Характеристика группы пациентов, которым был выполнен данный метод лечения, представлена в таблице 19.

Таблица 19 — Характеристика группы пациентов, которым проводилась лучевая терапия по поводу метастазов в лёгких

Виды злокачественных новообразований	Число больных	%
Колоректальный рак	14	60,9%
Рак почки	7	30,4%
Саркомы мягких тканей	2	8,7%

Наиболее часто стереотаксическую лучевую терапию проводили пациентам с метастазами колоректального рака в лёгких. В исследуемой группе отсутствовали пациенты с метастазами герминогенных опухолей и остеосарком.

У всех пациентов было не более 3 очагов в лёгких, размерами не более 5 см. Всем пациентам было отказано в проведении хирургического лечения в связи с крайне высоким риском послеоперационных осложнений, функциональной непереносимостью хирургического вмешательства. Все пациенты до проведения стереотаксической лучевой терапии получили как минимум 1 линию системной химиотерапии.

Стереотаксическую лучевую терапию проводили с РОД 7 Гр за 5 сеансов в течение 5 дней до СОД 35 Гр. Лечение всем пациентам проводилось под контролем визуализации и дыхания на аппаратах лучевой терапии с модуляцией интенсивности (IMRT).

Ответ на лучевую терапию оценивали в соответствии с критериями RECIST 1.1. Результаты лечения представлены в таблице 20.

Таблица 20 — Результаты стереотаксической лучевой терапии у пациентов с метастатическим поражением лёгких

Эффект лучевой терапии	Число больных	%
Полная регрессия	4	17,4
Частичная регрессия	12	52,2
Стабилизация	5	21,7
Прогрессирование	2	8,7

Лечение было эффективно у 21 (91,3%) пациента. У обоих пациентов с прогрессированием заболевания оно проявлялось в появлении новых метастазов вне зоны проведения лучевой терапии.

Ни у одного пациента не отмечено развития клинически значимых побочных эффектов стереотаксической лучевой терапии.

У всех пациентов, у которых был достигнут лечебный эффект в форме стабилизации, частичной или полной регрессии опухоли он сохранялся в течение 6 месяцев и более.

Термоабляция была выполнена 14 пациентам по поводу метастазов в лёгких. Характеристика группы пациентов, которым был выполнен данный метод лечения, представлена в таблице 21.

Таблица 21 — Характеристика группы пациентов, которым проводилась термоабляция по поводу метастазов в лёгких

Виды злокачественных новообразований	Число больных	%
Колоректальный рак	8	57,1%
Рак почки	4	28,6%
Саркомы мягких тканей	2	14,3%

Как и в случае с исследуемой группой пациентов, получавших стереотаксическую лучевую терапию, термоабляцию наиболее часто проводили по поводу метастазов КРР в лёгких.

У всех пациентов метастатические очаги располагались периферически. Количество метастатических очагов в исследуемой группе варьировало от 1 до 5, их размеры — от 1 до 3 см.

Локализация метастазов ближе 1 см к прикорневым структурам или наличие рядом сосудов более 3 мм в диаметре, наличие более 6 метастазов, наличие водителя ритма, некоррегируемой коагулопатии или плеврита считалось противопоказанием к проведению термоабляции.

Термоабляцию проводили под лучевой навигацией с использованием КТ с режимом флюороскопии. Использовали одноигльчатые электроды с максимальным диаметром воздействия 3 см.

У всех пациентов метастазы в лёгких были единственным проявлением заболевания, у всех, кроме одной пациентки, хирургическое лечение было признано функционально непереносимым по решению мультидисциплинарной команды. Одна пациентка отказалась от предложенного хирургического лечения, в связи с чем ей была предложена термоабляция метастазов. Воздействие производили на область определяемого рентгенологически метастаза и 1 см окружающей визуально неизменённой паренхимы лёгкого. Всем пациентам проводилась общая анестезия либо местное обезболивание с управляемой внутривенной седацией. Время воздействия составляло от 12 до 25 минут в зависимости от технических особенностей использованной системы. Во всех случаях проводился контроль температуры, импеданса, подаваемой мощности в реальном времени. В начале процедуры мощность устанавливали на уровне 30-40 Вт с её дальнейшим постепенным повышением.

Ни одному пациенту после выполнения абляции не потребовалось использование наркотических анальгетиков. У 9 из 14 (64,3%) больных в послеоперационном периоде отмечалась фебрильная лихорадка. У 6 (42,3%) пациентов после сеанса термоабляции развился пневмоторакс, у 5 он был разрешён путём однократной аспирации воздуха, одному пациенту потребовалось дренирование плевральной полости. Других осложнений и летальности после термоабляции не отмечено ни в одном наблюдении.

У 13 (92,3%) пациентов отмечен полный некроз очагов опухоли, на которые производилось воздействие. У 1 пациента через 2 месяца отмечен продолженный рост опухоли в зоне проведения термоабляции. Повторная попытка термоабляции не проводилась в связи с появлением в этот же период множественных новых метастазов.

ВЫВОДЫ

1. Планирование хирургического лечения по поводу внутригрудных метастазов ЗНО требует комплексной диагностики, при этом СКТ является наиболее информативным методом и позволяет достоверно оценить распространённость метастатического поражения на дооперационном этапе у 84,7% пациентов.

2. Удаление внутригрудных метастазов ЗНО у пациентов с функциональным статусом ECOG 2 не связано с повышенным риском послеоперационных осложнений ($p=0,39$) и летальности ($p=1$) при условии использования мультимодальной комбинированной анестезии и трёхкомпонентной эпидуральной аналгезии.

3. Удаление внутригрудных метастазов ЗНО должно рассматриваться во всех ситуациях, когда они являются резектабельными, вне зависимости от предшествующего лечения. Выживаемость пациентов с метастазами герминогенных опухолей, колоректального рака и остеосарком достоверно выше при условии проведения до операции эффективной химиотерапии.

4. При технической выполнимости пациентам с внутригрудными метастазами ЗНО следует проводить операции с использованием торакоскопического хирургического доступа, который обеспечивает более низкую частоту послеоперационных осложнений (3,9% и 10,7%, $p=0,002$), более низкую послеоперационную летальность (0% и 1,4%, $p=0,057$), более низкую потребность в наркотических анальгетиках (медиана 2 сут. и 3 сут., $p<0,0001$), меньшие сроки госпитализации (медиана 5 сут. и 8 сут., $p<0,0001$) без ущерба отдалённым результатам лечения в отобранной группе пациентов (5-летняя ОВ 66,3% при торакоскопических и 55,4% при открытых операциях, $p=0,012$).

5. Выполнение повторных операций по поводу внутригрудных метастазов ЗНО обеспечивает схожие с первичными отдалённые результаты лечения, при условии выполнения R0 резекции: 5-летняя ОВ 53% и 61,2% соответственно.

6. Радиочастотная термоабляция и стереотаксическая лучевая терапия являются безопасными методами локального лечения лёгочных метастазов у пациентов с противопоказаниями к хирургическому удалению метастазов в лёгких.

7. Хирургическое лечение внутригрудных метастазов ЗНО может обеспечить высокую 5-летнюю ОВ: у больных герминогенными опухолями — 76%, колоректальным раком — 52,7%, раком почки — 53,4%, остеосаркомами — 56,4%, у больных саркомами мягких тканей — 41,5%. Наиболее высоких результатов удаётся добиться у пациентов с безрецидивным периодом более 24 месяцев, с одиночными или единичными метастазами, при условии выполнения R0 резекций.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Рекомендуется использовать СКТ для оценки размеров, локализации и резектабельности внутригрудных метастазов. Рекомендуется выполнять СКТ не позже 1 месяца до консилиума, на котором будет рассматриваться вопрос о хирургическом лечении.

2. Не рекомендуется рассматривать низкий функциональный статус (ECOG 2) как противопоказание к хирургическому лечению по поводу внутригрудных метастазов. При проведении анестезиологического пособия рекомендуется использовать мультимодальную комбинированную анестезию и трёхкомпонентную эпидуральную аналгезию.

3. Рекомендуется включать в состав онкологического консилиума торакального хирурга-онколога при обсуждении всех пациентов с внутригрудными метастазами. Хирургическое лечение должно рассматриваться как приоритетное при наличии резектабельных внутригрудных метастазов.

4. Хирургическое лечение внутригрудных метастазов герминогенных опухолей, остеосарком и колоректального рака рекомендуется проводить после проведения предшествующей лекарственной терапии. Хирургическое лечение внутригрудных метастазов рака почки может проводиться на первом этапе при условии высокой вероятности выполнения резекции в объёме R0.

5. При планировании операций по поводу внутригрудных метастазов при технической возможности приоритетно использование торакоскопического хирургического доступа.

6. При повторном развитии внутригрудных метастазов показания к хирургическому лечению рекомендуется выставлять на основании тех же принципов, что и при первичном метастатическом поражении.

7. У функционально неоперабельных пациентов с потенциально резектабельными внутригрудными метастазами рекомендуется рассматривать применение стереотаксической лучевой терапии и термоабляции.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Аллахвердиев А.К. Выбор хирургического доступа в лечении легочных метастазов сарком. / А.К. Аллахвердиев, К.К. Лактионов, М.М. Давыдов, **Б.Б. Ахмедов**, Б.Е. Полоцкий, М.И. Давыдов // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи / — 2011. — №2. — С. 35-39.

2. Расулов, О.А. Колоректальный рак с синхронными отдаленными метастазами в легких: клинические характеристики, лечение, прогноз / О.А. Расулов, М.М. Давыдов, В.А. Алиев, С.С. Гордеев, А.К. Аллахвердиев, Б.Б. Ахмедов, А.В. Налбандян // Онкологическая колопроктология. — 2016. — Т.6. — №1. — С. 8-13.

3. **Ахмедов Б.Б.** Определение показаний и объёма хирургического лечения больных с метастазами колоректального рака в лёгкие / Б.Б. Ахмедов, М.М. Давыдов, А.К. Аллахвердиев, Б.Е. Полоцкий // Онкологическая колопроктология. — 2016. — Т.6. — №3. — С. 34-42.

4. **Ахмедов, Б.Б.** Факторы прогноза в хирургическом лечении метастазов колоректального рака в легких / Ахмедов Б.Б., М.М. Давыдов, М.Ю. Федянин, В.А. Алиев, С.С. Гордеев, И.А. Дадыев // Сибирский онкологический журнал. — 2018 — Т.17. — №2. — С. 60-70.

5. **Ахмедов, Б.Б.** Опыт хирургического лечения внутригрудных метастазов остеогенных сарком / Б.Б. Ахмедов, П.В. Кононец, А.К. Валиев, Д.И. Софронов // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2020. — Т.12. — №1. — С. 44-52.

6. **Ахмедов, Б.Б.** Факторы прогноза в хирургическом лечении метастазов сарком мягких тканей в легкие / Б.Б. Ахмедов, П.В. Кононец, Е.В. Артамонова, Э.Р. Мусаев, С.С. Герасимов, В.Ю. Бохян, А.К. Валиев, Д.И. Софронов, И.С. Стилиди // Саркомы костей, мягких тканей и опухоли кожи. — 2020. — Т.12. — №2-3. — С. 26-35.

7. **Ахмедов, Б.Б.** Метастазы колоректального рака в легких: результаты хирургического лечения и факторы прогноза / Б.Б. Ахмедов, П.В. Кононец, М.Ю. Федянин, З.З. Мамедли, С.С. Гордеев, В.А. Алиев, И.С. Стилиди // Тазовая хирургия и онкология. — 2020. — Т.10. — №2. — С. 33-41.

8. **Ахмедов, Б.Б.** Опыт хирургического лечения внутригрудных метастазов герминогенных опухолей. / Б.Б. Ахмедов, П.В. Кононец, М.Ю. Федянин, А.А. Трякин, М.Б. Курбанова // Практическая онкология. — 2021. — Т.22. — №1. — С. 48-58.

9. **Ахмедов, Б.Б.** Непосредственные и отдаленные результаты повторных операций по поводу метастазов злокачественных новообразований в легких / Б.Б. Ахмедов // Тазовая хирургия и онкология. — 2022. — Т.12. — №4. — С. 19-25.

10. **Ахмедов, Б.Б.** Факторы прогноза в хирургическом лечении внутригрудных метастазов рака почки / Б.Б. Ахмедов // Тазовая хирургия и онкология. — 2022. — Т.12. — №4. — С.26-32.