

**Федеральное государственное бюджетное учреждение
«Национальный медицинский исследовательский центр онкологии
имени Н.Н. Блохина»
Министерства здравоохранения Российской Федерации**

На правах рукописи

ДАДЫЕВ ИСЛАМ АРТУРОВИЧ

**ПНЕВМОНЭКТОМИЯ С РЕЗЕКЦИЕЙ БИФУРКАЦИИ ТРАХЕИ У
БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО. ПОКАЗАНИЯ,
НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ И ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ.**

14.01.12 – Онкология

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание учёной степени

кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

член-корреспондент РАН,

доктор медицинских наук

Давыдов Михаил Михайлович

Москва – 2019

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	13
1.1 Скрининг	13
1.2 Заболеваемость и смертность при раке легкого	14
1.3. Методы лечения злокачественных новообразований легкого	15
1.3.1. Неoadьювантный режим.....	15
1.3.1.1. Неoadьювантная химиотерапия	15
1.3.1.2. Предоперационная лучевая терапия	17
1.3.1.3. Предоперационная химиолучевая терапия.....	17
1.3.2. Адьювантная терапия	18
1.3.2.1. Послеоперационная лучевая терапия.....	19
1.3.2.2. Адьювантная химиотерапия	21
1.3.3. Самостоятельная химиолучевая терапия.....	22
1.4. Оценка функционального статуса пациента перед операцией.....	23
1.5. Хирургическое лечение немелкоклеточного рака легкого с опухолевым поражением бифуркации трахеи	25
1.5.1. Исторический очерк.....	25
1.5.2. Лимфодиссекция в хирургическом лечении рака легкого.....	27
1.5.3. Результаты лечения больных местно-распространенным раком легкого (Т3-4)...	28
1.5.4. Хирургический доступ.....	38
1.5.5. Способы формирования межбронхиальных анастомозов	41
1.5.5. Осложнения пневмонэктомии с резекцией бифуркации трахеи и пути профилактики	44
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	47
2.1. Особенности анестезиологического обеспечения	50
2.1.1.Обезболивание.....	51
2.1.2. Вентиляция и оксигенация.	53
2.2. Особенности хирургического пособия	55

2.3.Общая характеристика клинических наблюдений	61
2.4 Стадирование рака легкого	68
2.5. Характеристики исследуемых групп.....	70
2.6. Статистические методы	73
ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ.....	74
3.1. Непосредственные результаты хирургического лечения	76
3.1.1.Интраоперационные осложнения	80
3.1.2. Послеоперационные осложнения	80
3.1.2.1. Терапевтические осложнения	80
3.1.2.2. Хирургические осложнения	82
3.1.3. Послеоперационная летальность	83
3.2. Отдаленные результаты хирургического лечения	83
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	88
ВЫВОДЫ	93
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	94
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	96
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	98

ВВЕДЕНИЕ

Рак легкого (РЛ) по-прежнему остается весомой проблемой онкологии. Высокая заболеваемость и смертность вынуждает нас искать методы ранней диагностики, выработать скрининговые программы, улучшать методы консервативного лечения, внедрять эффективные режимы комбинированного и комплексного лечения. Несмотря на все научные труды последних десятилетий, остается большая когорта пациентов с местнораспространенным процессом, условно операбельных пациентов, которым зачастую отказывают в хирургическом лечении. Выбор варианта резекции и реконструкции должен быть определен индивидуально у каждого пациента, он зависит от многих факторов, таких как: распространенность опухоли, функциональные резервы пациента, анатомические особенности строения бронхиального дерева, техническое оснащение клиники и технические возможности хирурга и анестезиолога.

На сегодняшний день существует большое количество модификаций операционных доступов, техники формирования трахеобронхиальных, межbronхиальных анастомозов, накоплен опыт относительно непосредственных и отдаленных результатов лечения, определены группы прогноза в зависимости от клинико-анатомических и биологических особенностей опухоли, однако порой противоречивые и неоднозначные данные об их эффективности требуют дальнейших исследований в этой области. Хирургические вмешательства больным немелкоклеточным раком легкого с поражением бифуркации трахеи должны проводиться у тщательно отобранных пациентов и только в специализированных центрах, имеющих большой опыт подобных операций, что позволяет снизить количество интра- и послеоперационных осложнений до минимума.

Актуальность темы и степень ее разработанности

Рак лёгкого занимает лидирующее место по показателям заболеваемости злокачественными новообразованиями. В мире, в течение одного года впервые

выявляется примерно 1,8 миллиона случаев рака легкого, при этом погибает от него более 1,59 миллиона человек в год (19,4% всех смертей от рака и около 3% общей смертности)[93]. В 2016 году, в России, в структуре смертности доля умерших от злокачественных новообразований составила 15,6% (295 729 случаев), из них наибольший удельный вес составляют опухоли трахеи, бронхов, легкого(17,4%). Каждая пятая злокачественная опухоль, диагностируемая у мужчин (21,1%), локализуется в органах дыхания, у женщин доля этих опухолей почти в 5 раз ниже (4,2%). [15].

В первый год после установления диагноза рак легкого погибает 49,6 % больных [14]. Соотношение «заболеваемость - смертность» при раке лёгкого одно из самых неблагоприятных - умирают 95,6% заболевших [8, 23, 36]. Проблема рака легкого перестала быть только медицинской и приобрела социальный характер, что обусловлено быстрым ростом заболеваемости, большими затратами на диагностику и лечение и неудовлетворительными отдаленными результатами лечения.

В России, в 2017 г., впервые выявлено 56 545 больных с диагнозом рак легкого. Средний возраст заболевших составил 65,6 лет. Из них с I-II стадиями было 29.4 %, с III стадией- 27.9 %, IV стадией – 40,8 %. [15] Только 10-20% из вновь заболевших могут быть прооперированы, из которых радикальная операция возможна не более чем у 70-80% больных [3, 5, 8, 28, 51].

В связи с тем, что на сегодняшний день методы диагностики рака легкого не позволяют нам увеличить удельный вес пациентов с ранними стадиями (I - II стадии) болезни и учитывая невысокую эффективность консервативной терапии, необходимо уменьшать категорию, так называемых, «иноперабельных» больных при III стадии путем распространения комбинированных, расширенно-комбинированных оперативных вмешательств, которые, в свою очередь, позволяют рассчитывать на повышение радикализма лечения и улучшение отдаленных результатов. [12, 28, 29, 213]

Эффективность лечения рака легкого зависит от стадии болезни, возможности проведения оперативного вмешательства и его радикальности. Достойной альтернативы хирургическому лечению рака легкого на сегодняшний день нет. Медиана выживаемости у больных неоперабельным раком легкого после самостоятельной химиотерапии составляет около 6,5 мес, 1-летняя выживаемость доходит до 25%. Медиана выживаемости у больных неоперабельным раком легкого после лучевой терапии составляет около 10 мес, а 3-летняя выживаемость—не более 5%. При одновременной химио-лучевой терапии 5-летняя выживаемость повышается до 20% [61, 71, 81, 179].

Внедрение техники экономных бронхопластических резекций и выполнение видеоассистированных операций при опухолевой инфильтрации карины остается вопросом актуальным и противоречивым. Несмотря на онкологическую адекватность, некоторые авторы считают видеоассистированный доступ абсолютным противопоказанием к выполнению реконструктивной хирургии бронхов [78, 144]. Есть работы, авторы которых не рекомендуют выполнение бронхопластических экономных операция с распространенным раком легкого, в особенности с T4 статусом [95].

В исследовании Левченко Н.Е. («Совершенствование бронхопластических вмешательств в хирургии злокачественных новообразований легкого») кандидатская диссертация, 2016г), отдельному анализу подверглись пациенты с III стадией рака легкого, которым выполнялись экономные бронхопластические лобэктомии и пневмонэктомии. У больных с экономной бронхопластической лобэктимией одногодичная безрецидивная выживаемость составила 84,6% по сравнению с 88,9% в группе пневмонэктомий. 3 – летняя безрецидивная выживаемость соответственно составила 47,1% (БП) и 55,3% (ПЭ). После бронхопластических вмешательств 34,4% больных прожили без прогрессирования опухолевого процесса в течении 60 мес. по сравнению с 35,2% после пневмонэктомии. Медиана безрецидивной выживаемости составила 23,4 мес. против 41,0 мес. соответственно. Разница оказалась статистически

недостовойной ($p=0,39$)[21]. Все это соотносимо данным других отечественных и зарубежных авторов [52, 144]. Основываясь на этих результатах, можно сделать вывод о том, что бронхоангиопластические операции являются альтернативой пневмонэктомии при III стадии только в случаях наличия противопоказаний, в связи со сниженной кардиопульмональной функцией [95]. Существует ряд подобных исследований, где показаны результаты применения экономных трахео-, бронхо-, ангиопластических операций., которые не уступают по отдаленным результатам пневмонэктомии (А. А. Аксарин, 2014г.; В.П. Марченко, 1984 г.; В.П. Харченко, 1975 г.; D.I. Cordo, 2006 г.; L. Politi, 2004 г.; B.Zhao, 2006 г.; А.Д. Сташенко, 2004г.; И. О. Панов, 2009 г.). Однако к их проведению существуют определенные ограничения. Выявление метастазов в лимфоузлах бронхопульмональных и/или корня легкого является показанием к пневмонэктомии, которая обеспечивает больший радикализм хирургического вмешательства. По данным Волкова С.М, в автореферате докторской диссертации 2005 года, говорится, что 5-летняя выживаемость после экономной лобэктомии и расширенной пневмонэктомий при поражении лимфатических узлов средостения соответствует 35,8 и 53,9%. [6].

Необходимо оценить целесообразность выполнения экономной бронхопластической операции в каждом отдельном случае, так как выполнение нерадикальных R1 резекций нецелесообразно, пятилетняя выживаемость для пациентов, перенесших R1 резекцию ниже, чем для больных, перенесших R0 резекцию (20% против 46%, $p=0,006$) [17, 222]. Многофакторный анализ также подтвердил, что R1 является неблагоприятным прогностическим фактором наряду с N, T [222].

Ряд авторов в своих работах указывают, что отдаленные результаты лечения больных после выполнения обычной пневмонэктомии и пневмонэктомии с резекцией бифуркации трахеи не имеют существенной разницы и остаются удовлетворительными (5-ти летняя выживаемость после выполнения пневмонэктомии с резекцией бифуркации трахеи колеблется от 17 до 44 % в

зависимости от поражения лимфатических узлов средостения и радикальности выполненной операции [17, 228].

Трудности в хирургической технике и реанимационно-анестезиологическом пособии ставят операции с резекцией трахеи, бронхов и сосудов в разряд сложнейших. Тем не менее, актуальность и необходимость выполнения этого типа оперативных вмешательств достаточно высока, что неоднократно подчеркивается в современных научных публикациях ведущих отечественных и зарубежных клиник. Одним из таких наиболее сложных разделов торакальной онкохирургии является выполнение трахео-бронхопластических операций. Этот тип оперативного вмешательства требует как высокой хирургической техники, так и высококвалифицированного анестезиологического и реанимационного обеспечения, что позволяет до минимума снизить количество интра- и послеоперационных осложнений.

На современном этапе хирургии рака легкого, резекция бифуркации трахеи в специализированных торакальных клиниках не является эксклюзивной. Так за последние 15 лет можно встретить публикации в которых представлен опыт резекции бифуркации трахеи от нескольких операций до трехсот и более [7, 94, 105, 106, 165, 166, 186]. На современном этапе, нередко выполняются комбинированные операции не только с резекцией бифуркации трахеи, но и с резекцией и протезированием, например, верхней полой вены. Spaggiari K.(2000), Порханов (2002), Perrot (2004), Трахтенберг (2008), Haralabos Parissis (2010) и др сообщили о пневмонэктомии с циркулярной резекцией бифуркации трахеи, резекцией и протезированием верхней полой вены и/или резекцией соседних органов и анатомических структур (диафрагма, перикард, аорты, передней грудной стенки). Есть отдельные публикации о выполненных реоперациях с резекцией и пластикой бифуркации трахеи по поводу рецидива рака легкого.

Но по-прежнему после таких операций остается достаточно высокой частота послеоперационных осложнений (до 30%) и смертности (11-29%). При этом 5-летняя выживаемость не превышает 44%.

Большая разница в непосредственных и отдаленных результатах лечения больных немелкоклеточным раком легкого с поражением бифуркации трахеи говорит о том, что эта проблема остается актуальной и необходимы пути оптимизации результатов лечения.

При анализе литературы мы не нашли источников, где указаны и продемонстрированы преимущества и недостатки вариантов выполнения пневмонэктомии с резекцией бифуркации трахеи (поиск проводился в Embase-, Medline-, Cochrane-, Ovid-, Elibrary, PubMed интервал 2005-2017 гг.), в связи с чем хотим проанализировать накопленный опыт НИИ КО НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и оценить непосредственные и отдаленные результаты лечения в зависимости от типа выполненной резекции бифуркации трахеи и сравнить эффективность альтернативной химио-лучевой терапии у данной категории пациентов.

Цель исследования

Улучшение результатов лечения больных немелкоклеточным раком легкого с опухолевым поражением бифуркации трахеи.

Задачи исследования

1) Оптимизировать показания к выполнению пневмонэктомии с резекцией бифуркации трахеи у больных немелкоклеточным раком легкого с поражением бифуркации трахеи.

2) Проанализировать непосредственные результаты хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого с опухолевым поражением бифуркации трахеи.

3) Проанализировать отдаленные результаты хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого с опухолевым поражением бифуркации трахеи.

4) Провести сравнительную оценку непосредственных и отдаленных результатов лечения больных немелкоклеточным раком легкого с опухолевым

поражением бифуркации трахеи в зависимости от выполненного варианта резекции бифуркации трахеи.

5) Провести сравнительную оценку непосредственных и отдаленных результатов лечения больных немелкоклеточным раком легкого с опухолевым поражением бифуркации трахеи перенесших операцию и после консервативного лечения.

Научная новизна исследования

Будут изучены показания к выполнению пневмонэктомии с резекцией бифуркации трахеи, определены пути оптимизации, также будут изучены непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения немелкоклеточным раком легкого с опухолевым поражением бифуркации трахеи.

Планируется обосновать индивидуальный подход к выбору метода лечения больного немелкоклеточным раком легкого с опухолевым поражением бифуркации трахеи.

В работе будут представлены сравнительные данные непосредственных и отдаленных результатов лечения больных, в зависимости от проведенного вида терапии.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования, основанные на анализе данных позволят:

- индивидуализировать подход к выбору метода лечения больных немелкоклеточным раком легкого с поражением бифуркации трахеи;
- спрогнозировать и уменьшить риск возможного возникновения осложнений: периоперационных и после ХЛТ, посредством оптимизации выбора метода лечения;
- определить возможность проведения комбинированного, комплексного лечения или максимального объема операций у данной категории больных и улучшить показатели переносимости лечения.

Методология и методы диссертационного исследования

С целью получения достоверных данных, проведён анализ результатов лечения 65-х больных немелкоклеточным раком легкого с опухолевым поражением карины в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России в период с 1987 по 2016 гг. Из них, 47 пациентов, которым была выполнена пневмонэктомия с циркулярной резекцией бифуркации трахеи и 18 – с краевой или клиновидной каринальной резекцией. Также для сравнения непосредственных и отдаленных результатов лечения больных местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого была подобрана контрольная группа, состоящая из 30 больных, которым была выполнена самостоятельная химио-лучевая терапия. Пациенты, входящие в контрольную группу, имели сопоставимые с основной группой характеристики, такие как пол, возраст, сопутствующие заболевания, стадию опухолевого процесса по TNM7 (UICC, 2009г), локализацию, гистологическое строение и степень дифференцировки опухоли.

С целью регистрации информации была создана универсальная электронная база данных с применением пакета прикладных программ Excel for Windows (Microsoft office 2010). Статистическую обработку информации проводили с помощью программы IBM SPSS for Windows, version 22.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL) и Statistica for Windows 8.0 (StatSoft, Inc.) (США). Для сравнения качественных признаков использовали χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2 x 2 или точный критерий Фишера при малых выборках. Для сравнения различий критериев с нормальным распределением применяли тест Стьюдента, в других случаях – критерий Манна–Уитни. Во всех случаях использовали 95 % доверительный интервал и двусторонний p.

Положения, выносимые на защиту

1. Выполнение пневмонэктомии с резекцией бифуркации трахеи у больных немелкоклеточным раком легкого с опухолевым поражением

бифуркации трахеи оправданно и должно выполняться в специализированных центрах.

2. Резекция смежных органов и/или структур средостения не должны являться противопоказанием к хирургическому лечению.

3. Выполнение пневмонэктомии с циркулярной резекцией бифуркации трахеи обеспечивает необходимый радикализм оперативного вмешательства и улучшает показатели отдаленных результатов лечения.

Степень достоверности и апробация результатов

Количество больных, включенных в исследование, длительный период наблюдения за больными, углубленный анализ исходов лечения, применение современных методов исследования и статистической обработки данных делают полученные результаты достоверными. Разработанные рекомендации апробированы и внедрены в клиническую практику в торакальном отделении торако-абдоминального отдела НИИ клинической онкологии имени академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России. Результаты исследования доложены на итоговой XX научной конференции общества молодых ученых.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 Скрининг

Скрининг РЛ остается на сегодняшний день остается нерешенной проблемой. Выполнение рентгенографии органов грудной полости и /или цитологического исследования мокроты не показал преимущества в выявлении ранних стадий заболевания и снижения смертности, поэтому скрининг этими методами не рекомендуется в большинстве европейских стран и не рекомендуется для использования Европейским Обществом Медицинской Онкологии. Американское национальное исследование скрининга рака легких (National Lung Cancer Screening Trial NLST) сравнивало эффективность низкодозной компьютерной томографии с рентгенограммой грудной клетки у более чем 53 000 курильщиков, которые курили на момент исследования либо уже бросили (критерии включения: курение более 30 лет по пачке сигарет в день, либо бросившие курить не более 15 лет назад), в возрасте от 55 до 74 лет. Показано снижение смертности от рака легких на 20% и общее снижение смертности от всех причин на 6,7% [42]. Для части западного мира это положительное испытание привело к разработке рекомендаций по скринингу в группах высокого риска [49,213]. Внедрение в других системах здравоохранения еще не произошло, многие ждут результатов исследования NELSON [201]. Исследование NELSON разработало неинвазивный протокол, основанный на измерении объема и скорости роста опухоли, что привело к 10-кратному снижению ложноположительных ответов по сравнению с NLST, не уменьшая при этом количества выявленных случаев [114].

Важными вопросами, на которые не ответили NLST и NELSON, остаются определение групп высокого риска, а также неизвестно с какой частотой проводить скрининг и до какого возраста наблюдать пациентов. Все это остается актуальными не только для онкологии, но и для других сфер медицины.

1.2 Заболеваемость и смертность при раке легкого

Согласно статистике рака легких, заболеваемость за последние годы заметно возросла во всех странах, большой прирост отмечается в развитых и развивающихся странах. Максимальные значения показателя зафиксированы в США (86:100 000 среди мужчин и 37:100 000 среди женщин), высокие значения регистрируют и в Европе, например, в Чехии 72 и 12 на 100 000 соответственно. Минимальные показатели заболеваемости наблюдаются в Китае и других восточных странах (45 и 13 на 100 000). Стоит отметить, что в наше время наблюдается активный прирост заболеваемости раком легких среди женского населения, соотношение пораженных мужчин и женщин составляет 4-8:1.

По данным официальной статистики на территории России каждая пятая злокачественная опухоль, диагностируемая у мужчин (21,1%), локализуется в органах дыхания, у женщин доля этих опухолей составляет 4,2%. [15]

В структуре смертности населения России злокачественные новообразования в 2016 году занимали второе место 15,6%, это немногим больше показателя 2015 г. - 15,5%., наибольший удельный вес составляют опухоли трахеи, бронхов, легкого (17,4%)

На фоне роста общего показателя морфологической верификации, наименьший удельный вес морфологически верифицированного диагноза имеет рак поджелудочной железы(64,1%, печени (66,3%, трахеи, бронхов, легкого - 77,8% [15], учитывая отсутствие морфологической верификации невозможно проведение адекватных режимов альтернативной консервативной терапии (ХЛТ).

Несмотря на тенденцию развитых стран в отказе от курения, в нашей стране курение остается довольно острой проблемой. На данный момент Россия занимает первое место по потреблению табака в мире, а также первое место по подростковому курению. Широкое распространение курения способствует ежегодному росту заболеваемости раком легкого. [10, 173]

Несмотря на успехи в диагностике и лечении рака легкого в последнее время, в целом результаты остаются неудовлетворительными, составляя общую 5-

летнюю выживаемость порядка 16-30% [рекомендации ESMO, 77]. Стадия болезни определяет прогноз. Разработка новых методов ранней диагностики и широкое распространение эффективного скрининга являются приоритетными задачами современной онкологии. С другой стороны высокий удельный вес пациентов с местно-распространенным опухолевым процессом, которым зачастую отказывают в хирургическом методе, в виду большой травматизации, требует оптимизации показаний к выполнению расширенных, расширенно-комбинированных хирургических вмешательств, способных в определенной мере улучшить результаты лечения.

1.3. Методы лечения злокачественных новообразований легкого

Для определения тактики лечения больных НМРЛ важное значение имеет стадия процесса, морфологический вариант строения опухоли, функциональный статус больного, наличие осложнений осложненного течения развития болезни и т.д. [2]. Согласно мировым рекомендациям терапия больных НМРЛ начиная с Ib стадией процесса предусматривает комбинированный или комплексный подход. (рекомендации по лечению злокачественных новообразований RUSSCO, ESMO, ASCO)

1.3.1. Неoadьювантный режим

Вся суть неoadьювантной терапии направлена к тому, что бы уменьшить размер первичной опухоли и/или метастатические конгломераты лимфатических узлов с целью перевода их в резектабельное состояние, элиминацию микрометастазов.

1.3.1.1. Неoadьювантная химиотерапия

Исследования направленные на изучение неoadьювантной химиотерапии больных местно-распространённым раком легкого T4, ограничены из-за проведения испытаний в сильно отобранных подгруппах пациентов. В то время как рандомизированные клинические испытания III фазы у диссеминированных пациентов IV стадии и ранних стадиях заболевания I и II часто набирают от 400

до 2000 пациентов, значительно меньше рандомизированных контролируемых исследований, завершенных при болезни III стадии [161, 168]. Большинство рандомизированных исследований, определяющих стандарты лечения при III стадии заболевания, регистрировались в группах из 80 - 500 человек [44, 71, 98, 202]. Это отражает значительное смещение выборки пациентов для включения в эти рандомизированные исследования (с точки зрения возраста, функционального статуса), ставя под сомнение обобщение этих результатов каждому пациенту с III стадией НМРЛ [143]. Большая часть пациентов попавших в исследование младше 58 лет (более 80%) тогда как средний возраст для диагностики рака легких в настоящее время составляет ~ 66 года.

Недавно опубликованы результаты мета-анализа [226] 11 рандомизированных контролируемых исследований с включением более 3000 пациентов с IV-IIIВ стадий [67, 80, 96, 101, 130, 153, 169, 182, 183, 190, 227]. В 9 исследованиях [67, 80, 96, 101, 130, 153, 182, 183, 227] использовалась цисплатин - базовая терапия, а в 2-х [96, 169] паклитаксел. На основании проанализированного материала не выявлено статистически достоверных различий 3-х летней общей выживаемости при неоадьювантной химиотерапии в сравнении с хирургическим вмешательством (54.7% vs.50.0%, RR: 1.08, 95% CI: 0.93–1.27, P = 0.31). Однако при анализе 5-летней выживаемости преимущества определяется у группы с неоадьювантной химиотерапией (35.6% vs. 27.9%, RR: 1.35, 95% CI: 0.98–1.85, P = 0.07) и у группы неоадьювантной химиотерапии лучше показатели 5-летней безрецидивной выживаемости (23.0% vs. 19.4%, RR: 1.19, 95% CI: 1.00–1.41, P = 0.06).

Группой по исследованию немелкоклеточного рака легкого (NSCLC) [145] проведен мета-анализ 15 рандомизированных исследований в которых сравнивались неоадьювантные курсы химиотерапии с адьювантными [96, 101, 142, 152, 169, 190, 193, 208, 217]. На основании проанализированного материала не выявлено статистически значимых различий выживаемости при неоадьювантной химиотерапии в сравнении с адьювантной, не получено

достоверных различий и в сроках появления местного рецидива. Однако отмечено увеличение 5-летней безрецидивной выживаемости и уменьшение случаев отдаленного метастазирования при использовании неoadъювантных режимов. Исследование CSLC0501 [219] показало похожие результаты.

1.3.1.2. Предоперационная лучевая терапия

Стандартные методы дистанционной лучевой терапии в режиме классического фракционирования не позволяют достичь ожидаемого эффекта в предоперационном периоде у большинства пациентов [39]. Однако есть несколько работ, в которых показано влияние роли неoadъювантной лучевой терапии на опухолевые ткани при использовании эффективных средств радиомодификации [4,66].

1.3.1.3. Предоперационная химиолучевая терапия

В 2015 году Pless et al. [170] провели проспективное рандомизированное исследование III фазы чтобы сравнить, может ли добавление лучевой терапии к неoadъювантной химиотерапии улучшать выживаемость пациентов с НМРЛ. Исследование проводилось в 23 центрах в период с 2001 по 2012 год, в общей сложности набрано 232 пациента IIIa стадии НМРЛ. Все пациенты были случайным образом разделены на группу неoadъювантной химиотерапии и группу неoadъювантной химио-лучевой терапии. Среднее время наблюдения составило 52,4 месяца во всей группе. Результаты показали, что не было статистически значимой разницы в медиане выживаемости до прогрессирования (11,6 месяца против 12,8 месяцев) и общей выживаемости (26,2 месяца против 37,1 месяца).

Опубликованный в 2016 году мета-анализ, проведенный нашими японскими коллегами Shun-ichi Watanabe et al. включал 8 рандомизированных контролируемых исследования и 4 ретроспективных исследования, в общей сложности 2724 пациентов, и сравнивал предоперационную химиотерапию с предоперационной химио-лучевой терапией. Исследование показало, что

индукционная химиолучевая терапия хорошо переносилась пациентами IIIA или IIIB стадии болезни. Большинство исследований, включенных в мета-анализ, не выявили разницы в хирургических осложнениях между двумя предоперационными режимами. Предоперационная химио-лучевая терапия статистически значимо влияла на уменьшение размеров опухоли и лимфатических узлов, чаще удавалось достичь полных объективных ответов ((OR = 0.75, p = 0.001). Однако добавление лучевой терапии к химиотерапии не дало преимуществ перед предоперационной химиотерапией в сроках выживаемости без прогрессирования и общей 5-летней выживаемости ((HR = 0.89, P = 0.44) и (HR = 0.74, P = 0.26) соответственно [109].

Исследования RTOG 8808 [189] показало статистически значимое увеличение продолжительности жизни пациентов, получавших химиолучевую терапию в сравнении только с лучевой. Эти результаты подтвердило и исследование EORTC 08844.

К недостаткам комбинаций с лучевой терапией можно отнести невозможность произвести рестадирирование онкологического процесса посредством медастиноскопии, что по мнению многих авторов играет ведущую роль в определении тактики лечения. Например, пациенты с N2 статусом, не реагирующие на индукционную терапию, по мнению этих авторов должны быть исключены из группы потенциально операбельных ввиду плохого прогноза [178,222]. Кроме того проведение химиолучевой терапии повышает риск послеоперационных осложнений [111,198] и сопряжено с развитием постлучевого пульмонита, эзофагита и фиброза легкого [19,24], что может привести к отсрочке операции.

1.3.2. Адьювантная терапия

Успехи хирургического лечения больных НМРЛ позволили увеличить продолжительность жизни пациентов, однако результатов одного хирургического метода недостаточно. Для закрепления успеха, дальнейшего увеличения продолжительности жизни и увеличения времени до прогрессирования

разрабатываются новые режимы адъювантной терапии и данное направление лечения НМРЛ остается перспективной задачей [19,24].

1.3.2.1. Послеоперационная лучевая терапия

В 2006 г. анализ, основанный на базе данных «SEER» показал, что в группе пациентов с N0 и N1 использование послеоперационного облучения сопровождалось значимым снижением выживаемости, в то время как в подгруппе больных со статусом N2 послеоперационная лучевая терапия достоверно увеличивала продолжительность жизни. Общая пятилетняя выживаемость в этой подгруппе составила 27 % у больных, получивших лучевую терапию, и 20 % у больных, не получивших лучевой терапии после хирургического этапа. [125].

В рандомизированном исследовании III фазы (ANITA), также показано, что послеоперационная лучевая терапия оказывает отрицательное влияние на общую выживаемость у больных с pN1, однако у больных с pN2 отмечается улучшение результатов общей выживаемости как в группе химиотерапии, так и в группе наблюдения. [88]

В 2015 году опубликована работа Mikell et al, где представлены сведения о 2115 радикально оперированных больных НМРЛ с поражением лимфоузлов средостения (pN2) [146]. У пациентов получавших послеоперационную лучевую терапию медиана выживаемости составила 42 мес, против 38 мес., не получавших после операции лучевую терапию, разница была статистически достоверна. Также отмечено увеличение пятилетней выживаемости с 35 до 40%.

Исследование С. Billiet et al. (2014) показало, что современные технологии лучевой терапии позволяют уменьшать число местных рецидивов и увеличивать выживаемость радикально оперированных больных раком легкого IIIA стадии с поражением медиастинальных лимфоузлов [54]. Отдельно авторы указывают, что результаты лечения были лучше в группе пациентов, которые проходили лечение на линейных ускорителях.

Схожие результаты получены при анализе группы радикально оперированных больных НМРЛ американской национальной базы данных рака

(NCDB), исследование проводилось на большом ретроспективном материале, с участием более 30000 пациентов. [70]. Было показано, что в группе больных НМРЛ II-IIIА стадии, без поражения лимфатических узлов, которым проводилась послеоперационная лучевая терапия снизились показатели пятилетней выживаемости пациентов с N1 до 37,7 %, $p < 0,001$, а у пациентов с pN1 отмечается снижение пятилетней выживаемости с 39,4 до 34,8 %, $p < 0,001$, в то время как у больных с N2 отмечено увеличение данного показателя от 27,8 до 34,1 %, $p < 0,001$. Подгрупповой анализ 4-х групп пациентов, получивших хирургическое лечение + химиотерапию + послеоперационную лучевую терапию, хирургическое лечение + химиотерапия, хирургическое лечение + лучевая терапия, хирургическое лечение, показатели 5-ти летней выживаемости выглядели следующим образом 36.7 против 33.6 против 23.84 против 23.4%, соответственно, $p < 0.001$.

Продемонстрировано, что доза лучевой терапии до 45-54 Гр независимо связана с улучшением общей выживаемости по сравнению с отсутствием лучевой терапии (HR, 0,85, 95% ДИ, 0,76-0,94, $p = 0,002$), тогда как послеоперационная лучевая терапия дозами более чем 54 Гр ассоциировался с уменьшением общей выживаемости по сравнению с отсутствием послеоперационной лучевой терапией (HR, 1,16, 95% ДИ, 1,03-1,31, $p = 0,013$).

Таким образом, в настоящее время послеоперационную лучевую терапию следует считать необходимым компонентом комплексного лечения больных резектабельным НМРЛ IIIА стадии с поражением медиастинальных лимфоузлов. Выделение предикторных клинических и морфологических факторов позволит сформировать группы высокого риска.

На основании рандомизированного исследования Lung Cancer Study Group [132], адьювантная лучевая терапия значительно уменьшала риск развития местного рецидива (1% против 43%) и безрецидивную выживаемость у пациентов с N2. Однако эти результаты не повлияли на показатели общей 5-летней выживаемости (40% в обеих группах). Учитывая полученные результаты, авторы пришли к выводу, что проведение лучевой терапии в адьювантном режиме не показано

пациентам с N0 и N1, но может быть проведено пациентом с N2 статусом опухоли.

1.3.2.2. Адьювантная химиотерапия

По данным литературы, применение химиотерапии в адьювантном режиме достоверно повышает выживаемость при III стадии. Результаты крупного французского рандомизированного исследования адьювантных курсов химиотерапии демонстрируют 4-5% улучшения 5-ти летней выживаемости. [53]. Lung adjuvant Cisplatin Evaluation (LaCE) мета-анализ, включающий 4584 пациентов и обновленный MRC-IGR мета-анализ, включающий 8447 пациентов подтвердили плюсы АХТ в случае резектабельного НМРЛ III стадии. Терапия проводилась платиносодержащим дуплетом. Метатанализ CISCA попытался ответить на вопрос, какой из препаратов платины предпочтительнее для использования в схемах. Анализу было подвергнуто 2968 пациентов из 9 исследований [46]. Объективный ответ после проведения цисплатин базовой терапии составил 33% против 26% при использовании карбоплатина ($p < 0,001$). В этом исследовании не выявлено значимого увеличения выживаемости после использования цисплатина (HR1,07; $p = 0,10$). Однако при проведении химиотерапии цисплатином больным с неплоскоклеточными формами РЛ выявлено достоверное преимущество в сравнении с карбоплатин базовой терапией (HR, 1.12; $p = 0,026$). Таким образом, в АХТ НМРЛ предпочтительнее использовать цисплатин, при наличии противопоказаний у пациента — карбоплатин. На основании данных трех рандомизированных исследований показано, что предпочтительнее использовать комбинации цисплатина и винорельбина [215]. Другие цитотоксические препараты третьего поколения, такие как гемцитабин и пеметрексед, также показали благоприятное влияние в сочетании с цисплатином в адьювантном режиме по результатам исследований II фазы, однако мы не нашли крупных рандомизированных исследований, где сравнивались между собой эти схемы. [53]. Адьювантная терапия НМРЛ в идеале

должна начинаться в течение 2 месяцев после операции, поскольку более длительный интервал связан со снижением эффективности.

1.3.3. Самостоятельная химиолучевая терапия

Проводится как альтернатива хирургическому методу у пациентов с функциональной непереносимостью процесса, отказывающимся от хирургического лечения, либо пациентам условно неоперабельным – большой местнораспространенный процесс, N3 статус, либо большое количество пораженных лимфатических узлов средостения, не отреагировавшие на индукционную терапию. Для этих групп пациентов параллельная химио-лучевая терапия остается предпочтительней и дает значительно лучшие результаты общей выживаемости, чем последовательные протоколы химиотерапии и лучевой терапии, но при этом достоверно увеличивает число осложнений связанных с лечением [43, 61, 71, 97, 98, 161, 202, 224]. Это основано на нескольких исследованиях III фазы и метаанализе, основанном на данных отдельных пациентов [47].

O'Rourke et al. в 2010 году провели сравнительный анализ результатов лечения 2728 больных НМКРЛ из 19 рандомизированных исследований [161] и показали, что химиолучевое лечение приводит к снижению риска смерти от НМКРЛ на 14% по сравнению с только лучевой терапией, а проведение параллельной химиолучевой терапии увеличивает общую 3-летней выживаемость на 10% по сравнению с последовательным применением химиотерапии и лучевой терапии.

В том же году, Auperine et al. проводили аналогичный по дизайну мета-анализ (1295 пациентов из 6 рандомизированных исследований) и продемонстрировали схожие выводы [47].

Попытки добавления нескольких курсов индукционной химиотерапии к химио-лучевому лечению не оправдали возложенных на них надежд, так в 2007 году, CALGB (Cancer And Leukemia Group B) показали, что проведение 2 курсов платиносодержащим дуплетом с последующим облучением на фоне этих же

препаратов дает лишь незначительное преимущество в 2-летней выживаемости (29% против 31%) при более выраженной токсичности в группе индукционной химиотерапии [206]. В исследовании Belani et al. (2005), также отмечается, что наихудшие показатели выживаемости были отмечены именно в группах последовательного химиолучевого лечения и индукционной ПХТ с последующим химиолучевым лечением, чем в группе параллельной химиолучевой терапии [50].

Рандомизированное клиническое исследование III фазы Hanna et al. 2008 года [110] и его обновленные в 2012 году результаты [118] не обнаружили преимуществ консолидирующей химиотерапии.

Попытки эскалации дозы лучевой терапии также не оправдали надежд, по результатам опубликованного в 2015 году исследования Bradley et al. увеличение дозы до 74 Гр приводило к развитию большего числа выраженных лучевых эзофагитов и при этом сопровождалось ухудшением показателей выживаемости по сравнению с более стандартной дозой 60 Гр [61]

1.4. Оценка функционального статуса пациента перед операцией

Пациенты, для которых запланировано хирургическое вмешательство, должны быть функционально оценены до операции. Комплекс обследований должен включать адекватное тестирование сердечно-легочной функции. Руководящие принципы для этих оценок были опубликованы Европейским респираторным обществом (ERS) [62]. Сердечная функция может быть исследована электрокардиограммой (ЭКГ), эхокардиографией, стресс-эхокардиографией или даже коронарной ангиографией [62]. Тестирование функции легких включает в себя спирометрию и в некоторых случаях перфузионную сцинтиграфию легких [62]. На практике сцинтиграфия не широко распространена для функциональной оценки пациентов перед лобэктомией, из-за трудности в интерпретации вклада отдельных долей в общую вентиляцию или перфузию. Это может объяснить, почему несколько исследователей сообщили, что простой расчет, использующий подсчет сегментов легких, может предсказать послеоперационный FEV1 так же точно, как перфузионная сцинтиграфия [45, 69,

120, 214, 225]. Перфузионная сцинтиграфия является наиболее точным методом, способным предсказать послеоперационную функцию легких у пациентов с раком легких подвергающихся пневмонэктомии [64, 68].

Многие исследования показали, что риск возникновения периоперативных рисков возрастает, когда рро-FEV1 составляет 40% от прогнозируемого, в группе таких пациентов периоперационная летальность составила 16-50% [59, 112, 137, 167, 207]. Nakahara et al. сообщили, что смертность достигает 60%, когда параметр рро-FEV1 составлял 30%. В большей серии Kearney et al. [121] обнаружили, что рро-FEV1 был лучшим предиктор осложнений при многомерном анализе. Однако в исследовании Brunelli et al. [62] показали, что не стоит полагаться только на рро-FEV1 как на единственный экстраполятор риска, они получили в контрольной группе у пациентов с рро-FEV1 40% смертность всего 4,8%. В исследовании Varela et al. [204] отметили, что фактический FEV1 позволял лучше прогнозировать осложнения, чем рро-FEV1 [205].

Группа консенсуса ERS также внесла некоторые предложения для пациентов, планирующих лечебную лучевую терапию и химиолучевую терапию [174]. К сожалению, в настоящее время функция легких после лучевой терапии не может быть предсказана с учетом запланированных объемов лечения. На самом деле отсутствует информация о влиянии, если таковые имеются, результатов легочных функциональных тестов на радиационную токсичность, взаимодействие между ранее существовавшими сопутствующими заболеваниями и системным лечением и возможными неблагоприятными эффектами [82]. Во многих исследованиях, в основном ретроспективных, была рассмотрена взаимосвязь между дозой и объемом с подверженными риску органами, такими как легкое, сердце, пищевод и спинной мозг, при прогнозировании вероятности радиационного повреждения. Однако не было выявлено четкой закономерности ни в одном из них.

1.5. Хирургическое лечение немелкоклеточного рака легкого с опухолевым поражением бифуркации трахеи

1.5.1. Исторический очерк

Первые публикации, относящиеся к хирургии бифуркации трахеи, датируются 1949 годом, где в экспериментальных условиях, Grindlay et al. выполнил пневмонэктомию справа с резекцией бифуркации у собаки [141]. Ehrlich et al. в 1952 году сообщили о выполнении пневмонэктомии слева с резекцией бифуркации трахеи и анастомозом правого главного бронха с трахеей по типу «конец в бок» у собаки [90]. С этого времени был выполнен ряд подобных операций с реконструкцией бифуркации трахеи у животных [48, 56, 92, 124, 159].

Первые упоминания о резекции бифуркации трахеи у человека относятся к 1950 году, когда Abbott et al. сообщил о выполнении 5 правосторонних пневмонэктомий с краевой резекцией бифуркации трахеи, 2 пациентов погибли [41]. До этого времени все больные с распространением опухоли на бифуркацию трахеи считались неоперабельными.

В 1955 году Vjork et al. из левого торакотомного доступа выполнил несколько пневмонэктомий с краевой резекцией бифуркации трахеи. Первую успешную пневмонэктомию с циркулярной резекцией бифуркации трахеи выполнил Gibbon в 1959 году [31]. Abbey-Smith и Nigan [40, 57] позже описали левостороннюю торакотомию для доступа к бифуркации трахеи в 1979 году, у пациентов с опухолевым поражением проксимальных отделов левого главного бронха.

В 1963 году Grillo [104] выполнил резекцию кия карины и нижней трети трахеи протяженностью 4.0 см с формированием новой бифуркации трахеи у пациента с аденокистозным раком.

В 1966 году Mathey et al. [140] сообщили о результатах лечения 5-ти пациентов, которым была выполнена резекция бифуркации трахеи из торакотомного доступа по поводу злокачественных новообразований легкого. Однако они полагали, что стернотомия может быть предпочтительней. Трем пациентам была выполнена пневмонэктомия, а двум - частичная резекция легких.

Опыт каринальных резекций и реконструкций рос медленно. С 1974 года по 1982 год было опубликовано всего несколько трудов, наиболее известные из которых работы: Eschepasse et al. [94], Perelman et al. [166] и Grillo et al. [105, 106], в которых говорилось о результатах лечения, в общей сложности 84 больных, которым выполнялась резекция и реконструкция бифуркации трахеи. Интраоперационная летальность в то время достигала 30-40%, основными осложнениями при этом фигурировали – острый респираторный дистресс синдром, постпневмонэктомический отек легкого некардиогенной природы. Mathisen считал это грозное осложнение результатом баротравмы, причиненной легким во время операции [141]. Изменения условий проведения анестезиологического пособия, а именно более внимательное определение объемов вентиляции и давления в воздухоносных путях, а также оптимизация реанимационного пособия позволили сократить ближайшую послеоперационную смертность до 10 и менее процентов [74, 148, 184].

Совершенствование хирургической техники, анестезиологического и реанимационного пособий продолжается до сих пор. Результаты послеоперационной летальности больных после пневмонэктомии с резекцией бифуркации трахеи в специализированных клиниках не превышают 4-8%, что вполне сопоставимо с послеоперационной летальностью после стандартной пневмонэктомии, а результаты 5-летней выживаемости таких пациентов достигают, по данным разных авторов, 40% - все это в совокупности полностью оправдывает данный вид хирургического вмешательства.

1.5.2. Лимфодиссекция в хирургическом лечении рака легкого

Важность хирургической лимфодиссекции трудно переоценить, метастатическое поражение лимфатических узлов меняет статус N при стадировании рака легкого [199], а поражение лимфатических узлов определяет тактику лечения и прогноз [149, 151]. Неинвазивные методы диагностики КТ и ПЭТ КТ не обладают необходимой чувствительностью (60-83% и 79-88%) и специфичностью (77-82% и 90-92%) [72, 89, 103].

В 1960 году Sahan [65] сообщил о первых 48 случаях успешного выполнения лобэктомии с удалением региональных лимфатических узлов, и назвал такую операцию «радикальной лобэктомией». С этого времени это стало рутинной процедурой в хирургии рака легкого. В 1978 году Naruke et al. [157] предложил выполнять лимфодиссекцию в соответствии с анатомическими зонами, называя это «анатомической картой», которая включала нумерованные коллекторы лимфатических узлов. В 1997 году, Mountain and Dresler [150] обновили «анатомическую карту», которой теперь пользуются Американское Торакальное Общество (American Thoracic Society - ATS), Европейское Респираторное Общество (European Respiratory Society - ERS) [23,36] и Международный Противораковый союз (Union Internationale Contre le Cancer - UICC). С тех пор эта процедура стала стандартной для онкологических пациентов.

Существует несколько вариантов выполнения лимфодиссекции при раке легкого. Селективная или выборочная лимфодиссекция – осуществляется удаление только визуально измененных лимфатических узлов, на усмотрение оперирующего хирурга, по мнению ряда авторов, не ухудшает прогноз заболевания и пациенты после селективной лимфодиссекции имеют соотносимые показатели 5-ти летней выживаемости, по данным Ishiguro F et al более 70% [73, 117, 126, 194, 209], однако есть работы, в которых показано увеличение числа локорегиональных рецидивов после полных операций и ухудшение отдаленных

результатов лечения [73, 108, 117, 122, 123, 126, 136, 155, 158, 164, 171, 180, 194, 211, 216, 218, 223].

Систематическая лимфодиссекция “systematic nodal dissection” (SND) подразумевает удаление визуально не измененных лимфатических узлов согласно анатомическим зонам.

По данным National Cancer Center Hospital у 60% больных с аденокарциномой легкого, установленный на амбулаторном этапе с помощью компьютерной томографии статус cN1 был потом рестадирован в N2 после операции [210]. Небольшие размеры опухоли не гарантируют отсутствие метастазов в лимфатических узлах, так, у больных с опухолевым узлом до 2 см, метастазы в регионарные лимфатические узлы диагностируются в 20% случаев [196, 207]. Кроме того, у пациентов НМРЛ часто наблюдается феномен «прыгающего метастаза» (20-38% случаев), при котором, минуя лимфатические коллекторы I порядка (N1) метастазы оказываются в лимфатических коллекторах II порядка (N2) [108, 147, 171, 180, 223]. Систематическая лимфодиссекция выполняемая всем пациентам независимо от размера первичной опухоли, позволяет точно определить стадию процесса и улучшает отдаленные результаты лечения, при этом лишь незначительно удлиняет время операции [73, 108, 117, 122, 123, 126, 136, 155, 158, 164, 171, 180, 194, 211, 216, 218, 223].

1.5.3. Результаты лечения больных местно-распространенным раком легкого (Т3-4).

Особую категорию IIВ-IIIВ стадии НМРЛ занимают больные с поражением проксимальных отделов главных бронхов и бифуркации трахеи Т3-4. Учитывая распространенный характер заболевания и анатомическую близость структур средостения, они предоставляют значительную опасность для хирургов. Большое количество послеоперационных осложнений, порядка 25-51%, и высокий уровень периоперационной летальности до 20% ставит под сомнение целесообразность выполнения подобных операций, однако при радикально выполненной операции такие пациенты имеют общую 5-летнюю выживаемость 30-50%, что, несомненно,

делает вопрос о том, кому и когда показана эта операция очень актуальным до сих пор [9, 21, 22, 32, 35, 37, 79, 86, 134, 148, 172, 178, 184, 220-222]. Несмотря на достигнутые успехи консервативной терапии в лечении рака легкого, общая 5-ти летняя выживаемость всех стадий при отсутствии хирургического компонента редко достигает 15-18%, в связи с чем взгляды на решение этой проблемы разделились, одни считают что, несмотря на высокий уровень осложнений и летальности, пневмонэктомия с резекцией бифуркации трахеи, как наиболее радикальный метод лечения, оправдана и в ближайшем будущем останется ведущим методом увеличения продолжительности жизни пациентов [22] другие считают, что необходимо таким пациентам проводить радикальную химио-лучевую терапию, особо остро этот вопрос стоит для пациентов с поражением лимфатических узлов N2 [13, 22, 43, 75, 83, 84, 87, 99, 100, 119, 127, 131, 134, 138, 139, 197, 200]. Роль индукционной терапии для этой когорты пациентов также дискуссионна.

Левченко Е.В. с соавт. в 2016г. опубликовал результаты лечения в общей сложности 82 больных НМРЛ с поражением карины, которым выполнялась циркулярная резекция бифуркации трахеи. В 67 случаях операция сочеталась с пневмонэктомией. Собственный опыт Левченко с коллегами разделил на два периода. До 2002 года трахеобронхиальный анастомоз не укрывался либо укрывался лоскутом париетальной плевры на питающей ножке (n-18). С 2003 года область анастомоза стали укрывать перемещенным мышечным лоскутом с грудной стенки. Операция часто сочеталась комбинированной резекцией соседних органов и анатомических структур (n-42). Частота осложнений после выполненных операций составила 31,7 %, летальность 11%. Наиболее частыми причинами послеоперационной летальности оказались несостоятельность швов бронха, которая развилась у 9 больных и в 4 случаях привела к летальному исходу. Автор отмечает, что до 2002 года, когда в клинике не была принята методика укрывания области трахеобронхиального анастомоза мышечными лоскутами частота несостоятельности швов анастомоза и развитие

бронхоплевральной фистулы составляли по 22,2%, а летальность достигала 16,7%. После 2003 года, когда стал применяться комплекс мер для профилактики возникновения несостоятельности бронхиальных швов, частота осложнений и летальность снизились в более чем 3,5 раза, ($p < 0,05$). Резекция смежных структур не вызвала дополнительных осложнений. Общая 5-ти летняя выживаемость достигла 27,2%. При многофакторном анализе достоверно влиял на продолжительность жизни N-статус опухоли (при N0 – 41,2%, при N+ - 16,8%, $p < 0,05$). Левченко с коллегами приходит к мнению, что такие операции оправданы для пациентов IIIA и IIIB (T4 и/или единичное поражение N2) стадиями в составе комбинированного лечения, но считает, что для пациентов с множественным поражением N2 лимфатического коллектора исход сомнительный и подобные пациенты требуют строгого отбора [22].

Схожие результаты в своей обзорной статье приводит W.Weder (2016 г). Трахтенберг А.Х. считал, что нужно расширять показания к хирургическому лечению пациентов местно-распространенным раком легкого T3-4 и также считал N2 пациентов потенциально операбельными [35].

В Минском «РНПЦОМР им. Н.Н. Александрова» был проанализирован большой опыт хирургического лечения 180 больных местно-распространенным раком легкого (pT4) [13]. Частота послеоперационных осложнений составила 33,9%, летальность достигала 18% (после прохождения пика кривой обучения летальность составила 9,2%). Статистически значимое влияние на выживаемость оказали степень дифференцировки опухоли, количество пораженных опухолью структур средостения и степень поражения регионарного лимфоаппарата. Однако наличие только одного из двух факторов неблагоприятного прогноза (N2 либо инвазия первичной опухоли в 2 и более органов или структур средостения) позволяло достичь пятилетней выживаемости 20,9 \pm 4,8% [13].

В 2018 году в Милане Galetta et al. опубликовал результаты лечения 32 больных [99]. Пациентам из группы А (cT3N0-1) не проводилась индукционная терапия (n-10). В группе В (cT4N2) больные получили индукционную терапию по

схеме цисплатин / гемцитабин или винорельбин или таксол от 2 до 11 курсов с последующей операцией в срок не превышающий 6 недель (n-22). R0 резекции удалось достичь в 97% случаев. Несмотря на отрицательный ответ, полученный при срочном гистологическом исследовании краев бронха, в одном случае при плановом осмотре выявлена R1-резекция. Летальность равнялась 40,9 против 40% в группах с индукционной терапией (ИТ) и без ИТ ($p < 0,62$). С учетом полученного гистологического ответа было выполнено рестадирирование N-статуса: pN0 в двух случаях (полный ответ после ИТ), pN1 – 17 пациентов (11 из которых из группы ИТ) и pN2 – 13 больных. Все пациенты с pN2 статусом и пациент с R1 резекцией подверглись адъювантной лучевой терапии. Общая 5-ти летняя выживаемость достигла 30,3%, 5-летняя выживаемость в группе ИТ - 15,6% по сравнению с 60% для группы без ИТ ($p = 0,03$ - авторы связывают полученные результаты с изначально благоприятным прогнозом у пациентов без ИТ). Частота рецидивов была одинаковой в обеих группах. Пациенты, которые получили адъювантную лучевую терапию ($n = 14$) имели значительно лучшую выживаемость, чем те, кто не получал ($n = 18$) (42,7% против 14,3%, $p = 0,005$). Смертность в данной работе была выше, чем показывали Rea (6.1%) [175], Roviago (7.5%) [184], de Perrot (7.8%) [79] и Regnard (8.3%) [178], но ниже, чем в работах Jensik [119], Deslauries [83] (29%) и Mitchell [148] (15%). Albain KS, Martin J, Doddoli C считают, что индукционная терапия значимо влияет на повышение смертности пациентов [43, 87, 139]. Однако Macchiarini et al. [134] сообщили о смертности только 2% после каринальной пневмонэктомии у пациентов после индукционной химиолучевой терапией. В отличие от результатов D.Galetta [99], De Perrot [79] и Mitchell [148] показали, что проведение индукционной терапии увеличивает продолжительность жизни до 50%, но Tsuchiya R (1990), Martin J (2001) и Tarias L (2015) отмечают, что ИТ повышает уровень послеоперационной летальности у пациентов перенесших правостороннюю пневмонэктомию с резекцией бифуркации трахеи с 6,7 до 13% [79, 138, 197, 200].

P.Macchiarini, B.Yıldızeli рекомендовали определять статус лимфатических узлов перед операцией больным с местно-распространенным раком легкого. При отсутствии поражения лимфатических узлов уровня N2 (медиастиноскопия, ПЭТ/КТ, бронхоскопия с ультразвукографией) выполнение хирургической резекции, при поражении N2 лимфоузлов – индукционная терапия, затем повторно оценить статус лимфатических узлов и пациенты которые ответили на терапию также должны быть подвержены хирургическому лечению [134, 222].

В работе Dartevelle et al. опубликованной в 2017 году [75] 5-летняя выживаемость пациентов местно-распространенным раком легкого с pN2-3 статусом составила 24,4 %, в то время как индукционная терапия проводилась лишь у 22,5% пациентов, схожие результаты демонстрировали Shin с коллегами в 2014 году [91].

Таблица 1 — Непосредственные и отдаленные результаты комбинированных пневмонэктомий с резекцией бифуркации трахеи у больных НМРЛ (Т3-4)

Авторы, год публикации	Число больных	Операционные осложнения	Операционная смертность	5-летняя выживаемость
Mitchell et al., 2001 [148]	60	46	20	42 %
Порханов и др., 2002 [172]	231	35,5	16	24,7 %
Regnard J.F. et al., 2005 [178]	65	50,8	7	26,5 %
Rice T.W. et al., 2002 [221]	312	н/д	19,1	19,2 %
Detterbeck F.C. et al., 2003 [86]	327	н/д	18	26,0 %
Kazumichi et al., 2004 [220]	35	28,3	8,5	28,3 %
Marc de Perrot et al., 2005 [79]	119	47,1	7,6	44 %
Давыдов М.И. и др., 2005 [9]	39	н/д	н/д	23,5 %
Харченко В.П. и др., 2005 [37]	205	34,1	8,3	35,4 %
Roviago G.C. et al., 2006 [184]	53	25	8	33,4 %
Трахтенберг А.Х. и др. 2008 [35]	92	н/д	н/д	28,6 %

Bedrettin Yıldızeli et al., 2008 [222]	92	42,4	6,5	42,5 %
Rea et al, 2008 [175]	49	27	6	27.5 %
Eichhorn F et al., 2013 [187]	64	41	3	31 %
Левченко Е.В. и др. 2016 [22]	82	31,7	10,9	27,2 %
Macchiarini et al, 2006 [134]	34	16	2	51 %
Darteville et al. 2017	138	н/д	9,4	41,3 %

В 2011 году были опубликованы результаты американского ретроспективного исследования 144 пациентов местно-распространенным НМРЛ IIIВ стадии (N2), которым проводилась самостоятельная химио-лучевая терапия, медиана выживаемости составила 20,4%, а 3-летняя выживаемость 32,1%, летальность 4% [100]. Однако морфологическая верификация лимфатических узлов была произведена лишь у 34,7% пациентов, что ставит под сомнение результаты работы.

Рабочие группы клинических исследований Национального Института Рака (NCI) Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) и Southwest Oncology Group (SWOG) выделили несколько групп прогноза больных местно-распространенным НМРЛ на основании прогностических факторов: Индекс по шкале Карновского <80, потеря веса до начала лечения >8%, возраст >70 лет, стадия заболевания, уровень гемоглобина [212]. Группы плохого прогноза хуже справляются с одномоментной химио-лучевой терапией. В ходе исследований II фазы (SWOG), в группе пациентов плохого прогноза были получены неутешительные результаты, средняя выживаемость жизни без прогрессирования составила 6,0 месяцев, а средняя продолжительность жизни 10,2 месяцев [76]. В исследовании A Cancer and Leukemia Group B (CALGB) были получены более обнадеживающие результаты 13,4 и 19,0 месяцев соответственно [176]. Использование параллельной химио-лучевой терапии характеризуется лучшими результатами по сравнению с последовательными проведением химиотерапии и лучевой терапии, но отмечается большое количество осложнений (лучевой эзофагит 3-4 степени,

пневмонит), что не дает провести лечение в полном объеме [19]. Разработка новых методов остается перспективной задачей современной онкологии. Недельное проведение химио-лучевой терапии (СОД 1,8-2,0 Гр на фоне потенцирования платиносодержащим дуплетом) с 21-дневным интервалом до СОД 60-66 Гр позволяет добиться схожих эффектов, при этом не имеет таких побочных эффектов [100, 188].

Таблица 2. — Самостоятельная химио-лучевая терапия у больных НМРЛ III стадии.

Автор, год.	Количество пациентов	Индукционная химиотерапия	Конкурентная химиотерапия	Консолидирующая химиотерапия	Лучевая терапия (СОД/РОД)	Медиана выживаемости (мес)	3-летняя ОВ (%)
Hanna et al. 2008, [110]	74	нет	Цисплатин 50 мг/м ² 1,8 дни; Этопозид 50 мг/м ² 1-5 дни	Нет	59,4 Гр/ 1,8 Гр ежедневно	23.2	26
	73	нет	Цисплатин 50 мг/м ² 1,8 дни; Этопозид 50 мг/м ² 1-5 дни	Доцетаксел	59,4 Гр/ 1,8 Гр ежедневно	21.2	27
Vokes et al., 2007 [206]	170	Карбоплатин АUC 6 и Taxol 200 мг/м ²	Карбоплатин АUC 2 и Taxol 50 мг/м ² еженедельно	Нет	66 Гр/2,0 Гр 66 ежедневно	14.0	23
	161	нет	Карбоплатин АUC 2 и Taxol 50 мг/м ² еженедельно	Нет	66 Гр/2,0 Гр 66 ежедневно	12.0	19
Belani et al., 2005 [50]	74	Карбоплатин АUC 6 и Taxol 200 мг/м ²	Карбоплатин АUC 2 и Taxol 45 мг/м ² еженедельно	Нет	63 Гр/ 1,8 Гр ежедневно	12.7	15
	94	нет	Карбоплатин АUC 2 и Taxol 45 мг/м ² еженедельно	Карбоплатин АUC 6 и Taxol 200 мг/м ²	63 Гр/ 1,8 Гр ежедневно	16.3	17
	91	Карбоплатин АUC 6 и Taxol 200 мг/м ²	нет	Нет	63 Гр/ 1,8 Гр ежедневно	13.0	17
Curran et al. 2011, [71]	203	нет	Цисплатин 100 мг/м ² 1,29 дни /винбластин 5	Нет	60 Гр/2.0 Гр ежедневно	17.0	21 (4 летняя)

			мг/м ² еженедельно о 5 недель				
	204	нет	Цисплатин 50 мг/м ² 1,8 дни /этопозид 50 мг/м ² дважды в день x 10 недель 1,2,5,6 дни	нет	69.6 Гр/1.2 Гр два раза в день	15.2	17 (4 летняя)
	203	Цисплатин 100 мг/м ² 1,29 дни /винбластин 5 мг/м ² еженедельно 5 недель	Нет	нет	60 Гр/2.0 Гр ежедневно	14.6	12 (4 летняя)
Furuse et al, 1999 [202]	156	нет	Цисплатин 80 мг/м ² 1 день /митомидин 8 мг/м ² 1 день/виндезин 3 мг/м ² 1,8 дни	нет	56 Гр/2.0 Гр раздельно	16.5	22.3
Kiura et al. 2008, [191]	101	нет	Цисплатин 80 мг/м ² 1 день/митомидин 8 мг/м ² 1 день/виндезин 3 мг/м ² 1,8 дни	нет	60 Гр/2.0 Гр ежедневно	23.7	16.6 (5 летняя)
	99	нет	Цисплатин 40 мг/м ² 1,8 дни/доцетаксел 40 мг/м ² 1,8 дни	Нет	60 Гр/2.0 Гр ежедневно	26.8	23.5 (5 летняя)

У всех работ связанных с проведением самостоятельной химиолучевой терапии есть существенный недостаток, низкий процент морфологической верификации поражения лимфатических узлов, критерием диагностики чаще всего служит ПЭТ/КТ и МСКТ органов грудной полости, $SUV_{max} > 2,5$, либо увеличение лимфатического узла $> 1,0$ см по короткой оси являются критерием поражения лимфатических узлов в данных работах. В исследовании SWOG S9429 только 37% пациентов имели морфологическое подтверждение поражение лимфоузлов средостения, по данным Медицинского Центра Университета Раш - 35% [100].

По данным многих авторов, местно-распространенный рак легкого, в частности Т3-4 с непосредственным распространением опухоли на бифуркацию трахеи, при наличии N+ является показанием к выполнению пневмонэктомии с резекцией бифуркации трахеи, что обеспечивает необходимый радикализм вмешательства и показывает приемлемые непосредственные и отделенные результаты (табл 1.) [6, 9, 35, 37, 79, 86, 148, 172, 175, 178, 184, 187, 220- 222]. Наличие у больного местно-распространенным раком легкого осложненного течения заболевания, в связи с которым невозможно проведение консервативной терапии – абсцесс легкого, длительный ателектаз, распад опухоли, кровохаркание, также является показанием к хирургическому вмешательству в радикальном объеме, при условиях функциональной переносимости.

Противопоказанием к пневмонэктомии является функциональная непереносимость операции ($FEV1 < 50\%$ и максимальная вентиляция меньше 50%) [62, 195, 204], отказ пациента. Наличие N2-3 не является абсолютным противопоказанием, но достоверно уменьшает выживаемость. [91, 99, 187]

К относительным противопоказаниям относится невозможность выполнения срочного гистологического исследования краев бронха, так как R1 резекция достоверно ухудшает прогноз [60, 128]. Выполнение пневмонэктомии справа после предшествующей химио-лучевой терапии значительно повышает риск послеоперационных осложнений и послеоперационной летальности [109, 198] . Некоторые авторы считают проведение предоперационной лучевой терапии

абсолютным противопоказанием к выполнению реконструктивных операций на бронхах [83]. Предполагаемый объем резекции трахеи больше 4 см для пневмонэктомии справа, является дополнительным фактором риска, так как большой объем резекции сопряжен с натяжением анастомоза, перегибом трахеи через дугу аорты и формированием трахеомаляции [58, 75]

1.5.4. Хирургический доступ

Большинство хирургов отдавали предпочтение боковой торакотомии [94, 104-106, 165]. Левая боковая торакотомия использовалась при поражении левого главного бронха и киля карины, с небольшим переходом на трахею [94, 106, 135, 140, 186]. В некоторых работах использовалась левая заднебоковая торакотомия [40, 55]. Срединная стернотомия для доступа к бифуркации трахеи впервые описана Goeltz, F.A. [102] в 1907 году для удаления инородных тел. Maeda, M. и его коллеги [135] добавили левую переднебоковую торакотомию к стернотомии для улучшения доступа. Grillo [105-106] использовал двустороннюю торакотомию с поперечной стернотомией (разрез «раскладушка» Рис.1) для свободного доступа к килю и к обеим плевральным полостям, при сложных поражениях, особенно при вовлечении левого главного бронха, карины с высоким поражением трахеи.

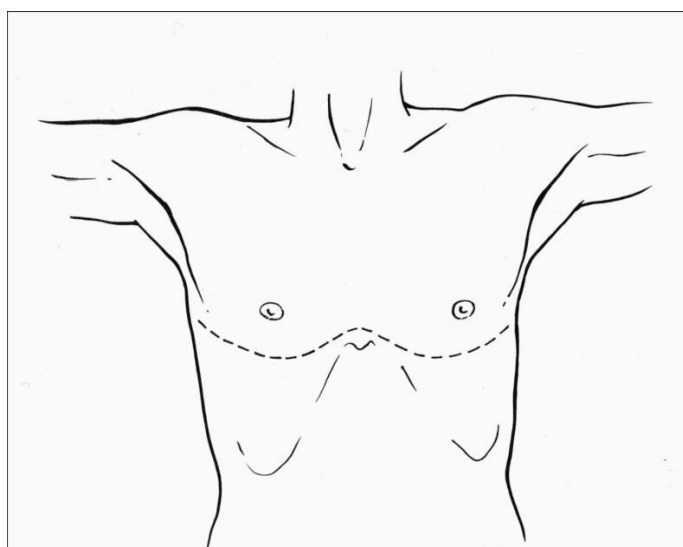


Рисунок 1. — Разрез «раскладушка».

При поражении правого главного бронха с переходом на бифуркацию трахеи используется стандартная универсальная передняя либо задняя боковая

торакотомии справа. Так, в своих работах, М.И. Давыдов и Б.В. Петровский отдавали предпочтение переднему боковому доступу по причине его практически полной универсальности, позволяющей свободно манипулировать на всех элементах корня легкого, средостения, грудной стенки и перикарда [7, 27]. О.М. Авилова и G. Rees при подобных вмешательствах предпочитают задний доступ [1, 177].

При опухолевом поражении левого главного бронха с переходом на бифуркацию трахеи доступ к килю карины из левого переднебокового доступа затруднен в связи с анатомическими особенностями – дуга аорты и левые подключичная и общая сонная артерии располагаются непосредственно над левым главным бронхом и бифуркацией трахеи. В связи с чем были разработаны некоторые модификации, например: левое легкое мобилизуется полностью из стандартного левостороннего переднебокового доступа, выполняется пневмонэктомия с лимфодиссекцией, затем выполняется передняя боковая торакотомия справа и больному резецируют бифуркацию трахеи с формированием анастомоза между правым главным бронхом и трахеей по типу «конец в конец» из правой плевральной полости [148]. Также при необходимости выполнения резекции левого главного бронха и бифуркации трахеи используется «разрез раскладушка» [106] и стернотомия в разных модификациях – полная продольная стернотомия, стерно-торакотомия. Однако при выполнении пневмонэктомии слева с резекцией бифуркации трахеи из стернотомного доступа также существует несколько возможных технических трудностей, так при наличии спаечного процесса в левой плевральной полости, мобилизация легкого из стернотомного доступа представляет собой большую техническую трудность; выполнение полноценной лимфодиссекции из стернотомного доступа может быть затруднительно в области задней части корня легкого в связи с топографией сердца, а увеличение силы ретракции сердца вызывает нежелательные последствия в виде возникновения аритмии и нарушения гемодинамики вследствие гипотензии. Эти нежелательные последствия могут быть преодолены

путем выполнения торакоскопии слева с полноценной лимфодиссекцией, и мобилизацией структур корня легкого. [172]

В последнее время участились публикации о выполненных торакоскопических пневмонэктомиях с резекцией бифуркации трахеи.

Большая кривизна обучения (более 20 торакоскопических бронхопластических операций и более 200 торакоскопических пневмонэктомии [129]) и большое количество осложнений ставят под сомнение широкое внедрение подобной техники операции. Малочисленное количество публикаций, отсутствие крупных рандомизированных проспективных исследований направленных на сравнение торакотомического и видеоассистированного доступа не позволяет нам в полной мере оценить малоинвазивные торакоскопические методы для лечения местно-распространенного рака легкого, требующие бронхопластических этапов хирургического вмешательства. Мы считаем, что на сегодняшний день видеоассистированный доступ для выполнения реконструктивных вмешательств на бифуркации трахеи не может рассматриваться как стандартный, а требует дальнейшего изучения, несмотря на то, что некоторые авторы приводят хорошие непосредственные результаты лечения [129, 156]

Типы резекции бифуркации трахеи: краевая, клиновидная, циркулярная. Рис 2,3,4. [166, 220]

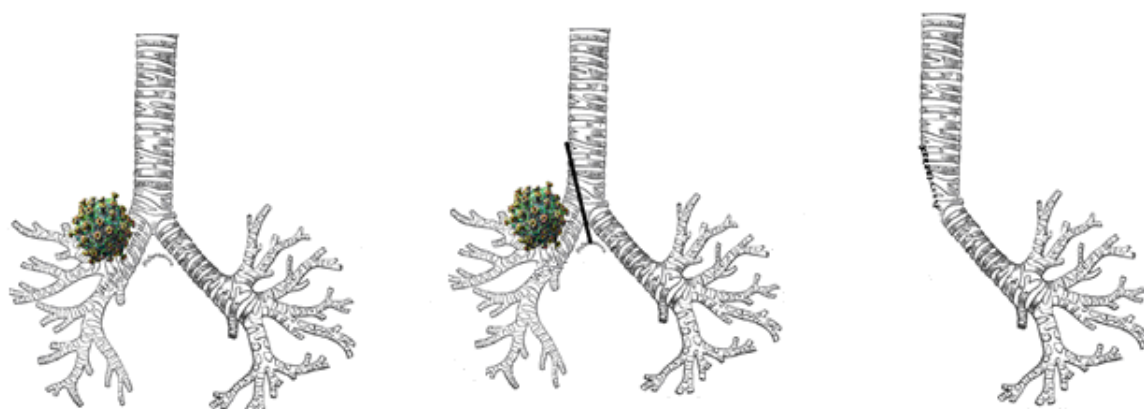


Рисунок 2. — Краевая резекция бифуркации трахеи.

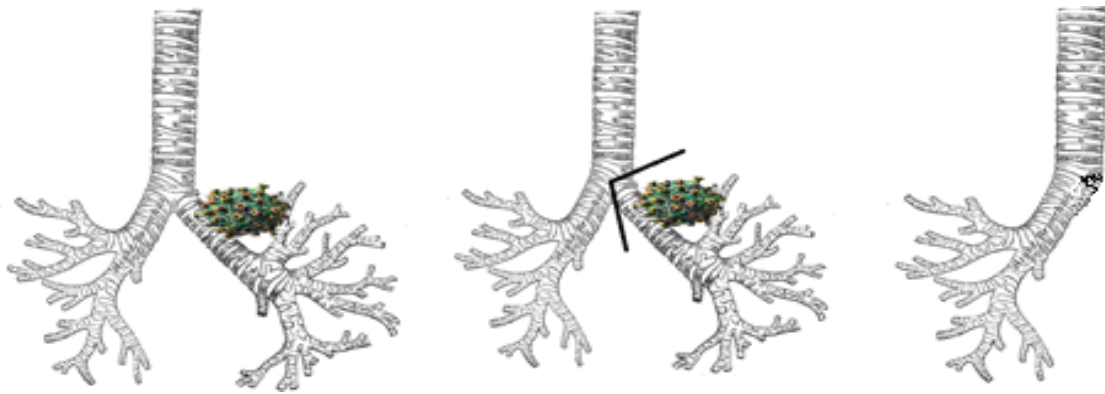


Рисунок 3. — Клиновидная резекция бифуркации трахеи.

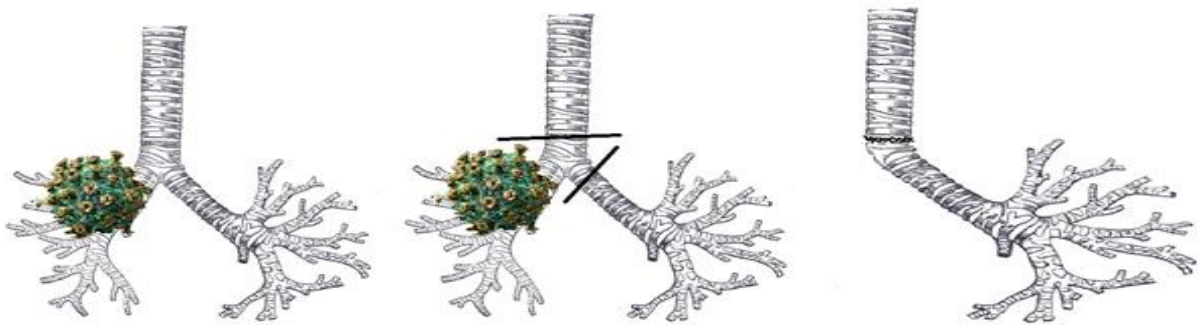


Рисунок 4. — Циркулярная резекция бифуркации трахеи

1.5.5. Способы формирования межбронхиальных анастомозов

Формирование межбронхиального анастомоза по Е.В. Левченко. Разработан для трахео-бронхиального анастомоза после пневмонэктомии справа с циркулярной резекцией бифуркации трахеи [33,34].

Накладывают отдельные узловые швы на левую полуокружность анастомозируемых частей трахеи и бронха через межхрящевые промежутки трахеи и левого главного бронха. (Рис 5.1). Накладывают отдельные узловые швы на правую половину анастомозируемых частей трахеи и бронха следующим образом. Накладывают первый шов через межхрящевую часть левого главного бронха и середину хрящевого полукольца трахеи. Накладывают второй шов через середину хрящевого полукольца левого главного бронха и межхрящевую часть трахеи. Чередуют швы. (Рис 5.2.) Инвагинируют при формировании анастомоза левый главный бронх в просвет трахеи на ширину хрящевого полукольца по

левой полуокружности, на 1/2, 1/3 ширины хрящевого полукольца по правой полуокружности анастомоза (Рис 5.3). Способ позволяет перераспределить часть нагрузки с правой полуокружности анастомоза на левую, повысить надежность анастомоза.

У вышеперечисленных методик существуют разные модификации, как например методика по Кагану, Бежину и т.д. Некоторые авторы предлагают использование непрерывного циркулярного шва, однако недостатки этой техники (при нарушении целостности нити, происходит полное разобщение анастомоза) не позволяют широко применить методику циркулярного анастомоза.

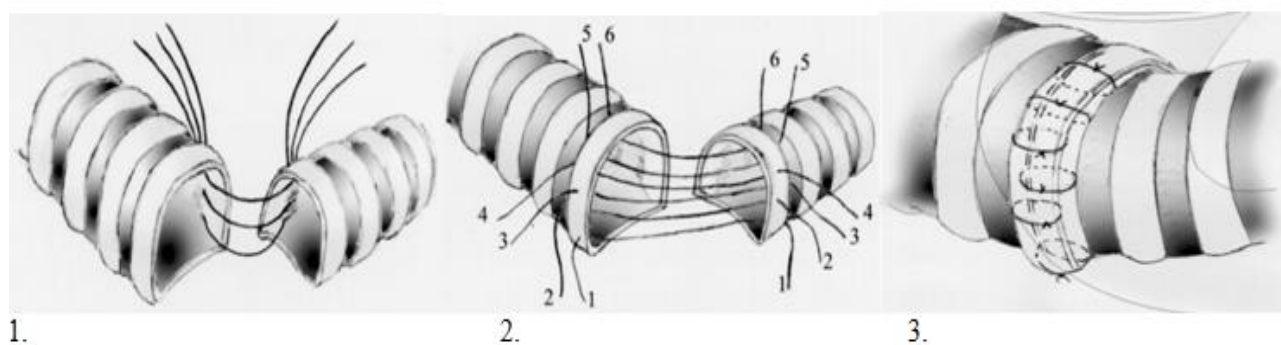


Рисунок 5. — Трахео-бронхиальный анастомоз по методике Е.В. Левченко.

При несоответствии диаметров сопоставляемых бронхов для анастомоза «конец в конец» есть несколько способов устранения этих проблем [27]:

1. Увеличение межшовного интервала между лигатурами на каудальной и краниальной культями бронха. [27, 104]. Преимущество этой техники в ее технической простоте. К недостаткам можно отнести высокий риск несостоятельности анастомоза в случае большой разницы в диаметрах каудальной и краниальной культей бронхов.

2. Сужение бронха большего диаметра за счёт гофрирования мембранозной части трахеи, что достигается путём наложения П-образных швов. [11]

3. Формирование анастомоза возможно с выполнением ротации трахеи. Суть метода заключается в том, что дистальный и проксимальный концы

ротироваться друг относительно друга на 30-60°, и это даёт возможность адаптировать анастомозируемые участки за счёт растяжения мембранозной части. [25, 26]

3. Косое пересечение бронха меньшего диаметра [20, 32].

Данная методика связана с повреждением полухрящевых колец и требует точного сопоставления слизистой оболочки сшиваемых бронхов во избежание выпячивания концов пересеченных хрящей в просвет анастомоза, при этом нередко ухудшаются процессы репарации и нарушается бронхиальная архитектоника.

4. Клиновидное иссечение хрящевой части бронха большего диаметра с последующим ушиванием [203].

При этом способе возникают определенные сложности в сопоставлении краев клиновидного дефекта, концы хрящей выступают в просвет и как следствие происходит нарушение эпителизации.

Кроме того существует, так называемый, инвагинационный способ, который использует принципа телескопа, когда хрящевая часть главного бронха проводится в просвет трахеи на 1-2мм, а мембранозная сшивается по типу край в край, формирования анастомоза достигается путем вкола иглы ближе к краю бронха большего диаметра и дальше от линии резекции бронха меньшего калибра с инвагинацией бронха меньшего диаметра в больший на одно хрящевое полукольцо. Предложена также методика с инвагинацией 2-3 полуколец [30, 113]. Некоторые авторы относят к недостаткам описанной техники развитие послеоперационных стриктур [162].

Несмотря на широкое распространение реконструктивных операций на бронхиальном дереве, в медицинской литературе скудное количество данных по сравнению методик межбронхиальных анастомозов. Так в работе Е. Palade с соавторами [162] сравнивались 2 группы пациентов. В первой группе межбронхиальный анастомоз формировался по типу «конец в конец». Во второй группе использовался инвагинационный способ. В результате анализа достоверных различий в группах выявлено не было.

1.5.5. Осложнения пневмонэктомии с резекцией бифуркации трахеи и пути профилактики

Осложнения, которые возникают при выполнении пневмонэктомии с резекцией бифуркации трахеи, часто носят фатальный характер. Наиболее частыми, из которых являются:

1. Несостоятельность швов анастомоза, встречается в 1,9 – 17,7 % случаев [13, 22] -грозное осложнение реконструктивных операций на бронхах и трахеи, характеризуется большой летальностью. Причины: Натяжение анастомоза, нарушение трофики и иннервации анастомозируемого трахеобронхиального сегмента. Пути профилактики: Использование запатентованных способов формирования анастомоза (по М.И. Давыдову, по Е.В. Левченко и т.д. [16, 33, 34]). Дополнительное укрытие анастомоза (методики – перикардальный жировой лоскут, перикард, участок межреберных мышц, сальник на питающей ножке, плевра и т.д), избегание чрезмерного натяжения анастомоза путем приведения головы к туловищу, достигается путем ношения шейного воротника либо наложением узловых швов фиксирующих подбородок на передней грудной стенке на срок до 2 недель [127].

2. Стеноз анастомоза, встречается в 2,5-18,4% [79, 172, 178]. Причины: Формирование анастомоза в условиях воспаления тканей, технические дефекты формирования анастомоза, чрезмерное натяжение, отсутствие своевременного эндоскопического контроля и санации трахеобронхиального дерева в послеоперационном периоде [28, 79, 87, 134]. Формируется чаще в отдаленные сроки, в зависимости от степени выраженности влияет на качество жизни пациентов. Пути профилактики:

А) Использование гипоаллергенных саморассасывающихся атравматических нитей при формировании анастомоза 3,0-4,0 PDS, Vikril [58];

Б) Контроль за формированием анастомоза, исключение вворачивания тканей.

В) Тщательный эндоскопический контроль + санация. В отделенные сроки может быть использована эндоскопическая баллонная дилатация, реже стентирование трахеи [58] либо хирургическое удаление области стеноза и формирование нового анастомоза.

3. Эмпиема плевры встречается в 1,9-14,7% [79, 148, 172, 178, 184, 187]. Причины: Часто сочетается с бронхоплевральной фистулой и либо формируется на фоне недостаточности швов бронха либо формируется первично и способствует развитию недостаточности швов бронха. Встречается чаще у пациентов с иммунодефицитом, может быть ассоциирована с индукционной терапией, сахарным диабетом.

Пути профилактики: Превентивная антибиотикотерапия.

4. Бронхоплевральная фистула встречается у 3,8-21% больных [79, 148, 172, 178, 184, 187]. Причины: см. причины несостоятельности швов бронха.

5. Острый респираторный дистресс синдром (ОРДС). Частота встречаемости до 20%, летальность составляет 50-100% [84, 127, 148, 172, 175]. Причины: Интраоперационная баротравма, перегрузка инфузией. Пути профилактики: Снижение дыхательных объемов, повышение концентрации кислорода во вдыхаемом воздухе. Избегать перегрузки объемом. [134]

6. Парез голосовых складок. Причины: Повреждение возвратного гортанного нерва. Пути профилактики: Лимфодиссекция с визуализацией и сохранением ветвей блуждающего нерва.

7. Вывих сердца. Причины: Большой дефект перикарда вследствие хирургической резекции из за опухолевого поражения, либо использование перикарда в качестве укрывающего анастомоз материала. Пути профилактики: Пластика дефекта ксеноперикардальными пластинами по типу Gore-Tex. При чрезмерном натяжении стенок перикарда возникает опасность развития тампонады.

8. Гемоторакс. Причины: Отсутствие тщательного гемостаза, нарушение свертывающей системы крови. Пути профилактики: Тщательный гемостаз. Не

допускать гипертонических кризов в раннем послеоперационном периоде, контроль и коррекция коагулопатии.

9. Нарушение работы ритма сердца. Причины: Смещение органов средостения, нарушение электролитного баланса крови, вывих сердца. Пути профилактики: Контроль и коррекция электролитного баланса, рентгенологический контроль за срединной тенью. При стойких нарушениях терапия антиаритмиками.

10. Тромбоэмболия легочной артерии встречается в 0,19 % до 14,3 % [58, 156, 165]. Причины: Гиподинамия в послеоперационном периоде, сгущение крови за счет ограничения потребления жидкости и увеличения белковой воспалительной фракции. Пути профилактики: Ношение компрессионного трикотажа на нижних конечностях, ранняя активизация пациента, если это возможно, контроль за свертывающей системой крови (D-димер, МНО) и коррекция нарушений (назначение антикоагулянтов). Рутинное исследование вен ног в ближайшем послеоперационном периоде.

На сегодняшний день нет четкого ответа по поводу необходимости проведения ИТ у пациентов с местно-распространенным НМРЛ, которым предстоит резекция и реконструкция трахеи, это безусловно актуальный вопрос и он требует дальнейшего изучения. Также дискуссионным остается вопрос о месте хирургического этапа лечения у больных с N2, поскольку консервативные методы лечения не позволяют достичь таких результатов, как в комбинации с хирургией. Большая разница в результатах лечения, отсутствие четких критериев отбора пациентов к хирургическому этапу лечения послужили поводом к анализу большого опыта торакального отделения ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В проведенном клиническом сравнительном нерандомизированном ретроспективном исследовании были проанализированы результаты лечения больных операбельным местно-распространенным НМРЛ II, III, IV стадий (T2-4N0-2M0-1 после хирургического и после самостоятельной химио-лучевого лечения. Стадирование опухоли выполнялось по системе TNM, согласно требованиям Международного противоракового союза (UICC, седьмое издание от 2010 г.). Все больные из хирургической (основной) группы были последовательно пролечены в отделении хирургическом торакальном торако-абдоминального отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н.Блохина» Минздрава России в период с 1987 по 2016 года. Пациенты, включенные в исследование, были разделены на две группы, основная – получившие хирургический компонент, в составе комбинированного либо самостоятельного вариантов лечения, разделены на две подгруппы в зависимости от варианта резекции бифуркации трахеи и формирования анастомоза (циркулярная резекция и клиновидная+краевая резекции); контрольная группа – пациенты после консервативного лечения.

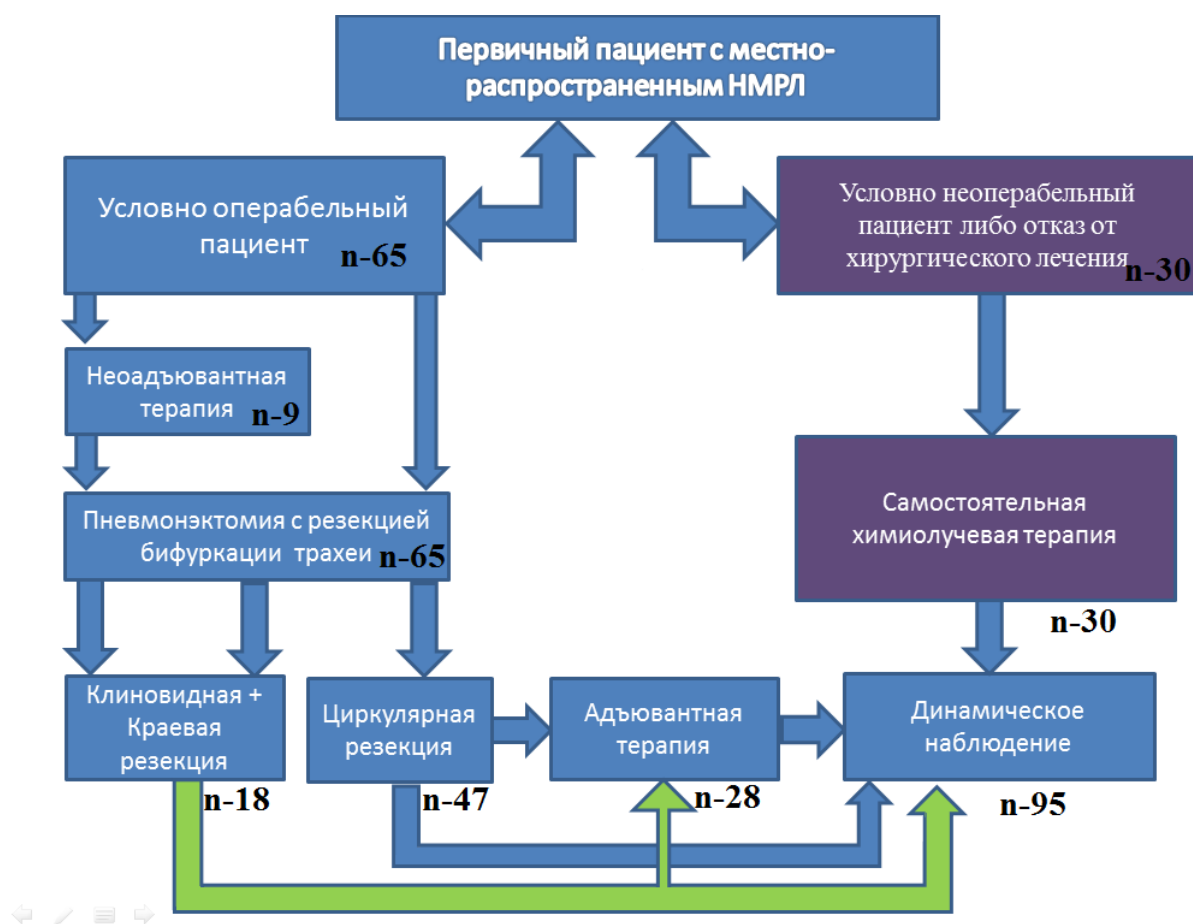


Рисунок 6. — Дизайн исследования.

В исследование не включались пациенты, которым была выполнена пневмонэктомия с резекцией бифуркации трахеи в связи с другими нозологиями помимо НМРЛ.

На амбулаторном этапе всем пациентам было проведено стандартное обследование, рекомендованного национальным руководством РФ (СССР), направленное на определение локализации и распространенности опухолевого процесса, включало:

- Сбор анамнеза, объективный осмотр;
- Рентгенографию органов грудной полости – выполнялась с целью оценки распространенности процесса, а также для контроля плевральных полостей и структур средостения в послеоперационном периоде;
- КТ органов грудной клетки с в/в контрастированием – рентгенологическая оценка распространенности опухолевого процесса, связь с прилежащими структурами;

- Фибробронхоскопию с биопсией – интрабронхиальная оценка распространенности опухолевого процесса, получение морфологической верификации (диагноз НМРЛ был подтвержден в 100% случаях перед началом лечения). Если пациентам выполнялась неoadьювантная терапия - оценка динамики. В послеоперационном периоде - санационная ФБС, диагностика возможных осложнений.

- УЗИ органов брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства, периферических лимфатических узлов, МРТ головного мозга с в/в контрастированием, сцинтиграфия скелета – исключить метастатическое поражение.

Также был проведен дополнительный комплекс диагностических мероприятий, оценивающий функциональный статус – ЭКГ, спирометрия, ЭХО – КГ, консультация кардиолога. При необходимости выполнялось холтеровское мониторирование, велоэргометрия, тредмил-тест, УЗДГ артерий конечностей и брахиоцефальных артерий, дуплексное исследование вен конечностей, определение уровня клиренса креатинина, выделительная урография, для выявления скрытой сопутствующей патологии, уточнения количества, давности, степени выраженности и декомпенсации сопутствующих заболеваний. Параллельно, для определения функциональных резервов организма и рисков возникновения возможных осложнений от проведения показанного лечения на момент обращения за помощью в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина и в течение недели-двух, пациентам основных исследуемых групп проводилась оценка степени тяжести состояния посредством шкал ASA и ECOG.

При выявлении определенного вида возможной токсичности во время лечения или декомпенсации систем организма во время лечения или скрытой сопутствующей патологии, пациенты были консультированы специалистами соответствующего профиля: терапевт - кардиолог, эндокринолог, невролог, уролог, нефролог, реаниматолог, анестезиолог. Больным проводилось восстановительное симптоматическое лечение (реабилитация), направленное на

стабилизацию сопутствующей патологии, компенсацию систем организма по показаниям (например: стентирование коронарных артерий, подбор кардиопрепаратов, коррекция полипрагмазии, стабилизация нормальных цифр глюкозы крови, артериального давления, коррекция анемии, лечение сопутствующих инфекций органов и систем, острых заболеваний или обострения хронических, коррекция нутритивного статуса. Коррекция или реабилитация проводилось в течение 7-30 дней (в зависимости от степени выраженности выявленных заболеваний), после чего проводилось повторное определение риска возникновения летальности и осложнений после лечения, используя шкалы, адаптированные по возрасту, типу лечения - комплексному или хирургическому. При успешной компенсации хронических заболеваний и сопутствующей патологии, пациенты направлялись на проведение показанного (онкологически обоснованного) лечения в полном объеме. При длительном и устойчивом сохранении декомпенсации функций органов и систем организма, пациентам планировалось проводить паллиативное лечение или лечение по витальным показаниям.

2.1. Особенности анестезиологического обеспечения

Анестезиологическое обеспечение при резекции бифуркации трахеи сложная задача. Анестезиолог должен быть обучен проведению анестезии у торакальных больных и владеть всеми необходимыми методами интенсивной терапии. Случайное участие необученного анестезиолога должно быть исключено. Характер операции диктует необходимость изоляции и однологочной вентиляции легких, высокочастотной вентиляции лёгких, материально-технической готовности к лечению массивной кровопотери: инвазивный мониторинг артериального давления, параметров центральной гемодинамики, быстрый анализ лабораторных показателей, центральный венозный катетер достаточного диаметра, возможность сбора и реинфузии отмытых эритроцитов, должный запас средств лечения коагулопатии.

Стратегией проведения анестезии при торакальных операциях в целом и резекции бифуркации трахеи в особенности, является нацеленность на максимально раннюю активизацию, перевод на самостоятельное дыхание, активная профилактика повреждения здорового лёгкого, что возможно реализовать только при хорошем обезболивании и управляемости всеми компонентами анестезии (сон, миоплегия и т.д.).

2.1.1.Обезболивание

Ключевыми задачами анестезиолога при операциях на груди являются не только управление жизненно-важными функциями и создание комфортных условий для работы хирурга, но так же, надежное обезбоживание, защита организма от хирургического стресса с предотвращением системного воспалительного ответа, профилактика послеоперационных дыхательных, инфекционных и сердечно-сосудистых осложнений. Недостаточное обезбоживание из зоны доступа (торакотомия, стернотомия) и мест стояния дренажей приводит к значительным колебаниям гемодинамики и формированию травматического системного воспалительного ответа, что в свою очередь может формировать синдром полиорганной недостаточности. Наиболее часто он проявляется сосудистой и дыхательной недостаточностью, что при отсутствии адекватной терапии способствует неблагоприятному исходу. Недостаточное обезбоживание после операции значительно ограничивает внешнее дыхание пациентов и способствует гиповентиляции, формированию ателектазов, увеличению инфекционных осложнений, частоты дыхательной недостаточности, нарушений ритма сердца, увеличению времени пребывания в ОРИТ и в стационаре. Комбинация эпидуральной или паравerteбральной аналгезии с неглубокой общей анестезией (сочетанная анестезия) позволяет добиться ранней активизации пациентов, обладает значимым лечебным эффектом. Общепризнанным считается мультимодальный подход к обезболиванию, когда цель – аналгезия, достигается назначением ряда препаратов с различным механизмом действия (например: ингаляционный наркоз + опиоиды + НПВС +

неопиоидные центральные анальгетики). В тоже время, комбинация регионарных методик в сочетании с неглубоким ингаляционным наркозом считается наиболее универсальной для большинства высокотравматичных операций. При этом принцип «мульти-modalности» применяется к обеим методикам: в эпидуральный катетер, устанавливаемый на сегментарном уровне (Тн 4-6 при торакотомии, Тн 1-3 при стернотомии), вводится смесь низкоконцентрированного местного анестетика (0,2% ропивакаин) в сочетании с опиоидом фентанилом (2мкг/мл) и низкими дозами адреналина 0.01% (2мкг/мл). Каждый из препаратов имеет низкую концентрацию и соответственно вероятность развития побочных эффектов, в тоже время каждый из препаратов усиливают обезболивающий эффект друг-друга на сегментарном уровне спинного мозга. В то же время, адреналин, действуя локально благодаря воздействию на альфа-адренорецепторы способен не только к самостоятельной анальгетической активности, но и суживая сосуды эпидурального пространства, предотвращает резорбцию местного анестетика и фентанила в системный кровоток, что проявляется отсутствием седации и пролонгированием действия местного анестетика. Низкие дозы местного анестетика ропивокаина и его свойства («дифференцированная» блокада) определяют отсутствие моторного блока на соответствующем сегментарном уровне, а симпатическая блокада оказывается не тотальной и легко преодолимой при введении низких доз вазопрессоров, а также не препятствует реализации защитных механизмов (в т.ч. «централизации кровообращения») при массивной кровопотере. Лечебное воздействие грудной эпидуральной аналгезии следует использовать и после операции, продолжив введение обезболивающей смеси с помощью одноразовых эластомерных помп с регулируемой скоростью. Сочетание грудной эпидуральной аналгезии с неглубоким ингаляционным наркозом на основе современных препаратов (севофлуран, десфлуран) называют мульти-modalной комбинированной анестезией. ММКА следует признать наиболее оптимальной методикой при травматичных вмешательствах торакотомным или стернотомным доступом. Данная методика запатентована

«РОИЦ им. Н.Н. Блохина» как мед технология и подробно описана в 2010г. Этот метод послеоперационного обезболивания позволяет экстубировать пациентов на операционном столе и максимально рано активизировать, без побочных эффектов.

Абсолютными противопоказаниями к катетеризации эпидурального пространства являются коагулопатия любого происхождения, выраженная тромбоцитопения (50 и менее), шок любой этиологии и признаки инфекции в месте предполагаемой пункции. В ситуациях невозможности установки эпидурального катетера, при торакотомии, альтернативной методикой регионарной анестезии признаётся грудная паравerteбральная блокада на стороне операции. При условии правильной установки катетера, грудная паравerteбральная блокада способна обеспечить хорошее обезболивание на всех этапах, при потенциально лучшем профиле безопасности: отсутствие или меньшая частота артериальной гипотензии, меньшая потенциальная опасность гематомы. Для успешной установки паравerteбрального катетера может применяться нейростимулятор. «Золотым стандартом», в мире, является ультразвуковая навигация, которая в России малодоступна. В ряде отечественных зарубежных клиник, практикуется установка катетера хирургом под прямым визуальным контролем в конце операции, что может служить альтернативой послеоперационного обезболивания.

2.1.2. Вентиляция и оксигенация.

Одной из важнейших задач при выполнении этого типа оперативного вмешательств является обеспечение адекватной искусственной вентиляции легких и поддержания нормального газового состава артериальной крови. Резекция бифуркации трахеи с опухолью и восстановление ее целостности сопровождаются разгерметизацией дыхательного контура, при этом традиционная ИВЛ невозможна или крайне затруднительна. До вскрытия просвета трахеи отключение легкого может реализовываться различными методами, в зависимости от степени изменения анатомии трахеи и главных бронхов и

необходимости изоляции здорового лёгкого (кровь, мокрота и т.д.): двухпросветной (Карленса, Робертшоу) или однопросветной (Гордона-Грина, Макинтош-Литердейл) эндобронхиальной трубкой. Непосредственно перед вскрытием просвета трахеи, манжеты эндобронхиальной трубки сдуваются, дистальная часть трубки подтягивается в трахею и через бронхиальный канал, в главный бронх здорового лёгкого заводится катетер для высокочастотной вентиляции (Рис. 7.). Высокочастотная вентиляция легких проводится с частотой 100-120 в минуту и рабочим давлением 0,5-2 атмосферы.

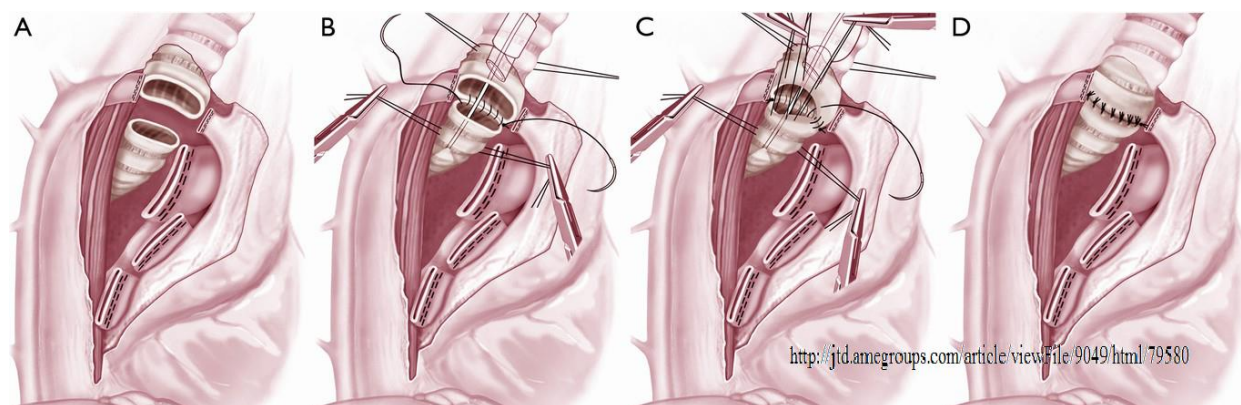


Рисунок 7. — Этап формирования трахео-бронхиального анастомоза.

Применение высокочастотной вентиляции значительно улучшает условия оперирования, но требует постоянного внимания: подвижный катетер не должен изменять своего положения во время операции, поэтому иногда целесообразно временно подшивать катетер к дистальному участку резецируемой трахеи или бронха. Кроме того следует убедиться, что контур открытый, то есть выдох возможен. Если при проведении ВЧ ИВЛ выдох будет затруднён, то это немедленно вызовет перераздувание лёгкого и баротравму. Значительно повышаются требования к гемостазу окружающих тканей, так как следует избегать попадания даже незначительного количества крови в бронхиальное дерево. После формирования трахеобронхиального анастомоза ВЧИВЛ прекращают, раздувают трахеальную манжету эндобронхиальной трубки и возобновляют традиционную вентиляцию лёгких. Перед завершением операции выполняется фибробронхоскопия для оценки состояния анастомоза и санации.

Профилактика повреждения здорового лёгкого достигается применением пневмонпротективных режимов ИВЛ (снижение дыхательного объёма до 5 мл/кг веса тела при однолёточной вентиляции, положительное давление в конце выдоха, рекрутирующие манёвры), ограничительной стратегией инфузионной терапии и активной респираторной терапией после операции (побуждающая спирометрия, ранняя вертикализация и т.д.).

Современная комбинированная анестезия является управляемой, позволяет добиться быстрого безболезненного пробуждения и перевода пациента на самостоятельное дыхание, что само по себе предотвращает резкие подъемы эндотрахеального давления и вероятность повреждения анастомоза. Однако участие анестезиолога в лечении данной категории больных значительно шире и включает период предоперационного планирования, интраоперационного управления и создания условий для ранней реабилитации.

2.2. Особенности хирургического пособия

Операционным доступом была переднебоковая торакотомия справа в 5-ом межреберье, при опухолевом поражении правого легкого. Мы считаем, что этот доступ обеспечивает хорошую визуализацию всех нужных структур средостения и позволяет хирургу свободно совершать все надлежащие манипуляции. При опухолевом поражении слева предпочтительней была полная продольная стернотомия. Этот доступ позволяет производить манипуляции на структурах корня левого легкого, и при этом избавляет от неудобств связанных с формированием трахео-бронхиального анастомоза.

Рассмотрим технику выполнения наиболее частого хирургического вмешательства в нашей работе - пневмонэктомии справа. После ревизии выполняется стандартная мобилизация структур корня легкого: рассекается легочная связка, до визуализации нижней стенки нижней легочной вены. При этом все лимфатические узлы смещаются к легкому. Затем рассекается медиастинальная плевра вокруг корня легкого, впереди линия рассечения располагается вдоль диафрагмального нерва. Верхняя и нижняя легочные вены

мобилизуются, берутся на держалки. Рассекается артериально-перикардальная связка, мобилизуется правая легочная артерия. Правая легочная артерия перевязывается, прошивается аппаратом УС 20 (ушиватель сосудов) (в зависимости от диаметра сосуда, можно использовать другие размеры сшивающих кассет) и пересекается. Уходящая часть сосуда прошивается и завязывается отдельным Z-образным узловым швом. Аналогично перевязываются, прошиваются аппаратом УС и пересекаются легочные вены. Выполняется бифуркационная лимфодиссекция - мобилизация жировой ткани с лимфатическими узлами вдоль перикарда по направлению к корню противоположного легкого. Ассистент отводит пищевод и следит за сохранением целостности мышечной стенки. Визуальными границами лимфодиссекции является корень противоположного легкого, противоположная медиастинальная плевры, киль трахеи (верхняя граница), спереди перикард, сзади пищевод и грудной отдел аорты, снизу нижние легочные вены. Вся жировая клетчатка с лимфатическими узлами смещается к легкому. Далее выполняется мобилизация и пересечение дуги непарной вены. Культи вены с помощью зажима Люэра отводятся во фронтальном направлении для обеспечения лучшей визуализации. Медиастинальная плевра рассекается вдоль верхней полой вены до купола плевральной полости латерально от диафрагмального нерва, и медиально от блуждающего нерва, при этом важно не травмировать возвратный гортанный нерв. Выполняется паратрахеальная лимфодиссекция (Рис 8.): верхняя граница при которой – передненижняя стенка плечевого ствола и начальный отдел правой подключичной артерии, медиальная – задняя стенка верхней полой вены, задняя – трахея, латеральная – блуждающий нерв, нижняя – верхняя полуокружность правой легочной артерии, при этом вся жировая клетчатка с лимфатическими узлами также смещается к правому легкому.

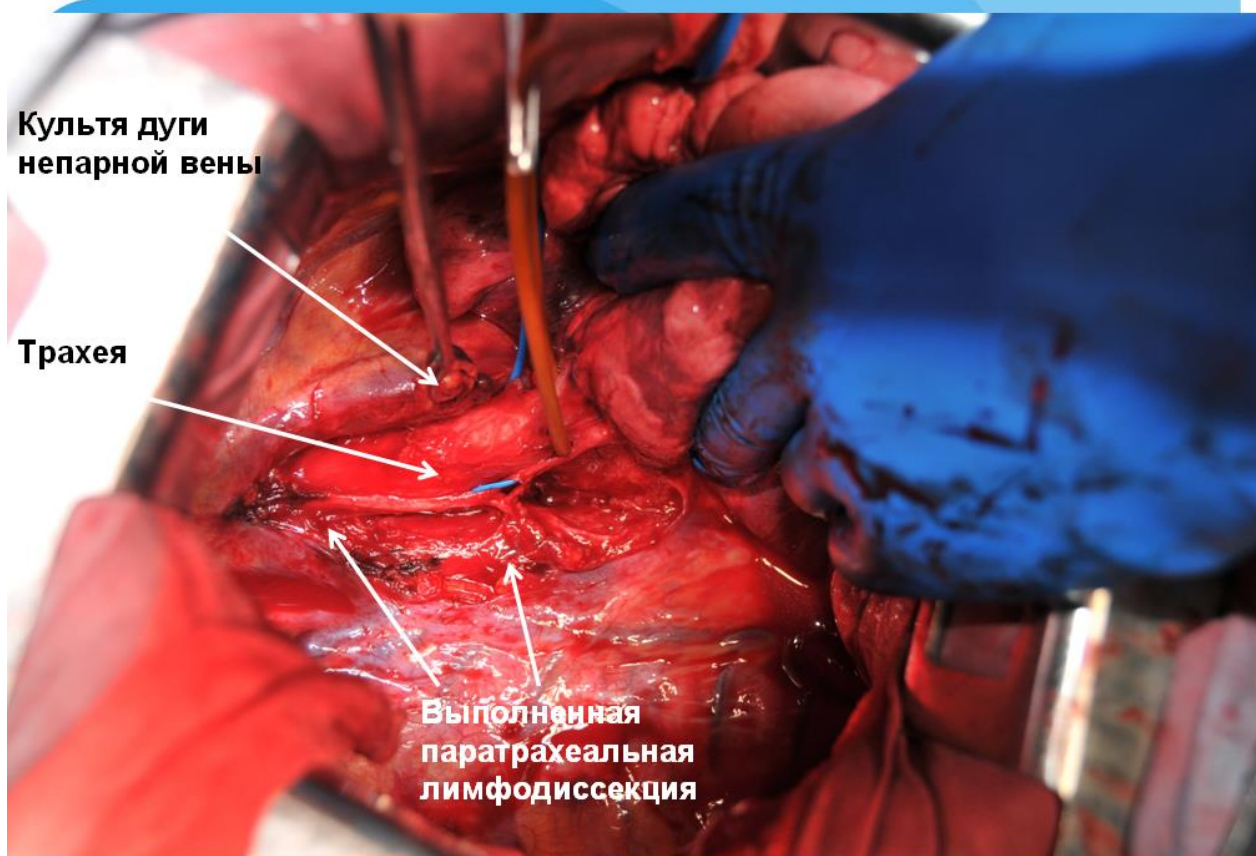


Рисунок 8. — Этап выполнения паратрахеальной лимфодиссекции и мобилизации дистальной трети трахеи.

Выполняется мобилизация дистальной трети трахеи, левый главный бронх. Перед вскрытием просвета воздухоносных путей производится санация трахеобронхиального дерева, интубационная трубка подтягивается в трахею, чтобы исключить возможность ее повреждения во время резекционного этапа. При мобилизации участка планируемого трахеобронхиального анастомоза не нужно стремиться «скелетизировать» трахею и бронх, необходимо сохранить иннервацию и кровоснабжение, не в ущерб основным онкологическим принципам, так как «излишняя хирургическая активность» в данной анатомической зоне приводит к нарушениям процессов репарации и может явиться причиной несостоятельности анастомоза (Рис. 9.).

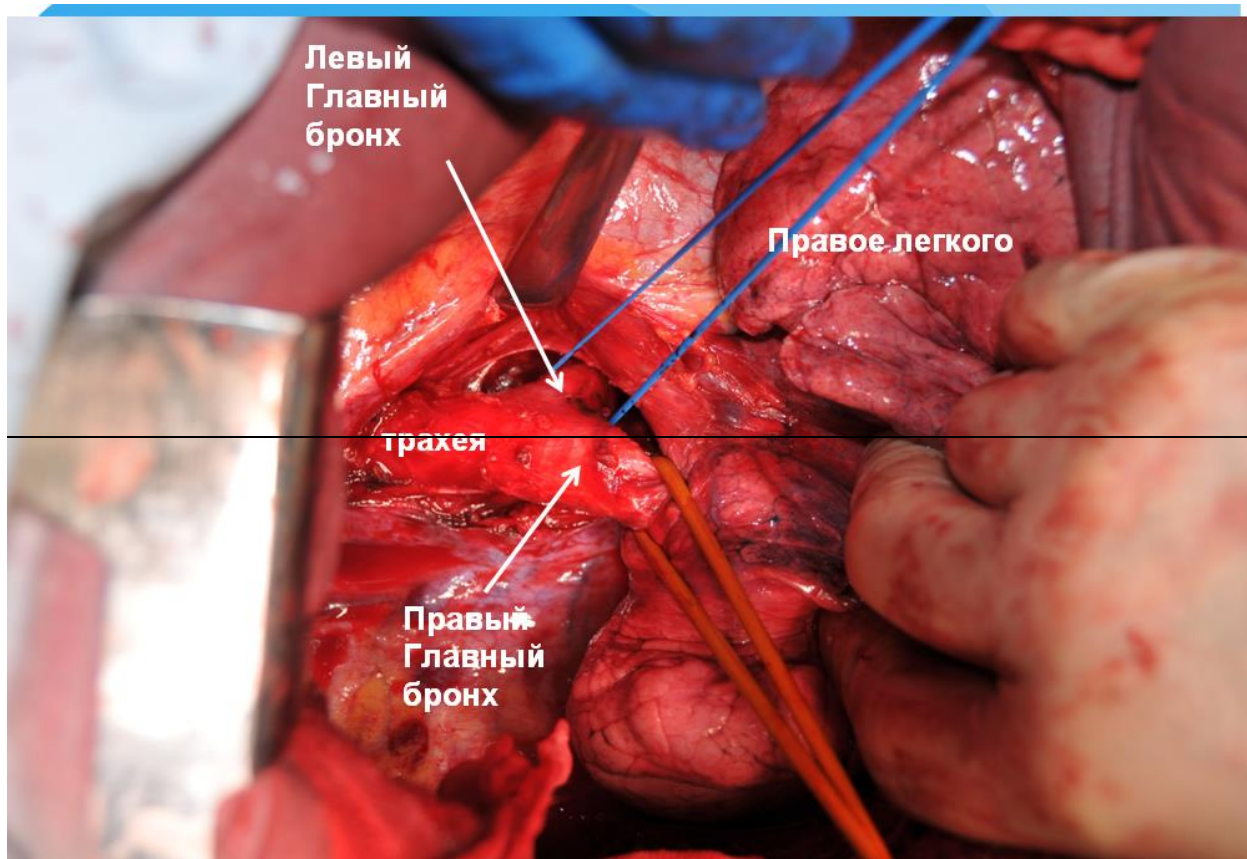


Рисунок 9. — Мобилизация проксимальной трети левого главного бронха.

После выполнения циркулярной резекции бифуркации трахеи, в левый главный бронх проводится катетер для ВЧ ИВЛ, отдельным швом катетер фиксируется к левому главному бронху, для исключения миграции во время вентиляции. Мы обращаем внимание на этот этап вмешательства, так как миграция катетера во время хирургического вмешательства приводит к баротравме, которая потом приводит к развитию ОРДС, грозному осложнению часто приводящему к летальному исходу (Рис. 10.).

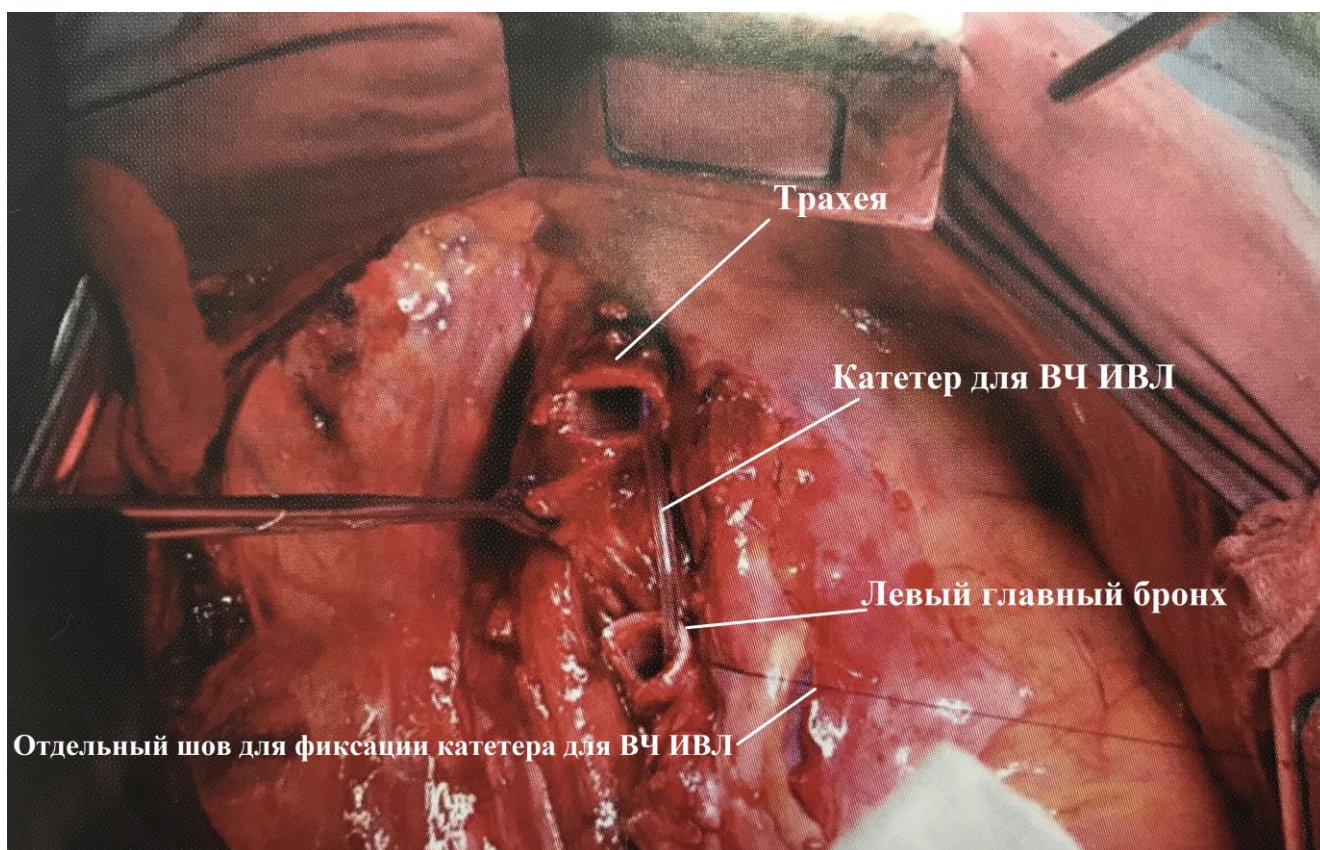


Рисунок 10. — Катетер для ВЧ ИВЛ фиксируется к левому главному бронху.

Трахео-бронхиальный анастомоз формируется по методике М.И. Давыдова с использованием нерассасывающейся монофиламентной нити на атравматичной игле диаметром 3/0 (рис 11.):

Этап 1. Сопоставление анастомозируемых концов хрящей бронхов двумя отдельными лигатурами, проводимыми через межхрящевые пространства у концов хрящей, без завязывания (лигатуры № 1 и 2).

Этап 2. Соединение мембранозных частей бронхов отдельным непрерывным швом (лигатура № 3).

Этап 3. Завязывание лигатур; сначала – лигатур № 1 и 2, анастомозирующих концы хрящей, затем – этих (уже завязанных) лигатур с концами лигатуры, соединяющей мембранозные части бронхов.

Этап 4. Сопоставление хрящевых частей бронхов отдельными узловыми швами. (№ 4).

Этап 5. Завязывание лигатур, сопоставляющих хрящевые части бронхов.

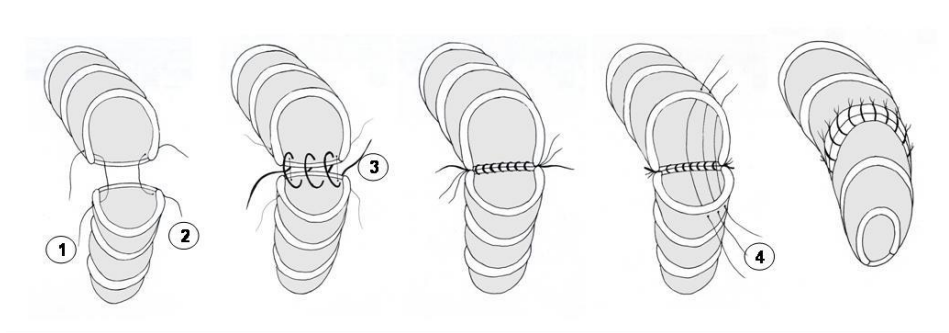


Рисунок 11. — Формирование трахео-бронхиального анастомоза по методике М.И. Давыдова.

Пациентам, которым выполнялась циркулярная резекция бифуркации трахеи и в случаях больших краевых либо клиновидных резекций после разобщения основных воздухоносных путей и во время формирования анастомоза проводилась высокочастотная вентиляция легких с частотой 100-120 в минуту и рабочим давлением 0,5-2 атмосферы.

После формирования анастомоза линия шва дополнительно циркулярно укрывалась лоскутом медиастинальной плевры на питающей ножке. Плевральная полость дренировалась одной силиконовой трубкой, установленной в 7-ом межреберье по заднеключичной линии. Дренаж укладывался в реберно-позвоночный синус и фиксировался к коже отдельным узловым швом. После послойного ушивания послеоперационной раны из плевральной полости эвакуировали 500-600 мл воздуха. Дренаж оставался закрытым и использовался для оценки характера и количества жидкости в плевральной полости. Во время открытия дренажа и эвакуации жидкости из плевральной полости важно следить, чтобы не было выраженного смещения органов средостения. В раннем периоде после выполнения подобных операций проводилась фиксация подбородка пациента к передней грудной стенке узловым швом для снятия натяжения с анастомоза и профилактики анастомозита и несостоятельности швов. В случае небольшого диастаза, перед формированием трахео-бронхиального анастомоза, возможно воздержаться от фиксации подбородка пациента к передней грудной

стенке, просто ограничив запрокидывание головы, так как это влияет на качество послеоперационного периода.

На рисунке 12 представлен конечный вид операционной раны.

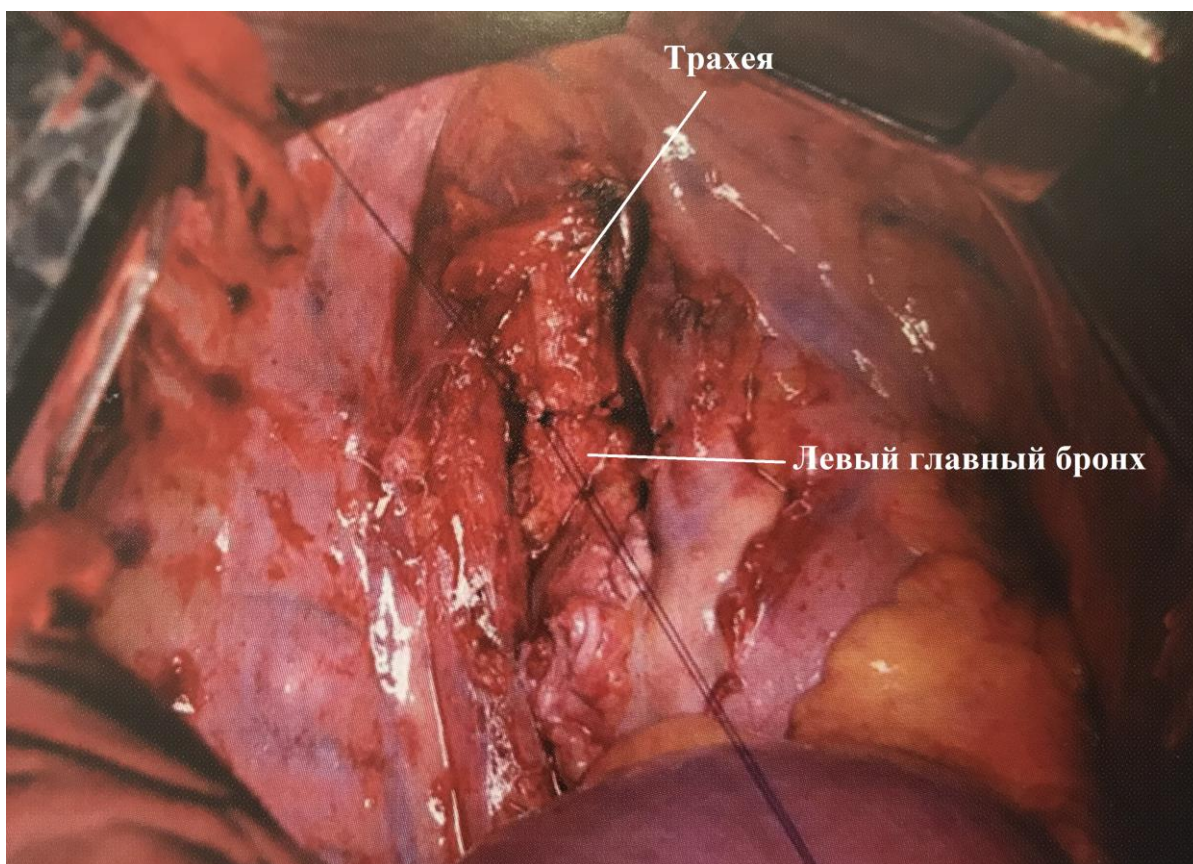


Рисунок 12. — Сформирован трахео-бронхиальный анастомоз по методике М.И Давыдова.

2.3.Общая характеристика клинических наблюдений

В исследование было включено 76 больных НМРЛ, которым в период с 1987 по 2016 гг. была выполнена пневмонэктомия с резекцией бифуркации трахеи, в связи с отсутствием информации (отсутствие либо утрата стационарной/амбулаторной истории болезни, реанимационной карты, анестезиологической карты) исключено 11 человек (14,47%).

Основная группа разделена на несколько подгрупп в зависимости от вида выполненной резекции бифуркации трахеи (краевая, клиновидная, циркулярная). В связи с небольшой выборкой составляющей краевую и клиновидную резекции, а также схожесть анестезиологического и хирургического пособий, мы

объединили их в одну подгруппу – 18 пациентов. Вторая подгруппа, пациенты, которым выполнялась пневмонэктомия с циркулярной резекцией бифуркации трахеи – 47 пациентов. Центральное расположение опухоли отмечалось у 97% больных в основной группе и в 100% в контрольной. В 87% случаев фигурировал диагноз: центральный рак верхней доли справа или слева. Пневмонэктомия справа выполнялась в 97% случаев – 63 пациента и лишь в 3% слева – 2 пациента.

В таблице 3 представлены основные характеристики исследуемых групп.

Таблица 3. – Характеристика исследуемых групп пациентов

	ПЭ с краевой и клиновидной резекцией	ПЭ с циркулярной резекцией	ХЛТ	p*
Количество больных, n	18	47	30	0,61
Возраст (min-max)	41-67 лет	34-69 лет	54-76 лет	
Муж, n	16	46	28	
Жен, n	2	1	2	
ИМТ:				0,28
Недостаточность массы тела, n (%)	0	1 (2,1%)	3 (10%)	
Норма, n (%)	9 (50,0%)	25 (53,2%)	18 (60%)	
Избыточная масса тела, n (%)	8 (44,5%)	16 (34%)	8 (26,6%)	
Ож.1 степени, n (%)	0	4 (8,5%)	1 (3,3%)	
Ож.2 степени, n (%)	1 (5,5%)	1 (2,1%)	0	

*- расчет «р» производился при помощи теста Пирсона, **- % рассчитан от общего числа больных в каждой группе

Из таблицы 3 видно, что группы пациентов были однородными, статистически достоверных различий по полу и возрасту и индексу массы тела не получено. Медиана возраста в группе пациентов с краевой и клиновидной резекцией составила 53,28 лет (OR 54,00, 95% CI 49,48 – 57,08, p=0,001), в группе циркулярной резекции 55,23 год (OR 55,85, 95% CI 53,11 – 57,75, p=0,001), в группе ХЛТ 65 лет (OR 64,77, 95% CI 61,92 – 65,61, p=0,001). Средний возраст пациентов получивших хирургическое лечение составил 54,87, что меньше среднего возраста выявления рака легких в нашей стране. Средний возраст пациентов получавших ХЛТ соответствует среднестатистическому.

Медиана индекса массы тела в группе пациентов с краевой и клиновидной резекцией 25,41 кг (OR 25,17, 95% CI 23,30 – 27,51, p=0,2), в группе циркулярной резекции 24,9 кг (OR 24,74, 95% CI 23,84 – 25,96, p=0,2), в группе ХЛТ 22,8 кг (OR 22,4, 95% CI 21,4 – 23,5, p=0,2). Недостаточность массы тела была отмечена только в группе ХЛТ (10,0%, p=0,48). Курящими в основной группе оказалось 54 пациента – 83%, в контрольной 27 человек – 90%.

Наиболее частые жалобы представлены в таблице 4.

Таблица 4. – Спектр жалоб

Жалобы	Количество больных, (%)	
	Хирургическое лечение	ХЛТ
Бессимптомное течение	8 (12,3%)	3 (10%)
Боли в области грудной клетки	10 (15,38%)	7 (23,3%)
Похудание	4 (6,1%)	4 (13,3%)
Сухой кашель	17 (26,1%)	7 (23,3%)
Продуктивный кашель	18 (27,7%)	9 (30,0%)
Мокрота с прожилками крови	11 (16,9%)	6 (20,0%)
Одышка при физической нагрузке	19 (29,2%)	15 (50%)
Температура	18 (27,7%)	9 (30,0%)
Слабость	7 (10,7%)	7 (23,3%)

Время между проявлениями первых симптомов и обращением за медицинской помощью и установлением диагноза составило от 1 месяца до 4-5 лет. Неспецифические жалобы по типу периодического кашля с мокротой либо без, одышку воспринимали за симптомы менее грозных заболеваний и получали либо симптоматическую терапию (в том числе по назначению врачей поликлинического звена) либо занимались самолечением. Бессимптомное течение заболевания отмечено у 12,3 % в основной группе и 10% в контрольной. Ведущей жалобой в обеих группах был кашель (продуктивный, сухой или с прожилками крови) и одышка при физической нагрузке. В группе хирургического лечения

кашель встречался у 35 пациентов – 53,8% (сухой - 26,1%, продуктивный – 27,7%), наличие прожилок крови в мокроте либо обильное кровохаркание при этом отмечали 11 человек – 16,9%. В группе ХЛТ на кашель жаловались 16 человек – 53,3% (сухой кашель у 23,3%, продуктивный у 30%), при этом наличие прожилок крови в мокроте отмечали 6 человек – 20%. Клинической манифестацией процесса с типичными симптомами пневмонии – продуктивный кашель, повышение температуры тела, одышка, потливость, слабость отмечалось у 32,3% в группе хирургического лечения и 46,6% в группе ХЛТ. Из вышесказанного следует, что жалобы при местно-распространенном раке легкого не имеют специфического характера и между проявлением первых симптомов заболевания и установлением диагноза может пройти значительное количество времени.

Неoadьювантная терапия проводилась у 9 пациентов – 13,8%. Использовались платиносодержащие дуплеты (Цисплатин + Гемзар – 1; Цисплатин + Доцетаксел – 1; Цисплатин + Паклитаксел – 3; Карбоплатин + Паклитаксел – 2). Количество курсов было от 2 до 6. Объективный клинический ответ по данным контрольного обследования получен в 85%.

Одному пациенту проводилась монокимиотерапия Циклофосфаном (7,7%), на фоне проводимой терапии отмечается прогрессирование заболевания - рост первичной опухоли, проведено 2 курса Цисплатин + Этопозид + 5 ФУ с положительной динамикой, что позволило провести хирургический этап. Неoadьювантная таргетная терапия (Гарцева) проводилась у одного пациента.

Адьювантная терапия проводилась у 28 больных – 43%. Адьювантная химиотерапия платиносодержащими дуплетами проводилась в 11 случаях (16,9%): цисплатин-базовая комбинация проводилась у 3-х пациентов (23%); карбоплатин-базовая у 8 больных (69,2%).

В 5-ти случаях (7,7%) проводилась адьювантная ХЛТ в последовательном режиме и в 12 случаях (18,5%) проводилась адьювантная ЛТ (РОД – 2 Гр, СОД – 44 Гр (n-2), 46 Гр (n-3), 50 Гр (n-3), 52 Гр (n-2), 56 Гр (n-2)).

В группе ХЛТ 28 пациентов (93,3%) получали одновременную химио-лучевую терапию. В последовательном варианте химио-лучевая терапия проведена 2-м пациентам в связи со сниженным функциональным статусом больных. СОД 60 Гр была у 13 пациентов (43,3%), 62 Гр у 8 пациентов (26,6%), 64 Гр у 8 пациентов (26,6%) и 66 Гр у 1 пациента (3,3%). Лучевая терапия проводилась на фоне введения Паклитаксела + Цисплатина у 11 пациентов (36,7%), Паклитаксела + Карбоплатина у 7 пациентов (23,3%), Этопозид + Цисплатин у 4 пациентов (13,3%), Этопозид + Карбоплатин у 3 пациентов (10%), Пеметрексед + Карбоплатин у 5 пациентов (16,7%).

Функциональный статус пациентов оценивался по шкале ASA и ECOG. В качестве возможного предиктора осложнений со стороны легочной системы нами оценивался показатель ОФВ1 (табл. 5).

Таблица 5. – Оценка функционального статуса перед операцией.

	Краевая и клиновидная резекция**	Циркулярная резекция**	ХЛТ	p*
ASA (класс) n, %**				p=0,001
I	0	0	2 (6,6%)	
II	5 (7,7%)	14 (21,5%)	9 (30%)	
III	13 (20%)	30 (46,1%)	14 (46,6%)	
IV	0	3 (4,8%)	5 (16,6%)	
ECOG n,%**				p=0,001
0	12 (18,4%)	16 (24,6%)	15 (50%)	
1	6 (9,2%)	29 (44,6%)	13 (43,3%)	
2	0	2 (3%)	2 (6,6%)	
ОФВ1 n,%**				p=0,001
60-80%	9 (13,8%)	25 (38,4%)	10 (33,3%)	
50-60%	7 (10,7%)	16 (24,6%)	15 (50%)	
<50%	2 (3%)	6 (9,2%)	5 (16,6%)	

*- расчет «р» производился при помощи теста Пирсона

** % - рассчитан от общего числа больных в хирургической группе

По критериям Американского Общества Анестезиологов 1 класс был всего у 2-х пациентов из группы ХЛТ; 2 класс у 19 пациентов из хирургической группы (29,2%) и 9 пациентов из группы ХЛТ (30%); 3 класс у 43 больных из основной группы и 14 из контрольной (66,1 и 46,6% соответственно); 4 класс у 3 человек из группы хирургического лечения и 5 из группы ХЛТ (4,8 против 16,6%).

По шкале Восточной Кооперативной Группой Исследования Рака (ECOG) 0 баллов имели 28 пациентов (43%) из группы хирургического лечения и 15 (50%) пациентов из группы ХЛТ. Состояние ECOG 2 отмечалось всего у 3% основной группы и 6,6% контрольной.

Ни в основной, ни в контрольной группе не оказалось пациентов без различных сопутствующих патологии, а значимая часть больных имела несколько сопутствующих заболеваний (таблица 6).

Таблица 6 — Сопутствующие заболевания.

	Основная группа, n	Контрольная группа, n
Сердечно - сосудистые заболевания.		
ИБС, стенокардия напряжения	30 (46,1%)	9 (30%)
Инфаркт миокарда в анамнезе	4 (6,1%)	1 (3,33%)
Постинфарктный, атеросклеротический кардиосклероз	19 (29,2%)	7 (23,3%)
Артериальная гипертония	28 (43%)	12 (40%)
Нарушение ритма сердца	6 (9,2%)	4 (13,3%)
Атеросклероз	31 (47,69%)	7 (23,3%)
Заболевания дыхательной системы.		
Бронхиальная астма	2 (3,07%)	0
Эмфизема легких	24 (36,9%)	13 (43,33%)
Пневмосклероз	28 (43%)	14 (46,66%)
Хронический бронхит	44 (67,7%)	14 (46,66%)
Заболевания желудочно-кишечного тракта.		
Язвенная болезнь (ремиссия)	13 (20%)	3 (10%)
Гепатит, цирроз печени	7 (10,7%)	7 (23,3%)
ЖКБ	2 (3,07%)	2 (6,66%)
Заболевание мочевыделительной системы		
МКБ, хронические инфекции мочеполовой системы	5 (7,69%)	2 (6,66%)
Заболевания эндокринной системы		
Сахарный диабет	6 (9,2%)	1 (3,33%)
Прочие		
Варикозное расширение вен нижних конечностей	5 (7,69%)	6 (20%)

Чаще всего были выявлены различные заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем, что вероятнее всего связано с возрастом большинства пациентов. В группе хирургического лечения наиболее частой патологией были ИБС, стенокардия напряжения (46,1%), атеросклероз (47,69%), хронический бронхит (67,7%). В группе ХЛТ наиболее часто диагностировались ИБС, стенокардия напряжения (30%), артериальная гипертензия (40%), болезни органов дыхания (эмфизема легких, хронический бронхит и пневмосклероз по 43-46%). Большинство сопутствующих патологий были компенсированы на амбулаторном этапе или во время предоперационной подготовки в стационаре.

Как известно, количество хронических заболеваний прямо пропорционально влияет на увеличение риска развития осложнений. Отсюда можно сделать вывод о том, что пациенты основной группы имели более высокий риск развития осложнений во время или после лечения.

2.4 Стадирование рака легкого

Стадирование рака легкого по системе TNM (7-я редакция 2009)

T – первичная опухоль:

T_x – данных для оценки первичной опухоли недостаточно или она определяется только наличием опухолевых клеток в мокроте, промывных водах бронхов, но не выявляется методами визуализации и при бронхоскопии;

T₀ – первичная опухоль не определяется;

T_{is} – преинвазивная карцинома: рак *in situ*.

T₁ – микроинвазивный рак или опухоль сегментарного, долевого бронха, или опухоль < 3 см в наибольшем измерении, окруженная легочной тканью или висцеральной плеврой, без вовлечения последней;

T_{1a}— в наибольшем измерении опухоль не больше 2 см;

T_{1b} — размер опухоли от 2 до 3 см;

T₂ –опухоль от 3 до 7 см в наибольшем измерении, прорастает висцеральную плевру или сопровождающаяся ателектазом, или обструктивной

пневмонией, распространяющаяся на корень легкого, но не распространяющаяся на все лёгкое;

T2a — размер опухоли от 3 до 5 см;

T2b — размер опухоли от 5 до 7 см;

T3 – опухоль более 7 см или опухоль любого размера с непосредственным распространением на любую их структур или органов:

-грудную стенку,

-диафрагму,

-диафрагмальный нерв,

-медиастинальную плевру,

-париетальный листок перикарда,

-главный бронх, менее чем на 2 см от карины, но без поражения бифуркации трахеи,

-обтурационный ателектаз или обструктивный пневмонит всего легкого,

-отдельные опухолевые узлы в той же доли, что и первичная опухоль;

T4 – опухоль любого размера, распространяющаяся на средостение, сердце, крупные сосуды, трахею, возвратный нерв, пищевод, позвонки, карину, либо отдельные опухолевые узлы в другой доле на стороне поражения.

N – регионарные лимфатические узлы:

NX – недостаточно данных для оценки состояния регионарных лимфатических узлов;

N0 – нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов;

N1 –поражение перибронхиальных и/или лимфатических узлов корня легкого на стороне первичной опухоли, внутрилегочных лимфатических узлов, включая их вовлечение путем непосредственного распространения первичной опухоли;

N2 – имеется поражение лимфатических узлов средостения на стороне поражения либо лимфатических узлов бифуркационной области;

N3 – поражение лимфатических узлов средостения или корня легкого на противоположной стороне, прескаленных или надключичных лимфатических узлов на стороне поражения либо на противоположной стороне.

M – отдаленные метастазы:

Mx – недостаточно данных для определения отдалённых метастазов.

M0 – нет признаков отдалённых метастазов.

M1 – имеются отдалённые метастазы.

M1a – отдельный опухолевый узел или узлы в противоположном легком, опухолевая диссеминация по плевре. Злокачественный плевральный или перикардиальный выпот.

M1b – другие отдаленные метастазы.

(M) применяют дополнительную градацию: PUL – легкое PER - брюшная полость MAR - костный мозг BRA - головной мозг OSS – кости SKI – кожа PLE – плевра LYM - лимфатические узлы ADP – почки SADP- надпочечники HEP – печень OTH – другие. При клинической оценке распространенности опухолевого процесса перед символами TNM ставиться критерий «с», а при патогистологической классификации – критерий «р». Требования к определению категории pT,pN,pM аналогичны таковым при категории cT,cN,cM. Символ pN может быть оценен при исследовании не менее шести лимфатических узлов, три из которых средостенные, из них один – бифуркационный.

2.5. Характеристики исследуемых групп

Как видно из таблицы 7 и 8, у 4 пациентов (4,2%) выявлена ПВ стадия, (3 пациента из основной группы, 1 из контрольной); IIIA стадия у 75 пациентов (75,79% - 49 основная группа, 23 контрольная); IIIB стадия у 16 пациентов (16,84% - 10 основная группа, 6 контрольная); пациенты IV стадии были только в основной группе – 3,1% (% рассчитан от общего числа больных в каждой группе).

Таблица 7 — Распределение пациентов в зависимости от стадии распространенности опухолевого процесса в основной группе.

Стадия	Первичная опухоль	Регионарные л/у	Отдаленные метастазы	Число больных, N
IIВ	T _{2в}	N ₁	M ₀	0
	T ₃	N ₀		5 (7,7%)
IIIА	T _{1а,1в}	N ₂	M ₀	0
	T _{2а,2в}	N ₂		1 (1,5%)
	T ₃	N ₁		2 (3,07%)
	T ₃	N ₂		1 (1,5%)
	T ₄	N ₀		33 (50,7%)
	T ₄	N ₁		14 (21,5%)
IIIВ	T ₄	N ₂	M ₀	5 (7,7%)
	любая Т	N ₃		0
IV	любая Т	любая N	M _{1а,в}	4 (6,1%)

Таблица 8 — Распределение пациентов в зависимости от стадии распространенности опухолевого процесса в контрольной группе.

Стадия	Первичная опухоль	Регионарные л/у	Отдаленные метастазы	Число больных, N
IIВ	T _{2в}	N ₁	M ₀	0
	T ₃	N ₀		1 (3,3%)
IIIА	T _{1а,2а,2в}	N ₂	M ₀	2 (6,6%)
	T ₃	N _{1,2}		6 (20%)
	T ₄	N _{0,1}		15 (50%)
IIIВ	T ₄	N ₂	M ₀	2 (6,6%)
	любая Т	N ₃		4 (13,3%)
IV	любая Т	любая N	M _{1а,в}	0 (0%)

Во всех исследуемых группах проведен анализ характеристик опухоли, представленный в таблице 9.

Таблица 9. — Основные характеристики опухолевого процесса

группы	Краевая и клиновидная резекция	Циркулярная резекция	ХЛТ	p*
Гистологическая принадлежность:				0,075
Аденокарцинома	3 (4,6%)	7 (10,8%)	13 (43,3%)	
Плоскоклеточный рак	14 (21,5%)	33 (50,8%)	17 (56,6%)	
Аденокистозный рак	0	3 (4,6%)	0	
Диморфный рак (аденокарцинома + плоскоклеточный)	1 (1,5%)	4 (6,1%)	0	
Степень дифференцировки				0,203
Высоко/диф	3 (4,6%)	7 (10,8%)	13 (43,3%)	
Ум/диф	11 (16,9%)	26 (40,0%)	12 (40,0%)	
Низко/диф	4 (6,1%)	14 (21,5%)	5 (16,6%)	
Осложнения опухолевого процесса, n (%)				0,6
- кровотечение из опухоли и/или распад опухоли	2 (3%)	3 (4,6%)	0	
- прорастание в соседние органы или анатомические структуры	7 (10,8%)	14 (21,5%)	3 (10%)	

*- расчет «р» производился при помощи теста Пирсона

** - % рассчитан от общего числа больных в каждой группе

Гистологическая принадлежность опухоли легкого была представлена: аденокарциномой в 15,4% случаях в группе хирургического лечения и 43,3 в группе ХЛТ; плоскоклеточный рак был диагностирован в 72,3% в группе больных подверженных хирургическому лечению и 56,6% в группе самостоятельной химиолучевой терапии. В основной группе аденокистозный и диморфный рак были представлены в 4,6% и 7,6% соответственно. В контрольной группе данные

гистологические типы не были представлены. По степени дифференцировки высокодифференцированный рак был выявлен в 15,4% случаев в основной группе и 43,3% в группе ХЛТ. Умеренно-дифференцированный рак в группе хирургического лечения встречался в 57%, в контрольной группе в 40%. Опухоли G3 в группе пневмонэктомии встречались в 27,7% случаев, в контрольной группе 16,6%. Осложненное течение опухолевого процесса (распад опухоли, обильное кровохаркание), которое послужило поводом к хирургическому вмешательству в основной группе встречалось у 5 пациентов (7,6%), в контрольной группе таких пациентов не было. Прорастание в соседние органы и/или анатомические структуры в хирургической группе встречалось в 32,3% - 21 пациент, в контрольной группе в 3 случаях – 10%.

Статистической разницы между группами по характеристике опухолевого процесса выявлено не было. Группы были сравнимы по гистологии, степени дифференцировки опухоли, стадиям и осложнениям опухолевого процесса.

2.6. Статистические методы

С целью регистрации информации была создана электронная база данных. Статистическую обработку информации проводили с помощью программы IBM SPSS for Windows, version 22.0 (SPSS, Inc., Chicago, IL). Для сравнения качественных признаков использовали χ^2 -тест с поправкой Йетса на непрерывность при таблицах сопряжения 2 x 2 или точный критерий Фишера при малых выборках. Для сравнения различий критериев с нормальным распределением применяли тест Стьюдента, в других случаях – критерий Манна–Уитни. Во всех случаях использовали 95 % доверительный интервал и двусторонний p.

ГЛАВА 3. РЕЗУЛЬТАТЫ

Средняя продолжительность пребывания в стационаре в группе хирургического лечения составила 42,75 дней (OR 39,73, 95% CI 36,85 – 48,66), среднее количество дней после операции составило 21,97 дней (OR 18,47, 95% CI 16,48 – 27,46). Для пациентов, перенесших краевую и клиновидную резекции, количество койко-дней составило 43,88 дней (OR 42,04, 95% CI 33,59 – 54,18), а для пациентов после циркулярной резекции 42,31 дней (OR 38,84, 95% CI 34,79 – 49,84).

Таблица 10 — Распределение послеоперационных пациентов в зависимости от стадии распространенности опухолевого процесса после рестадирования.

Стадия	Первичная опухоль	Регионарные л/у	Отдаленные метастазы	Число больных, N
IIВ	T _{2в}	N ₁	M ₀	0
	T ₃	N ₀		3 (4,6%)
IIIА	T _{1а,1в}	N ₂	M ₀	0
	T _{2а,2в}	N ₂		1(1,5%)
	T ₃	N ₁		3 (4,6%)
	T ₃	N ₂		0
	T ₄	N ₀		29 (44,6%)
	T ₄	N ₁		15 (23%)
IIIВ	T ₄	N ₂	M ₀	7 (10,8%)
	любая Т	N ₃		3 (4,6%)
IV	любая Т	любая N	M _{1а,в}	4 (6,1%)

После получения результатов гистологического исследования мы выполнили рестадирования процесса. IIв стадия pT₃N₀ была установлена 3 пациентам (4,6%), по данным клинического стадирования было 5 пациентов (7,7%). Стадия IIIа: pT₃N₁ у 3 пациентов (4,6%) вместо 2 (3%); пациентов pT₃N₂ после операции выявлено не было, клинически стадия cT₃N₂ была у 1 пациента (1,5%); pT₄N₀ установлено у 29 пациентов (44,6%), вместо 33 (50,7%); pT₄N₁ у 15

пациентов, было у 14 (23% вместо 21,5%). Стадия Шв pT₄N₂ установлена у 7 пациентов против 5 в группе клинического стадирования (10,8% и 7,7% соответственно). Пациентов с поражением N₃ лимфатического коллектора оказалось 3 (4,6%) после рестадирования, клинически поражение лимфатических узлов порядка N₃ диагностировано не было.

Таким образом, пациенты с N₀ статусом составили в группе хирургического лечения 49,2%, N₁ – 27,7%, N₂ – 12,3% и N₃ – 4,6% (у пациентов с отдаленными метастазами статус N не учитывался). В группе ХЛТ пациенты с N₀ статусом составили 30%, N₁ – 33,3%, N₂ – 23,3% и N₃ – 13,3%

Минимальный размер опухолевого узла в удаленном препарате составил 2,0 x 1,5 см. Максимальный опухолевый узел был представлен солидным компонентом 9,0 x 12,0 см. Полнота резекции составила R0- 60 случаев (92,3%), R1-резекция у 2 больных (3,07%) и R2 - 3 пациента (4,6%). Один пациент из нерадикально прооперированных умер в ближайшем послеоперационном периоде, остальные прошли курс адъювантной лучевой терапии РОД 2 Гр, СОД в 2-х случаях составила 50 Гр, в двух других – 52 Гр. Расстояние от края резекции до проксимальной границы опухолевой инфильтрации у радикально оперированных больных составило от 0,3 до 5 см. Расстояние от края резекции до проксимальной границы опухолевой инфильтрации в диапазоне до 1,0 см было выявлено у 33 пациентов 50,7%, от 1,1 см до 2,5 у 22 пациентов 33,8%, больше 2,6 см в 10 случаях – 15,4 %.

Среднее количество удаленных лимфатических узлов составило 15,15 (OR 14,49, 95% CI 13,25-17,05), минимальное количество – 3, максимальное - 47. Среднее число пораженных лимфатических узлов – 2,69 (OR 2,2, 95% CI 1,82-3,56) максимально - 16, минимально - 0. От 0 до 5 пораженных лимфатических узлов было у 56 пациентов – 86%, от 6 до 10 – у 5 пациентов – 7,7% и более 11 у 4 больных – 6,1%.

У 8-ти пациентов (12,3%) отмечается врастание первичной опухоли в лимфатические узлы корня легкого.

Комбинированную резекцию соседних органов и анатомических структур выполнили в 21 случае (32,3%).

Таблица 11 – частота резекции соседних анатомических структур и органов.

Резецируемый орган	Количество пациентов, n	%
Перикард	15	23,07 %
Верхняя полая вена	13	20 %
Грудная стенка	2	3,07 %
Пищевод	3	4,6 %
Предсердие	3	4,6 %

Из 13 случаев резекции верхней полой вены, протезирование выполнялось только в 3 случаях, в остальных была выполнена краевая резекция с ушиванием дефекта. Чаще всего резекция соседних органов носила сочетанный характер, самой распространенной комбинацией была пневмонэктомия с резекцией перикарда и верхней полой вены, у 9 пациентов (13,8%).

Резекция 2-х органов/анатомических структур выполнена у 9 пациентов, резекция 3-х и более органов и структур выполнена у 3 пациентов. В связи с массивным врастанием в пищевод 1 пациенту выполнена одномоментная пневмонэктомия справа с циркулярной резекцией бифуркации трахеи и субтотальная резекция пищевода с пластикой широким желудочным стеблем из комбинированного доступа. Послеоперационный период осложнился несостоятельностью пищеводно-желудочного анастомоза. На 6-е сутки после операции выполнена реторакотомия, формирование эзофаго-, гастростомы. На 45-е сутки релапаротомия, подготовка толстокишечного трансплантата, реторакотомия, формирование пищеводно-толстокишечного анастомоза.

3.1. Непосредственные результаты хирургического лечения

Результаты 65-х хирургических вмешательств по поводу местно-распространенного НМРЛ, оценивали по продолжительности операции, времени

проведения ВЧ ИВЛ, объему кровопотери, времени до экстубации, длительности реанимационного и всего послеоперационного периода, частоте терапевтических и хирургических осложнений, показателю послеоперационной летальности. (Таблицы 12,13,14)

Таблица 12 – Показатели результатов хирургического лечения

	Пневмонэктомия с резекцией бифуркации трахеи (общие данные)				
	Среднее	max.	min.	OR	CI
Время операции, (мин)	167,23	300	85	164,48	156,68 - 177,77
ВЧ ИВЛ, (мин)	28,9	80	8	28,55	25,33 - 31,48
Кровопотеря, (мл)	1074	5500	100	972,39	867,14 - 1280,85
Длительность пребывания в отделении реанимации, (дней)	6,38	100	1	4,05	2,99 - 9,77
Койко-дней после операции	21,96	152	4*	18,47	16,48-27,45

*пациент умер на 4 сутки после операции.

Среднее время хирургического вмешательства составило 167 минут, минимальное время 85 мин, максимальное – 300 мин (OR 164,48, 95% CI 156,68 – 177,77). Время ВЧ ИВЛ в среднем составило 28,9 мин. Максимальное время ВЧ ИВЛ – 80 минут, минимальное – 8 минут. (OR 28,55, 95% CI 25,33 – 31,48). Средний объем кровопотери составил 1074 мл, максимальный объем составил 5500 мл, минимальный 100 мл. (OR 972,39, 95% CI 867,14 – 1280,85) Экстубация пациентов выполнялась в срок до 96 часов (n-1). Среднее время до экстубации составило 11,22 часа. 36 пациентов были экстубированы на операционном столе после окончания операции. Длительность пребывания в отделении реанимации составила 6,38 дн, максимально 100 дней, минимально 1 сутки (OR 4,05, 95% CI 2,99 – 9,77). Среднее количество койко-дней проведенных после операции

составило 21,96, максимально 152 дня (симультанная пневмонэктомия и субтотальная резекция пищевода с пластикой широким желудочным стеблем), минимально 4 (OR 18,47, 95% CI 16,48 – 27,45).

Таблица 13. — Показатели результатов хирургического лечения в группе пациентов, которым выполнена пневмонэктомия с циркулярной резекцией бифуркации трахеи

	Пневмонэктомия с циркулярной резекцией бифуркации трахеи				
	Среднее	max.	min.	OR	CI
Время операции, (мин)	168,72	300	120	164,79	156,96 – 181,95
ВЧ ИВЛ, (мин)	27,66	80	8	27,12	23,89 - 31,44
Кровопотеря, (мл)	1146,96	5500	300	1045,79	896,96-1396,95
Длительность пребывания в отделении реанимации, (дней)	7,52	100	1	4,39	2,74-12,31
Койко-дней после операции	23,17	152	8	18,79	15,81 – 30,52

В группе циркулярной резекции среднее время операции было 168,72 мин (OR 164,79, 95% CI 156,96 – 181,95). Время ВЧ ИВЛ составило 27,66 мин. Максимальное время ВЧ ИВЛ – 80 минут, минимальное – 8 минут. (OR 27,12, 95% CI 23,89 – 31,44). Средняя кровопотеря составляла 1146,96 мл. Минимально 300 мл, максимально 5500 мл. (OR 1045,79, 95% CI 896,96 – 1396,95). Длительность пребывания в отделении реанимации составила 7,52 дня, максимально 100 дней, минимально 1 сутки (OR 4,39, 95% CI 2,82 – 4,84), если исключить пациента, которому проводилась операция типа Льюиса в связи с массивным врастанием в пищевод, то средняя длительность пребывания в реанимации составляла 5,47 (OR 4,16, 95% CI 3,01 – 7,92). Среднее количество койко-дней проведенных после операции составило 23,17, максимально 152 дня

(симультанная пневмонэктомия и субтотальная резекция пищевода с пластикой широким желудочным стеблем), минимально 8 (OR 18,79, 95% CI 15,81 – 30,52).

Таблица 14.— Показатели результатов хирургического лечения в группе пациентов, которым выполнена пневмонэктомия с краевой и клиновидной резекцией бифуркации трахеи

	Пневмонэктомия с краевой и клиновидной резекцией бифуркации трахеи				
	Среднее	max.	min.	OR	CI
Время операции, (мин)	163,33	250	85	162,87	140,91 - 185,35
ВЧ ИВЛ, (мин)*	29,11	40	13	29,38	23,84 - 34,35
Кровопотеря, (мл)	930,55	3500	100	833,95	519,49-1341,52
Длительность пребывания в отделении реанимации, (дней)	3,83	10	2	3,59	2,82 – 4,84
Койко-дней после операции	18,83	56	4**	17,59	13,03 – 24,63

* в связи с особенностями выполнения данного типа оперативного вмешательства, ВЧ ИВЛ выполнялась лишь в 10 случаях.

** Пациент умер на 4 сутки после операции.

В группе больных, которым выполнялись краевые и клиновидные резекции, среднее время операции составило 163,33 мин (OR 162,87, 95% CI 140,91 – 185,35). Время ВЧ ИВЛ составило 29,11 мин. Максимальное время ВЧ ИВЛ – 40 минут, минимальное – 13 минут. (OR 39,38, 95% CI 23,84 – 34,35). Средний объем кровопотери составил 930,55 мл, максимально 3500 мл, минимально 100 мл. (OR 833,95, 95% CI 519,49 – 1341,52), $p=0,002$. Длительность пребывания в отделении реанимации составила 3,83 дня, максимально 10 дней, минимально 2 суток (OR 3,59, 95% CI 2,82 – 4,84). Среднее время пребывания в стационаре после операции

18,83 дня (OR 17,59, 95% CI 13,03 – 24,63). Анализируемые показатели, представленные в таблицах 14,15,16 существенно не различались ($p>0,05$).

Средняя продолжительность пребывания в стационаре в группе ХЛТ составила 60,52 дней (OR 58,73, 95% CI 56,85 – 67,66).

3.1.1. Интраоперационные осложнения

В группе краевых и клиновидных резекций был 1 случай интраоперационной остановки сердечной деятельности. Проводились реанимационные мероприятия, которые оказались эффективными, восстановлен самостоятельный ритм. В группе циркулярных резекций интраоперационных осложнений не отмечалось.

3.1.2. Послеоперационные осложнения

Мы разделили все осложнения на терапевтические и хирургические, поскольку такое разделение определяет в значительной степени лечебную тактику.

3.1.2.1. Терапевтические осложнения

Терапевтические осложнения развились у 18-ти (27,7%) больных из 65 хирургической группы. Из них терапевтические осложнения развились у 11 (23,4%) пациентов из группы циркулярной резекции бифуркации трахеи ($n=47$) и 7-ти (38,8%) пациентов из группы краевой и клиновидной резекции ($n=18$). Разница оказалась статистически недостоверной ($p>0,05$). В контрольной группе осложнения развились у 13-ти (43,3%) больных из 30. Спектр осложнений представлен в таблицах 15 и 16.

Таблица 15 — Структура терапевтических осложнений в основной группе (n=18)

Терапевтические осложнения	Пневмонэктомия с циркулярной резекцией бифуркации трахеи		Пневмонэктомия с клиновидной и краевой резекцией бифуркации трахеи	
	N	%	n	%
Пневмония	5	10,6%	3	16,6%
Мерцательная аритмия	3	6,4%	4	22,2%
Тромбоз глубоких вен н/конечностей	4	8,5%	2	11,1%
ОРДС	2	4,2%	-	-
Трахеобронхит	4	8,5%	1	5,5%
Всего	11	23,4%	7	38,8%

* у одного пациента могут быть более одного осложнения

Таблица 16 — Структура осложнений в контрольной группе *

	ХЛТ
Нейротоксичность	5 (16,6%)
Гастроинтестинальная токсичность	2 (6,6%)
Гематологическая токсичность	6 (20%)
Кожная токсичность	1 (3,3%)
Лучевой эзофагит	7 (23,3%)
Лучевой пневмонит	2 (6,6%)

* у одного пациента могут быть более одного осложнения

Анализ показал, что ведущее место в структуре заняли терапевтические осложнения со стороны дыхательной системы — пневмония и гнойный трахеобронхит, ОРДС.

Все случаи ОРДС относятся к периоду начала выполнения пневмонэктомий с циркулярной резекцией бифуркации трахеи. Снижение уровня ОРДС свидетельствует на наш взгляд о грамотном проведении анестезиологического пособия (после 1992 года случаев ОРДС не отмечается). В группе краевой и клиновидной резекции самым частым терапевтическим осложнением стало нарушение работы ритма сердца – мерцательная аритмия.

Все пациенты, у которых был выявлен тромбоз вен нижних конечностей, получали лечебные дозы антикоагулянтов. В одном случае ТЭЛА на фоне тромбоза глубоких вен нижних конечностей явилась причиной смерти пациента.

3.1.2.2. Хирургические осложнения

Хирургические осложнения диагностированы у 12-ти (18,5%) больных. Их спектр представлен в таблице 17. Достоверных различий в исследуемых группах по изучаемому признаку также не выявлено ($p > 0,05$).

Таблица 17 — Структура хирургических осложнений (n=11) *

Хирургические осложнения	Пневмонэктомия с циркулярной резекцией бифуркации трахеи		Пневмонэктомия с клиновидной и краевой резекцией бифуркации трахеи	
	N	%	n	%
Несостоятельность швов анастомоза	5	8,5	1	5,5
Гемотракс	3	6,4	2	11,1
Эмпиема плевры	4	8,5	1	5,5
Парез голосовых складок	3	6,4	2	11,1
Вывих сердца	1	2,1	-	-
Нагноение операционной раны	1	2,1	-	-
Сепсис	1	2,1	-	-
Всего	8	17,02	4	22,2

* у одного пациента могут быть более одного осложнения

Такое грозное осложнение, как несостоятельность швов анастомоза развилось у 5-х больных из группы циркулярной резекции и у 1 пациента после клиновидной резекции. В 5 случаях это привело к развитию эмпиемы плевры. У одного пациента после пневмонэктомии справа с циркулярной резекцией бифуркации трахеи и субтотальной резекцией пищевода с одномоментной пластикой широким желудочным стеблем развилась несостоятельность швов пищеводно-желудочного анастомоза. На 6-е сутки после операции выполнена реторакотомия, формирование эзофаго-, гастростомы. На 45-е сутки

релапаротомия, подготовка толстокишечного трансплантата, реторакотомия, формирование пищеводно-толстокишечного анастомоза. На 53 сутки отмечается несостоятельность пищеводно-толстокишечного анастомоза. Пациент умер на 152 сутки после операции от СПОН, вызванной сепсисом на фоне эмпиемы плевры.

3.1.3. Послеоперационная летальность

В послеоперационном периоде от осложнений умерло 4 (8,5%) больных из группы циркулярной резекции, и 2 (11,1%), больных из группы краевой и циркулярной резекции ($p > 0,05$). Причины летальных исходов показаны в таблице 20. Несостоятельность швов анастомоза, которая послужила причиной летального исхода у двух пациентов из группы циркулярных резекций бифуркации трахеи относится к раннему этапу внедрения подобных оперативных вмешательств, когда методика формирования анастомоза еще не была окончательно отработана до 1993 г.

Таблица 18 — Причины летальных исходов в (n=6)

Осложнения	Пневмонэктомия с циркулярной резекцией бифуркации трахеи, n=4		Пневмонэктомия с клиновидной и краевой резекцией бифуркации трахеи, n=2	
	n	%	n	%
Пневмония	1	2,1	1	5,5
Несостоятельность швов анастомоза	2	4,2	1	5,5
ТЭЛА	1	2,1	0	0

3.2. Отдаленные результаты хирургического лечения

Для корректной оценки отдаленных результатов лечения, мы исключили пациентов с отдаленными метастазами (n=4) из общего числа. Мы оценили отдаленные результаты по показателю общей выживаемости. В группе больных местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого, подверженных хирургическому лечению, 5-летняя выживаемость составила 27,8%. Медиана общей выживаемости составила 16,5 месяцев. В группе хирургического лечения 1-летняя и 3-летняя выживаемость составила 60,65% и 34,4% соответственно

(рисунок 13). В группе хирургического лечения достигнуты показатели 10-летней выживаемости 14,7%. В группе не радикальных операций R2 и у пациентов с N3 не было достигнуто 5-летней выживаемости. У пациентов с множественным поражением лимфоузлов N2 также не было зарегистрировано случаев 5-летней выживаемости.

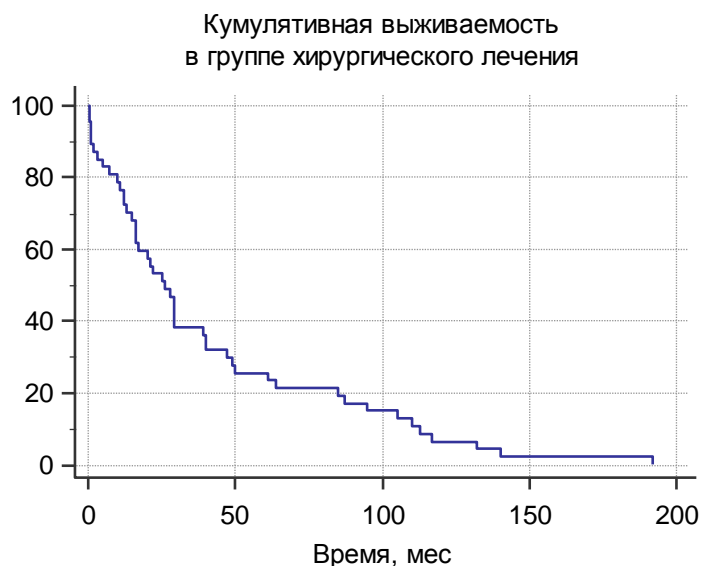


Рисунок 13. — Выживаемость больных в группе хирургического лечения

Показатель общей 1-,3-,5-летней выживаемости в группе с циркулярной резекцией составил 72,1%, 41,8% и 34,8% соответственно. Медиана общей выживаемости равна 18,2 месяцев (рис. 14).

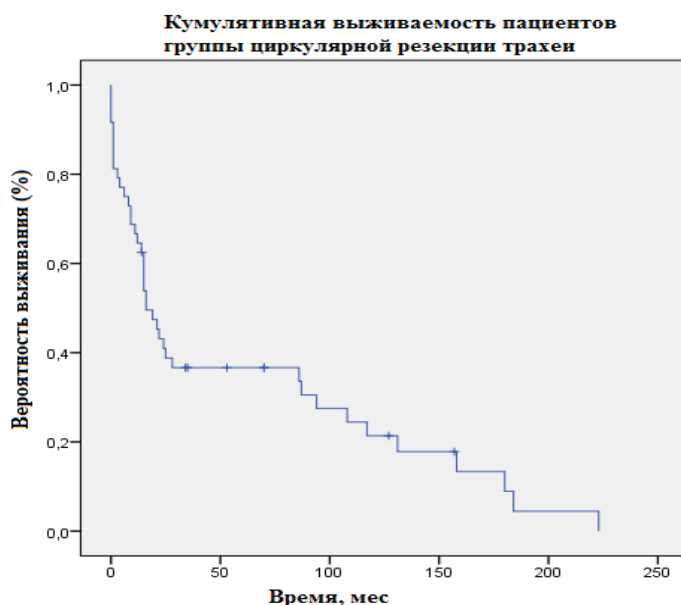


Рисунок 14. — Выживаемость больных НМРЛ после пневмонэктомии с циркулярной резекцией бифуркации трахеи.

В группе пневмонэктомии с краевой и клиновидной резекцией бифуркации трахеи показатели 1-,3-,5-летней выживаемости составили 38,8, 16,6 и 11,1%. Медиана выживаемости составила 6,8 месяцев. (рисунок 15, 16).

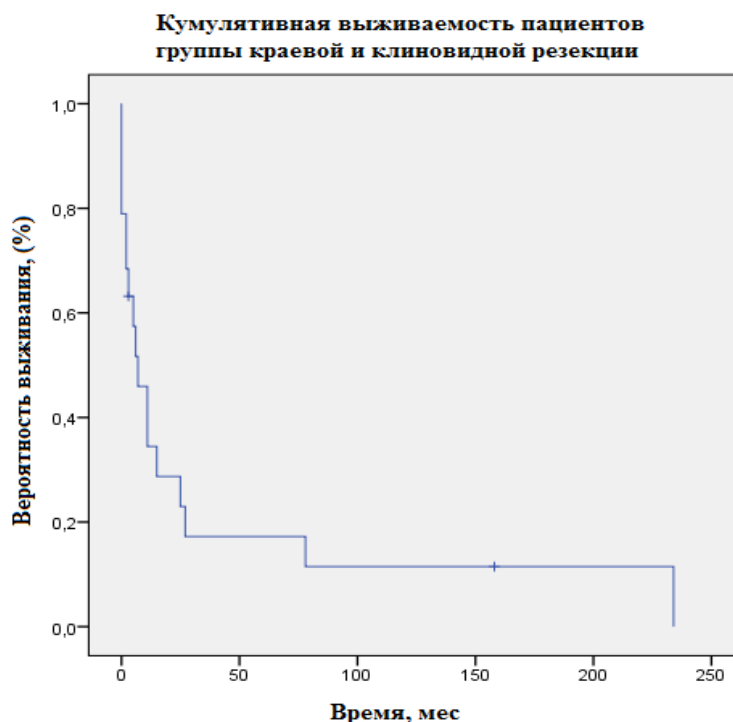


Рисунок 15. — Выживаемость больных НМРЛ после пневмонэктомии с краевой и клиновидной резекцией бифуркации трахеи.



Рисунок 16. – Сравнение выживаемости больных НМРЛ после различных вариантов резекции бифуркации трахеи.

Среди больных с N2 статусом (n-8) показатели 1-летней выживаемости достигли 50%, 2-летняя выживаемость зарегистрирована всего у 1 пациента - 12,5%. Медиана продолжительности жизни составила - 10 месяцев. Стоит отметить, что пациента, у которых было выявлено множественное поражение лимфатических узлов N2 (количество пораженных л/у составило от 6 до 17) имели более неблагоприятный прогноз, никто из них не преодолел порог выживаемости в 4 месяца. У пациентов с N3 (n-3) 1-летняя выживаемость составила 66,6%, ни один пациент не пережил порог в 16 месяцев. В группе M1 (n-4) медиана выживаемости составила 2 месяца. Максимальная продолжительность жизни 10 месяцев. В группе нерадикально оперированных больных, при резекции R2 (n-3), ни один пациент не пережил 12 месяцев. Среди пациентов, перенесших R1 резекцию (n-2) в одном случае (T4N0M0) после адьювантной лучевой терапии пациентка прожила 127 месяцев. Среди пациентов получивших неoadьювантную лекарственную терапию (n-9) показатели 1-,3-,5-летней выживаемости составили 66,6 , 33,3 и 22,2% соответственно. Минимальная продолжительность жизни составила 6 месяцев, максимальная 158 месяцев. Медиана продолжительности жизни -16 месяцев. Среди пациентов получивших адьювантную химиотерапию (n-11) показатели 1-,3-,5-летней выживаемости составили 72,7 , 45,4 и 27,2% соответственно. Минимальная продолжительность жизни составила 1 месяц, максимальная 108 месяцев. Медиана продолжительности жизни - 26 месяцев ($p < 0,05$). Среди пациентов получивших адьювантную лучевую терапию (n-12) показатели 1-,3-,5-летней выживаемости составили 58,3, 16,6 и 16,6% соответственно. Минимальная продолжительность жизни составила 2 месяца, максимальная 127 месяцев. Медиана продолжительности жизни - 13 месяцев. Среди пациентов получивших адьювантную химио-лучевую терапию (n-5) показатели 1-,3-,5-летней выживаемости составили 80, 20 и 20% соответственно. Минимальная продолжительность жизни составила 7 месяцев, максимальная 87 месяцев.

Медиана продолжительности жизни – 20 месяцев. Разница оказалась статистически недостоверной.

В контрольной группе показатели 1-, 3- и 5-летней выживаемости составили 31,6% 24,4% и 16,2% соответственно (рисунок 10).

Медиана выживаемости составила 16 месяцев. У пациентов с N0 (n-9) показатели 5-ти летней выживаемости составили 22,2%, медиана продолжительности жизни составила 13,6 месяцев. У больных с N1 статусом (n-10) показатели 5-летней выживаемости достигли 20%, медиана продолжительности жизни составила - 10 месяцев. У пациентов с N2 (n-7) 5-летняя выживаемость составила 14,2%, медиана продолжительности жизни составила – 10,3 месяцев. У пациентов с N3 (n-4) порога 5-летней выживаемости не достиг ни один пациент, медиана продолжительности жизни составила – 6,3 месяцев. Максимальная продолжительность жизни достигала 36 месяцев (n-1).

Как видно на рисунке 17. Группа хирургического лечения имела более благоприятный прогноз. Разница оказалась статистически значимой.



Рисунок 17. — Сравнение показателей выживаемости в зависимости от вариантов лечения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Выполнение пневмонэктомии с циркулярной резекцией бифуркации трахеи, несмотря на всю сложность хирургического исполнения и большую травматичность, не увеличивает время операции в сравнении с выполнением меньшего объема – краевой и клиновидной резекции, 168,72 мин. против 163,33 мин. Техника выполнения краевой и клиновидной резекции бифуркации трахеи не всегда предусматривает проведение ВЧ ИВЛ. При выполнении данного вида вентиляции легких, среднее время ВЧ ИВЛ превышало время подобной вентиляции при циркулярных резекциях бифуркации трахеи - 29,11 мин. и 27,66 мин. соответственно. Однако, выполнение пневмонэктомии с циркулярной резекцией бифуркации трахеи в сравнении с клиновидной и краевой резекцией увеличивает средний объем кровопотери с 930,55 мл до 1146,96 мл, увеличивает длительность пребывания в отделении реанимации с 3,83 до 5,47 дней и повышает среднее количество койко-дней проведенных после операции с 18,83 до 23,17 дней.

У больных, которым была выполнена циркулярная резекция бифуркации трахеи, отмечалась меньшая частота терапевтических (23,4% против 38,8%), и хирургических осложнений (17% против 22,2%) по сравнению с больными группы краевой и клиновидной резекции. Частота послеоперационных осложнений в нашем исследовании составила 36,9% (у 24 из 65 больных), это немного больше, чем показывали в своих работах Порханов В.А. (2002 г.) (35,5%), Kazumichi (2004 г.) (28,3%), Харченко В.П. (2005 г.) (34,1%), G. Roviato (2006 г.) (25%), Rea (2008 г.) (27%), Левченко Е.В. (2016 г.) (31,7%) и Macchiarini (2006 г.) (16%). Однако в работах Mitchell с соавт. (2001 г.), J. Regnard(2005 г.), MarcdePerrot (2005 г.), Yildizeli (2008 г.), F. Eichhorn (2013 г.) частота осложнений оказалась выше, чем в нашей работе – от 41 до 50,8%. Анализируя частоту осложнений, мы выявили, что количество осложнений (хирургических) было значительно больше в период внедрения хирургических вмешательств затрагивающих бифуркацию трахеи в рутинную практику. После 1993 года, когда

была отработана и запатентована техника выполнения трахео-бронхиального анастомоза по методике М.И. Давыдова, частота послеоперационных осложнений стала меньше. (61,5% до 1993 года и 30,7% после). Послеоперационная летальность в нашем исследовании оказалась на уровне 9,2 % (у больных перенесших циркулярную резекцию кия трахеи 8,5% вместо 11,1% у больных после краевой и клиновидной резекции). В работах наших коллег J. Regnard (2005 г.), Kazumichi (2004 г.), MarcdePerrot (2005 г.), Харченко В.П. (2005 г.), G. Roviago (2006 г.), Yildizeli (2008 г.), Rea (2008 г.), F. Eichhorn (2013 г.), Macchiarini (2006 г.) послеоперационная летальность была немного ниже и составляла от 2 до 8,5%. Но в работах Mitchell(2001 г.), Порханова В.А. (2002 г.), Т. Rice (2002 г.), F. Dettterbeck (2003 г.) и Левченко Е.В. (2016 г.) превышала порог в 10% и достигала 20% (Mitchelletal.). Ведущей причиной летальности была несостоятельность швов анастомоза (50% всех летальных случаев). По данным мировой литературы данное осложнение встречается в 1,9-17,7% случаев [225, 233]. В нашем исследовании, данное осложнение диагностировано у 6 пациентов, что составило 9,2%, в группе циркулярных резекций 5 пациентов – 8,5% и 1 пациент в группе краевых и клиновидных резекций – 5,5%. Низкую частоту подобных осложнений у пациентов с краевой и клиновидной резекцией можно объяснить простотой техники восстановления целостности воздухоносных путей. Мы также отметили снижение частоты несостоятельности трахеобронхиальных анастомозов после выполнения пневмонэктомии с циркулярной резекцией после 1993 года, когда методика исполнения была отработана (11,8% до 1993 года и 6,6% после).

При сравнении непосредственных результатов лечения больных, в зависимости от типа выполненной резекции карины, нами установлено, что у пациентов, которым выполнена пневмонэктомия с циркулярной резекцией бифуркации трахеи отмечалась более низкая частота осложнений и летальности при одинаковых показателях времени операции и времени ВЧ ИВЛ. Увеличение объема кровопотери и более длительное пребывание в отделении реанимации у пациентов группы циркулярной резекции можно объяснить большим объемом и

травматичностью операции, однако прогресс в хирургической технике и обеспечении анестезиологического пособия позволяют нивелировать данную разницу, что видно при анализе более поздних оперативных вмешательств (после 1998 года, когда средний объем кровопотери стал составлять не более 900 мл и среднее пребывание в стационаре после выполнения пневмонэктомии с циркулярной резекцией бифуркации трахеи снизилось на 5 койко-дней и составило 18,82 дня). Резекция смежных органов и/или анатомических структур не влияла на количество послеоперационных осложнений, однако радикальность выполненного хирургического вмешательства определяет прогноз этих пациентов, в связи с чем, врастание в соседние органы (перикард, верхняя полая вена, пищевод, предсердие, грудная стенка) не должно являться противопоказаниями для хирургического вмешательства, что также подтверждается результатами работ наших коллег (Christina L 2018г, Жарков В.В. 2016 г и т.д). Частота осложнений со стороны дыхательной системы возрастала у группы пациентов с низким уровнем ОФВ1. При снижении ОФВ1 <50% частота осложнений возрастала в 3 раза, смертность в этой группе пациентов выше, чем у пациентов с нормальными показателями ОФВ1 в 2 раза. В связи с чем, мы считаем, что показатель ОФВ1 может быть использован в качестве предиктора осложнений после операции.

Мы считаем, что всем пациентам, которым выполняется операция, необходима интраоперационная оценка краев резекции, при выявлении опухолевых клеток в крае резекции необходимо выполнение ререзекции, если осуществление ререзекции не представляется возможным (большой диастаз) необходимо проведение адьювантной лучевой терапии.

Поражение лимфатических узлов средостения, наряду с радикальностью выполненной операцией, в нашем исследовании, явились главными факторами прогноза – при отсутствии поражения лимфатических узлов пациенты, перенесшие хирургическое вмешательство, имели более благоприятный прогноз, показатели 5-летней выживаемости достигли 37,5% у пациентов с N₀ и 27,7% у

пациентов с N_1 на весь круг. Эти данные соотносятся с данными ведущих мировых клиник [26-32, 34-38, 83,85,225,231]. Оценивая этот показатель в подгруппах, в зависимости от выполненной операции, мы обнаружили, что в группе пациентов N_0 , которым была выполнена пневмонэктомия с циркулярной резекцией бифуркации трахеи показатель 5-летней выживаемости составил 44% и всего 28,5% у пациентов, которым выполнялась краевая или клиновидная резекция. Показатель 5-летней выживаемости в группе пациентов N_1 составил 37,5% и 20 % соответственно.

Сравнение группы хорошего прогноза с группой ХЛТ

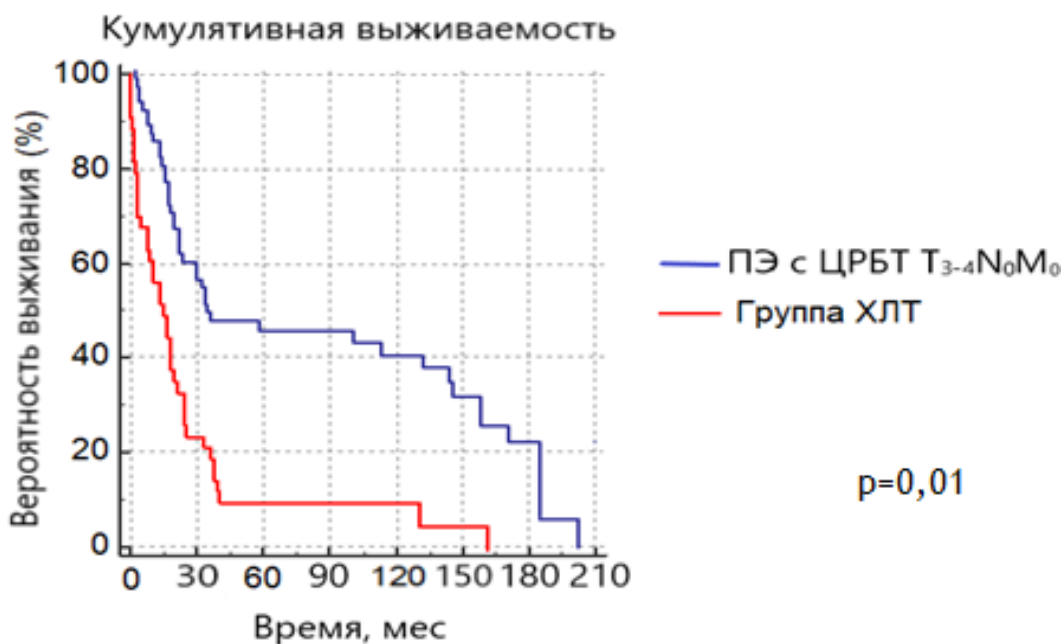


Рисунок 18 — Сравнение показателей отдаленной выживаемости группы пневмонэктомии с циркулярной резекцией бифуркации трахеи без поражения лимфатических узлов средостения с группой химио-лучевой терапии.

Таким образом, выполнение краевой и клиновидной резекции карины должно быть ограничено в онкологической практике в связи с неудовлетворительными показателями выживаемости. В качестве операции выбора для пациентов, у которых опухолевая инфильтрация распространяется на киль трахеи, мы считаем пневмонэктомию с циркулярной резекцией бифуркации

трахеи, которая обеспечивает лучшие отдаленные результаты лечения при отсутствии поражения лимфатических узлов средостения, либо при поражении лимфатических узлов порядка N_1 ($p < 0,05$). При поражении лимфатических узлов порядка N_2 проведение одновременной химио-лучевой терапии показывает схожие результаты и может рассматриваться как альтернативная терапия.

ВЫВОДЫ

1. Пневмонэктомия с резекцией бифуркации трахеи у больных местно-распространенным НМРЛ оправдана для пациентов с отсутствием поражения лимфатических узлов средостения. Пациентам с множественным поражением N2 либо поражением лимфатических узлов порядка N3 может быть выполнена альтернативная самостоятельная химио-лучевая терапия.

2. Частота терапевтических осложнений составила 27,7%, хирургических 18,5%. Послеоперационная летальность составила 9,2%.

3. Показатели 1,3,5-летней выживаемости составили 56,92%, 31,7% и 26,1%. Медиана общей выживаемости составила 14,5 месяцев.

4. Показатель общей 1-,3-,5-летней выживаемости в группе с циркулярной резекцией составил 66,3%, 37,9% и 31,9% соответственно. Медиана общей выживаемости равна 17 месяцев. В группе пневмонэктомии с краевой и клиновидной резекцией бифуркации трахеи показатели 1-,3-,5-летней выживаемости составили 38,8, 16,6 и 11,1% соответственно. Медиана выживаемости составила 6,8 месяцев. Показатели частоты осложнений в обеих подгруппах статистически не отличались.

5. В группе хирургического лечения частота осложнений составила 46,1%. В группе ХЛТ осложнения развились у 13-ти (43,3%) больных. Показатели 1-, 3-, 5-летней выживаемости в группе хирургического лечения составили 56,92%, 31,7% и 26,1%. В группе пациентов, которым проводилась радикальная ХЛТ показатели 1-, 3-, 5-летней выживаемости составили 31,6% 24,4% и 16,2%.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

В качестве практической рекомендации, мы хотим предложить лечение пациентов местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого (при опухолевом поражении бифуркации трахеи) по следующей схеме (рис. 19):

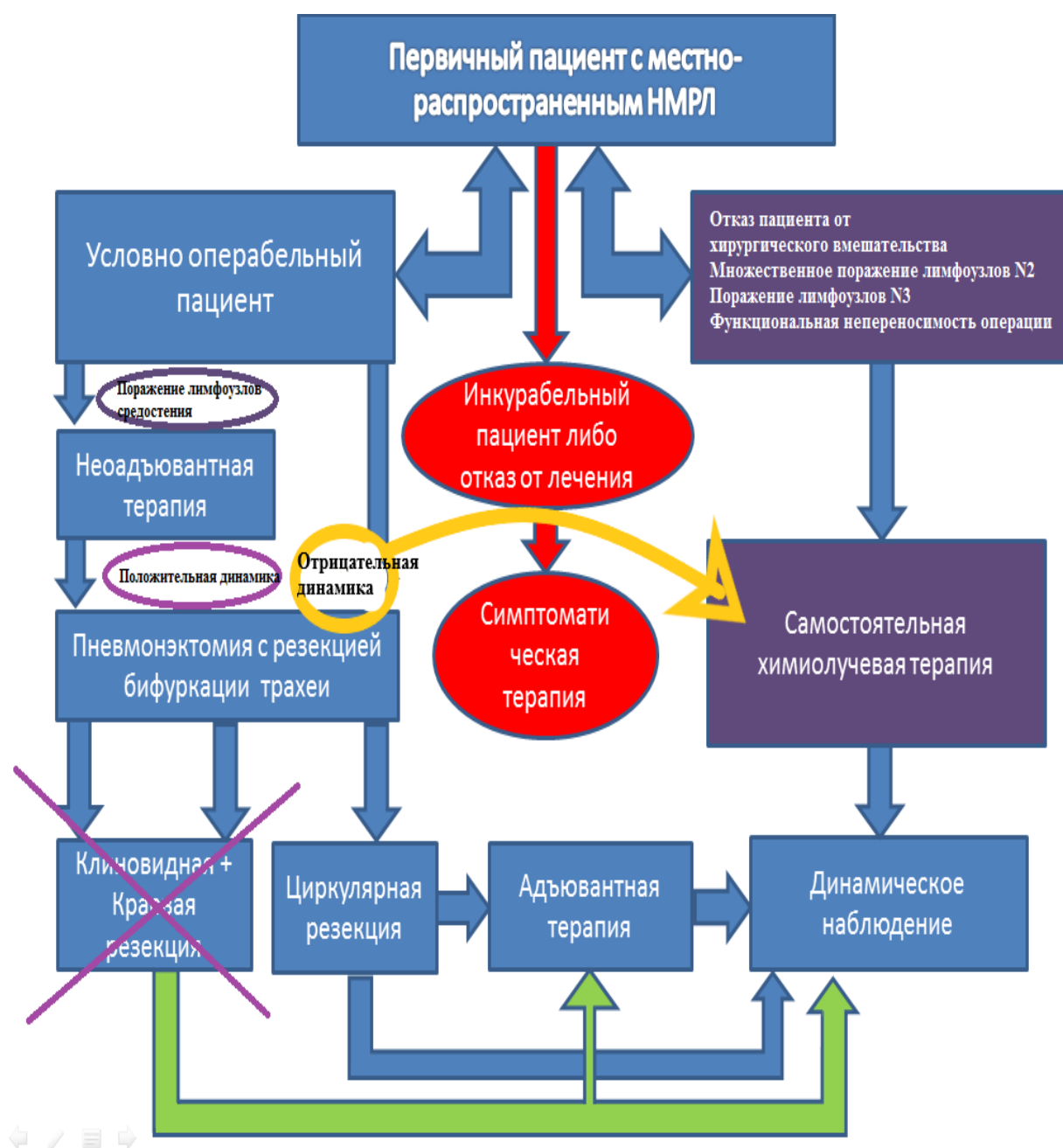


Рисунок 19 – Схема лечения первичного пациента с местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого.

Пациент с местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого условно может быть определен в три группы в зависимости от распространенности опухоли (уровень поражения лимфатических узлов, наличие отдаленных метастазов) и функционального состояния (как возможный предиктор переносимости операции, кроме оценки по шкале ECOG и ASA мы рекомендуем определять ОФВ1 до операции). При функциональной непереносимости либо отказе пациентов от специализированного лечения должна проводиться симптоматическая терапия. При отказе пациента от хирургического лечения, при поражении лимфатических узлов уровня N3 или функциональной непереносимости операции пациентам должна быть проведена самостоятельная химиолучевая терапия, которая обеспечивает хорошие показатели 5-летней выживаемости. У больных немелкоклеточным раком легкого с опухолевым поражением бифуркации трахеи, при интактных лимфатических узлах средостения, либо поражении лимфатических узлов уровня N1, может быть проведена операция на первом этапе. В случае поражения лимфатических узлов порядка N2, учитывая данные международных исследований, мы считаем необходимым проведение неоадьювантной химиотерапии, в случае отсутствия прогрессирования (критерии RECIST 1.1) больным также может быть проведена пневмонэктомия с циркулярной резекцией бифуркации трахеи. Пневмонэктомия с клиновидной или краевой резекцией кия трахеи показала неудовлетворительные отдаленные результаты лечения и по нашему мнению не может быть рекомендована для выполнения онкологическим пациентам. Все пациенты, после проведенного специализированного противоопухолевого лечения, подвержены дальнейшему динамическому наблюдению.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ЛТ - лучевая терапия

ХЛТ - химиолучевая терапия

ЦРБТ - циркулярная резекция бифуркации трахеи

БТ - бифуркация трахеи

РОД - разовая очаговая доза

СОД - суммарная очаговая доза

ПЭ - пневмонэктомия

КТ - компьютерная томография

МРТ - магнитно-резонансная томография

ПЭТ - позитронно-эмиссионная томография

ФБС - фибробронхоскопия

НМРЛ - немелкоклеточный рак легкого

РЛ - рак лёгкого

ИТ - индукционная терапия

ХТ - химиотерапия

ССЗ - сердечно-сосудистые заболевания

ДН - дыхательная недостаточность

ТЭЛА - тромбоэмболия легочной артерии

ОРДС - острый респираторный дистресс синдром

СПОН - синдром полиорганной недостаточности

ВЧ ИВЛ - высокочастотная искусственная вентиляция легких

ИБС – ишемическая болезнь сердца

ЖКБ – желчекаменная болезнь

ASA- Американское Общество Анестезиологов

ESOG - Восточная Кооперативная Группа Исследования Рака

FEV1 (ОФВ1) – объем форсированного выдоха за 1 секунду

ММКА - мультимодальная комбинированная анестезия

5 ФУ – 5 Фторурацил

ОРИТ – отделение реанимации и интенсивной терапии

УЗИ – ультразвуковое исследование

ЭКГ – электрокардиограмма

ЭхоКГ – эхокардиография

ATS - American Thoracic Society (Американское Торакального Общества) ERS -

European Respiratory Society (Европейское Респираторное Общество) UICC -

Union Internationale Contre le Cancer (Международный Противораковый союз)

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Авилова, О.М. Резекция и пластика бронхов и медиастинальной трахеи: дис. ...д-ра мед. наук: 14.00.14 /Авилова Ольга Матвеевна. – Киев, 1971. – 601 с.
2. Барчук, А.С. Стандарты лечения немелкоклеточного рака легкого / А.С. Барчук // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. – 2003. – Т. 14, N1. – С. 3-7.
3. Берлавлетов, С. Причины смерти радикально оперированных больных раком легкого / С. Берлавлетов // Вопр. Онкологии, 1978. – Т. 24, № 2. – С. 88-92.
4. Бойко, А.В. Лучевая терапия немелкоклеточного рака легкого / А.В. Бойко, А.В. Черниченко, И.А. Мещерякова и др. // Практик. онкол. – 2000. – N 3. – С. 24-28.
5. Бычков, М.Б. Химиотерапия распространённого немелкоклеточного рака лёгкого / М.Б. Бычков // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2003. – Т. 14, № 1. – С. 8-12.
6. Волков, С.М. Оценка эффективности и пути совершенствования хирургии немелкоклеточного рака легкого: дис. ... д-ра мед. наук: 14.00.14 / Волков Сергей Михайлович. – М., 2005. – 365 с.
7. Давыдов, М.И. Опыт лечения немелкоклеточного рака легкого / М.И. Давыдов, А.И. Пирогов, В.И. Плотников и др. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 1991. – Т. 2, № 3. – С. 39-44.
8. Давыдов, М.И. Рак лёгкого / М.И. Давыдов, Б.Е. Полоцкий. – М.: Медицина, 1994. – 160 с.
9. Давыдов, М.И. Резекция бифуркации трахеи при немелкоклеточном раке легкого / М.И. Давыдов, Б.Е. Полоцкий, С.С. Герасимов // Материалы 3-й международной конференции по торакальной хирургии. – М., 2005. – С. 42-43.

10. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Вестник РОНЦ им. Н.Н.Блохина РАМН. – 2010. – Т. 21, № 2. – Прил.1. – 160 с.
11. Джафаров, Ч.М. Способ соединения трахеи с бронхом / Ч.М. Джафаров // Грудная хирургия. – 1986. – № 4. – С. 64-66.
12. Данные противоракового общества России [Электронный ресурс]. – Режим доступа: http://www.pror.ru/screening_lung.shtml.
13. Жарков, В.В. Результаты хирургического лечения пациентов с местно-распространенным (pT4) немелкоклеточным раком легкого / В.В. Жарков, С.А. Еськов, В.В. Ерохов // Новости хирургии. – 2016. – Т. 24, № 4. – С. 385-393. doi:10.18484/2305-0047.2016.4.385.
14. Каприн, А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2017. – С. 4-5, 131-132.
15. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2018. – 250 с.
16. Кичигина, О.С. Влияние методики формирования шва в зоне трахеотрахеального анастомоза на морфологическую картину / О.С. Кичигина, М.А. Затолокина, Е.С. Мишина, А.И. Никулин // Современные проблемы науки и образования. – 2017. – № 6. <http://science-education.ru/ru/article/view?id=27252>(дата обращения: 22.02.2019).
17. Колесник, А.П. Хирургическое лечение рака легкого / А.П. Колесник // Украинский журнал хирургии. – 2012. – Т. 3, № 18. – С. 99-106.
18. Красникова, Е.В. Комбинированное и хирургическое лечение рака легкого с применением Лоб-, билобэктомии с резекцией бифуркации трахеи: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.00.19, 14.00.14 / Красникова Елена Вадимовна. – М., 2002. – 24 с.

19. Кузьмин, И.В. Лучевой пневмонит и пневмофиброз после комбинированного органосохраняющего лечения больных раком легкого / И.В. Кузьмин, В.П. Харченко, Л.А. Гуревич и др. // Рос. онкол. журн. – 1998. – № 4. – С. 43-48.

20. Куницын, А.Г. Опыт применения лобэктомии с резекцией и пластикой бронхов при раке легкого / А.Г. Куницын // Клиническая хирургия. – 1971. – № 8. – С. 19-22.

21. Левченко, Н.Е. Совершенствование бронхопластических вмешательств в хирургии злокачественных новообразований легкого: автореф. дис. ... канд. мед. наук: 14.01.12 / Левченко Никита Евгеньевич. – СПб, 2016. – 26 с.

22. Левченко, Е.В. Хирургические вмешательства с циркулярной резекцией бифуркации трахеи при лечении больных со злокачественными новообразованиями бронхов / Е.В. Левченко, С.М. Ергян, В.А. Шутов, А.С. Барчук // Хирургия 1. – 2016, Выпуск 2. – С. 16-22. doi: 10.17116/hirurgia20161216-22.

23. Мерабишвили, В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге / В.М. Мерабишвили. – СПб.: ООО «ИПК БИОНТ», 2007. – 422 с.

24. Минайло, И.И. Постлучевые (посттерапевтические) пульмониты: новые подходы к комплексному лечению / И.И. Минайло, Н.А. Артемова, Р.М. Смолякова и др. // Вестн. фонда фундаментальных исследований. – Минск, 2006. – № 1(35). – С. 59-69.

25. Паршин, В.Д. Шов после циркулярной резекции трахеи / В.Д. Паршин, А.А. Волков, В.В. Паршин, Г.А. Вишневская // Хирургия. Журнал имени Н.И. Пирогова. – 2011. – № 12. – С. 4-10.

26. Перельман, М.И. Резекция бифуркации трахеи / М.И. Перельман, Н.С. Королева // XXIX Всесоюзный съезд хирургов (тезисы докладов). – Киев, 1974. – С. 113-114.

27. Петровский, Б.В. Трахео-бронхиальная хирургия / Б.В. Петровский, М.И. Перельман, Н.С. Королева. – М.: Медицина, 1987. – 294 с.
28. Полоцкий, Б.Е. Хирургическое лечение больных немелкоклеточным раком легкого III стадии / Б.Е. Полоцкий, М.И. Давыдов, И.С. Стилиди и др. // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2004. – Т. 15, № 4. – С. 33-43.
29. Полоцкий, Б.Е. Рекомендации по ранней диагностике рака легкого [электронный ресурс] / Б.Е. Полоцкий. – М., 2014. – 34 с. – Режим доступа: <http://www.russianradiology.ru/jour/manager/files/113-248-1-SM.pdf>.
30. Порханов, В.А. Циркулярная бифуркация трахеи при различной лёгочной патологии / В.А. Порханов, И.С. Поляков, А.П. Сельващук, В.Б. Конаненко // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 2007. – № 3. – С. 58-66.
31. Сачек, М.Г. Изолированная резекция бифуркации трахеи / М.Г. Сачек, В.П. Харченко, В.В. Аничкин. – Минск: Навука і тэхніка, 1992. – 302 с.
32. Северов, В.С. Пластические операции на крупных бронхах в эксперименте и клинике: автореф. дис. ...-ра мед. наук: 14.00.14 / Северов Виктор Сергеевич. – М., 1963. – 16 с.
33. Способ трахеального анастомоза по М. И. Давыдову: пат. 2066978 Рос. Федерация: МПК А16В17/00 / М.И. Давыдов. – № 93029425/14; заявл. 10.06.1993; опубл. 27.09.1996.
34. Способ трахеобронхиального анастомоза после расширенно-комбинированной пневмонэктомии справа с циркулярной резекцией бифуркации трахеи: пат. 2237445 Рос. Федерация: МПК А16В17/24 / Е.В. Левченко, В.А. Шутов, А.А. Тришин. – заявл. 18.11.2002; опубл. 10.10.2004.
35. Трахтенберг, А.Х. Рак легкого / А.Х. Трахтенберг, К.И. Колбанов // Атмосфера. Пульмонология и аллергология. – 2008. – № 4 (31). – С. 3-9.
36. Федеральная служба государственной статистики Российской Федерации. Ссылка на сайт: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/.

37. Харченко, В.П. Реконструктивные операции в лечении опухолей легких / В.П. Харченко, В.Д. Чхиквадзе, А.А. Гваришвили // Материалы 3-й Московской международной конференции по торакальной хирургии. – М., 2005. – С. 126-129.
38. Харченко, В.П. Лоб-, билобэктомия с резекцией бифуркации трахеи в хирургическом и комбинированном лечении рака легкого (медицинская технология) / В.П. Харченко, В.Д. Чхиквадзе, Г.А. Паньшин и др. – М., 2008. – 21 с.
39. Черниченко, А.В. Лучевая терапия больных немелкоклеточным раком легкого с радиомодификацией противоопухолевыми препаратами / А.В. Черниченко, А.В. Бойко, Е.В. Кузнецов, А.В. Филимонов // Росс. онкол. журнал. – 2004. – N 1. – С. 4-7.
40. Abbey-Smith, R. Resection of proximal left main bronchus cancer / R. Abbey-Smith, B.K. Nigan // Thorax. – 1979. – Vol. 34, N 5. – P. 616-620.
41. Abbott, O.A. Experiences with the surgical resection of the human carina, tracheal wall and contralateral bronchial wall in cases of right total pneumonectomy / O.A. Abbott // J. Thorac. Surg. – 1950. – Vol. 19, N 6. – P. 906-922.
42. Aberle, D.R. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening / D.R. Aberle, A.M. Adams, C.D. Berg et al. // N. Engl. J. Med. – 2011. – Vol. 365. – P. 395-409.
43. Albain, K.S. Phase III comparison of concurrent chemotherapy plus radiotherapy (CT/RT) and CT/RT followed by surgical resection for stage IIIA (pN2) non-small cell lung cancer (NSCLC): Initial results from intergroup trial 0139 (RTOG 93-09) / Albain KS, Scott CB, Rusch VR, et al. // Proc. Am. Soc. Clin. Oncol. – 2003. – Vol. 22. – P. 621. – Abstr. 2497.
44. Albain, K.S. Radiotherapy plus chemotherapy with or without surgical resection for stage III non-small-cell lung cancer: a phase III randomised controlled trial / K.S. Albain, R.S. Swann, V.W. Rusch et al. // Lancet. – 2009. – Vol. 374. – P. 379-386.

45. Ali, M.K. Predicting loss of pulmonary function after pulmonary resection for bronchogenic carcinoma / M.K. Ali, C.F. Mountain, M.S. Ewer et al. // *Chest*. – 1980. – Vol. 77. – P. 337-342.
46. Ardizzoni, A. CISCA (cisplatin vs. carboplatin) metaanalysis: An individual patient data meta-analysis comparing cisplatin versus carboplatin-based chemotherapy in first-line treatment of advanced non-small cell lung cancer (NSCLC) / A. Ardizzoni, M. Tiseo, L. Boni et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 366s.
47. [Aupérin, A.](#) Meta-analysis of concomitant versus sequential radiochemotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer / A [Aupérin](#), C. [Le Péchoux](#), E. Rolland et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28, N 13. – P. 2181-2190.
48. Barclay, R.S. Tracheal reconstruction without the use of grafts / R.S. Barclay, N. McSwan, T.M. Welsh // *Thorax*. – 1957. – Vol. 12, N 3. – P. 177-180.
49. Begnaud, A. Lung cancer screening with low-dose CT: implementation amid changing public policy at one health care system / A. Begnaud, T. Hall, T. Allen // *Am. Soc. Clin. Oncol. Educ. Book*. – 2016. – Vol. 35. – P. 468-475.
50. Belani, C.P. Combined chemoradiotherapy regimens of paclitaxel and carboplatin for locally advanced non-small-cell lung cancer: a randomized phase II locally advanced multi-modality protocol / C.P. Belani, H. Choy, P. Bonomi et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2005. – Vol. 23. – P. 5883-5891.
51. Bergman, B. The EORTC QLQ-LC13: A modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials / B. Bergman, N.K. Aaronson, S. Ahmedzai et al. // *Eur. J. Cancer*. – 1994. – Vol. 30A, N 5. – P. 635-642.
52. Berry, M.F. Sleeve Lobectomy for Non-Small Cell Lung Cancer With N1 Nodal Disease Does Not Compromise Survival / M.F. Berry, M. Worni, X. Wang et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2014. – Vol. 97. – P. 230-235.
53. Besse, B. Developments in the treatment of early NSCLC: when to use chemotherapy / B. Besse, T. Le Chevalier // *Ann. Oncol.* – 2012. – Vol. 23, N 10. – P. 52-59.

54. Billiet, C. Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: a meta-analysis / C. Billiet, H. Decaluwe, S. Peeters et al. // *Radiother. Oncol.* – 2014. – Vol. 110, N 1. – P. 3-8. doi: 10.1016/j.radonc.2013.08.011.
55. Bjork, V.O. Left-sided bronchotracheal anastomosis / V.O. Bjork // *J. Thorac. Surg.* – 1955. – Vol. 30, N 4. – P. 492-498.
56. Bjork, V.O. Reconstruction of the trachea and its bifurcation (an experimental study / V.O. Bjork, L.E. Rodriguez // *J. Thorac. Surg.* – 1958. – Vol. 35, N 5. – P. 596-603.
57. Bjork, V.O. Bronchotracheal anastomosis. A follow-up of 9 cases on the left side and 7 on the right / V.O. Bjork // *J. Thorac. Surg.* – 1959. – Vol. 37, N 6. – P. 800-809.
58. Blasberg, J.D. Surgical Considerations in Tracheal and Carinal Resection / J.D. Blasberg, C.D. Wright // *Semin. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* – 2012. – Vol. 16, N 4. – P. 190-195. [doi:10.1177/1089253212450342](https://doi.org/10.1177/1089253212450342).
59. Bolliger, C.T. Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates / C.T. Bolliger, P. Jordan, M. Soler et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 1995. – Vol. 151. – P. 1472-1480.
60. Bott, M.J. Role for Surgical Resection in the Multidisciplinary Treatment of Stage IIIB Non-Small Cell Lung Cancer / M.J. Bott, A.P. Patel, T.D. Crabtree et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2015. – Vol. 99, N 6. – P. 1921-1928. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.02.033. Epub 2015 Apr 23.
61. Bradley, J.D. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617) / J.D. Bradley, R. Paulus, R. Komaki // *Lancet Oncol.* – 2015. – Vol. 16, N 2. – P. 187-199. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71207-0.

62. Brunelli, A. Predictors of early morbidity after major lung resection in patients with and without airflow limitation / A. Brunelli, M. Al Refai, M. Monteverde et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2002. – Vol. 74. – P. 999-1003.
63. Brunelli, A. ERS/ESTS clinical guidelines on fitness for radical therapy in lung cancer patients (surgery and chemo-radiotherapy. European Respiratory Society and European Society of Thoracic Surgeons joint task force on fitness for radical therapy / A. Brunelli, A. Charloux, C.T. Bolliger et al. // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 34, N 1. – P. 17-41. doi: 10.1183/09031936.00184308.
64. BTS guidelines: guidelines on the selection of patients with lung cancer for surgery // *Thorax.* – 2001. – Vol. 56, N 2. – P. 89-108.
65. Cahan, W.G. Radical lobectomy / W.G. Cahan // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1960. – Vol. 39. – P. 555-572.
66. Chargari, C. Controversies and challenges regarding the impact of radiation therapy on survival / C. Chargari, J.C. Soria, E. Deutsch // *Ann. Oncol.* – 2012. – Vol. 24, N 1. – P. 38-46. doi: 10.1093/annonc/mds217.
67. Chen, Z. Long-term results of a randomized controlled trial evaluating preoperative chemotherapy in resectable non-small cell lung cancer / Z. Chen, Q. Luo, H. Jian et al. // *Onco. Targets. Therapy.* – 2013. – Vol. 6. – P. 645-650.
68. Colice, G.L. Physiologic evaluation of the patient with lung cancer being considered for resectional surgery: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition) / G.L. Colice, S. Shafazand, J.P. Griffin et al. // *Chest.* – 2007. – Vol. 132, Suppl. 3. – P. 161-177.
69. Cordiner, A. Prediction of postoperative pulmonary function following thoracic surgery for bronchial carcinoma / A. Cordiner, F. De Carlo, R. De Gennaro et al. // *Angiology.* – 1991. – Vol. 42. – P. 985-989.
70. Corso, C.D. Re-evaluation of the role of post-operative radiotherapy and the impact of radiation dose for non-small cell lung cancer using the National Cancer Database / C.D. Corso, C.E. Rutter, L.D. Wilson et al. // *J. Thorac. Oncol.* – 2015. – Vol. 10, N 1. – P. 148-155. doi: 10.1097/JTO.0000000000000406.

71. Curran, W.J. Jr. Sequential vs concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 94 / W.J. Curran Jr., R. Paulus, C.J. Langer // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2011. – Vol. 103, N 19. – P.1452-1460. doi: 10.1093/jnci/djr325.
72. Dales, R.E. Computed tomography to stage lung cancers: approaching a controversy using meta-analysis / R.E. Dales, R.M. Stark, S. Raman // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1990. – Vol. 141. – P. 1096-1101.
73. Darling, G.E. Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial / G.E. Darling, M.S. Allen, P.A. Decker et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2011. – Vol. 141. – P. 662-670.
74. Dartevelle, P.G. Tracheal sleeve pneumonectomy for bronchogenic carcinoma: report of 55cases / P.G. Dartevelle, J. Khalife, A. Chapelier et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 1988. – Vol. 46, N 1. – P. 68-72.
75. Dartevelle, P.G. Extended surgery for T4 lung cancer: a 30 years' experience / P.G. Dartevelle, D. Mitilian, E. Fadel. // *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2017. – Vol. 65, N 6. – P. 321-328. doi:10.1007/s11748-017-0752-6.
76. Davies, A.M. Phase II study of consolidation paclitaxel after concurrent chemoradiation in poor-risk stage III non-small-cell lung cancer: SWOG S9712 / A.M. Davies, K. Chansky, D.H. Lau et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24, N 33. – P. 5242-5246.
77. Dela Cruz, C.S. Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention / C.S. Dela Cruz, L.T. Tanoue, R.A. Matthay // *Clin. Chest. Med.* – 2011. – Vol. 32, N4. – P. 605-644. doi: 10.1016/j.ccm.2011.09.001.
78. Demmy, T.L. Troubleshooting video-assisted thoracic surgery lobectomy / T.L. Demmy, T.A. James, S.J. Swanson // *Ann. Thorac. Surg.* – 2005. – Vol. 79. – P. 1744-1753.

79. De Perrot, M. Long-term results after carinal resection for carcinoma: does the benefit warrant the risk? / M. de Perrot, E. Fadel, O. Mercier et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2006. – Vol. 131, N 1. – P. 81-89.
80. Depierre, A. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer / A. Depierre, B. Milleron, D. Moro-Sibilot et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 247-253.
81. De Ruyscher, D. Eligibility for concurrent chemotherapy and radiotherapy of locally advanced lung cancer patients: a prospective, population-based study / D. De Ruyscher, A. Botterweck, M. Dirx // *Ann.Oncol.* – 2009. – Vol. 20, N 1. – P. 98-102. doi: 10.1093/annonc/mdn559.
82. De Ruyscher, D. European Organization for Research and Treatment of Cancer recommendations for planning and delivery of high-dose, high-precision radiotherapy for lung cancer / D. De Ruyscher, C. Faivre-Finn, U. Nestle et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 5301-5310.
83. Deslauriers, J. Sleeve pneumonectomy for bronchogenic carcinoma / J. Deslauriers, M. Beaulieu, A. Bénazéra, A. McClish // *Ann. Thorac. Surg.* – 1979. – Vol. 28. – P. 465-467.
84. Deslauriers, J. Postpneumonectomy pulmonary edema / J. Deslauriers, A. Aucoin, J. Grégoire // *Chest. Surg. Clin. N. Am.* – 1998. – Vol. 8, N 3. – P. 611-631.
85. Deslauriers, J. Sleeve pneumonectomy / J. Deslauriers, J. Grégoire, L.F. Jacques, M. Piraux // *Thorac. Surg. Clin.* – 2004. – Vol. 14, N 2. – P. 183-190.
86. Detterbeck, F.C. Lung cancer. Special treatment issues / F.C. Detterbeck, D.R. Jones, K.H. Kernstine, K.S. Naunheim // *Chest.* – 2003. – Vol. 123, Suppl. 1. – P. 244-258.
87. Doddoli, C. Post-operative complications in relation with induction therapy for lung cancer / C. Doddoli, P. Thomas, X. Thirion et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2001 – Vol. 20. – P. 385-390.

88. Douillard, J. Impact of postoperative radiation therapy on survival in patients with complete resection and stage I, II, or IIIA non-small-cell lung cancer treated with adjuvant chemotherapy: the adjuvant Navelbine International Trialist Association (ANITA) Randomized Trial / J. Douillard, R. Rosell, M. De Lena // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2008. – Vol. 72. – P. 695-701. doi: 10.1016/j.ijrobp.2008.01.044.

89. Dwamena, B.A. Metastases from non-small cell lung cancer: mediastinal staging in the 1990s—meta-analytic comparison of PET and CT / B.A. Dwamena, S.S. Sonnad, J.O. Angobaldo, R.L. Wahl // *Radiology.* – 1999. – Vol. 213. – P. 530-536.

90. Ehrlich, R.W. Reconstruction of the tracheobronchial tree with resection of the lung, carina and lower trachea / R.W. Ehrlich, R.P. Meyer, C. Taylor et al. // *Surg. Gynecol. Obstet.* – 1952. – Vol. 94, N 5. – P. 570-576.

91. Eichhorn, F. Sleeve Pneumonectomy for Central Non-Small Cell Lung Cancer: Indications, Complications, and Survival / F. Eichhorn, K. Storz, H. Hoffmann et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2013. – Vol. 96, N 1. – P. 253-258.

92. Eijgelaar, A. Technical aspects of wide resection of trachea and carina. An experimental study in dogs / A. Eijgelaar, J.A. Leezenberg // *Arch. Chir. Neerl.* – 1969. – Vol. 21, N 4. – P. 303-311.

93. Epidemiology of lung cancer worldwide [Электронный ресурс]. – GLOBOCAN, 2012. – Режим доступа: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx.

94. Eschapasse, H. Les tumeurs trachéales primitives (traitement chirurgical) / H. Eschapasse // *Rev. Fr. Mal. Respir.* – 1974. – Vol. 2. – P. 425-446.

95. Faber, L.P. Sleeve lobectomy / L.P. Faber // *Chest. Surg. Clin. N. Am.* – 1995. – Vol. 5, N 2. – P. 233-251.

96. Felip, E. Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer /

E. Felip, R. Rosell, J.A. Maestre et al. // J. Clin. Oncol. – 2010. – Vol. 28. – P. 3138-3145.

97. Fournel, P. Randomized phase III trial of sequential chemoradiotherapy compared with concurrent chemoradiotherapy in locally advanced non-small-cell lung cancer: Groupe Lyon-Saint-Etienne d'Oncologie Thoracique–Groupe Français de Pneumo-Cancérologie NPC 95-01 study / P. Fournel, G. Robinet, P. Thomas et al. // J. Clin. Oncol. – 2005. – Vol. 23. – P. 5910-5917.

98. Furuse, K. Phase III study of concurrent versus sequential thoracic radiotherapy in combination with mitomycin, vindesine, and cisplatin in unresectable stage III non-small-cell lung cancer / K. Furuse, M. Fukuoka, M. Kawahara et al. // J. Clin. Oncol. – 1999. – Vol. 17. – P. 2692-2699.

99. Galetta, D. Early and Long-Term Results of Tracheal Sleeve Pneumonectomy for Lung Cancer After Induction Therapy / D. Galetta, L. Spaggiari // Ann. Thorac. Surg. – 2018. – Vol. 105, N 4. – P. 1017-1023. doi: 10.1016/j.athoracsur.2017.11.052.

100. Giolda, B.T. Split-Course Chemoradiotherapy for Locally Advanced Non-small Cell Lung Cancer A Single-Institution Experience of 144 Patients / B.T. Giolda, J.C. Marsh, T.W. Zusag et al. // J. Thoracic. Oncology. – 2011. – Vol. 6, N 6. – P. 1079-86. doi: 10.1097/JTO.0b013e3182199a7c.

101. Gilligan, D. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review / D. Gilligan, M. Nicolson, I. Smith et al. // Lancet. – 2007. – Vol. 369. – P. 1929-1937.

102. Goeltz, F.A. Successful anterior thoraco-bronchotomy for a foreign body impacted in the bronchus / F.A. Goeltz // Ann. Surg. – 1907. – Vol. 45, N 3. – P. 369-372.

103. Gould, M.K. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung

cancer. A meta-analysis / M.K. Gould, W.G. Kuschner, C.E. Rydzak et al. // *Ann. Int. Med.* – 2003 – Vol. 139 – P. 879-900.

104. Grillo, H.C. Resection of the carina and lower trachea / H.C. Grillo, H.H. Bendixen, T. Gephart // *Ann. Surg.* – 1963. – Vol. 158. – P. 889-893.

105. Grillo, H.C. Surgery of the trachea / ed. M.M. Ravitch, H.C. Grillo // *Curr. Probl. Surg.* – Chicago: Year Book Medical Publishers, 1970. – P. 3-59.

106. Grillo, H.C. Carinal reconstruction / H.C. Grillo // *Ann. Thorac. Surg.* – 1982. – Vol. 34, N 4. – P. 356-373.

107. Grunenwald, D. Benefit of surgery after chemoradiotherapy in IIIB (T4 and/or N3) non-cell lung cancer / D. Grunenwald, F. [André](#), C. [le Péchoux](#) et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2001. – Vol.122, N 4. – P. 796-802.

108. Gunluoglu, Z. The prognostic significance of skip mediastinal lymphatic metastasis in resected non-small cell lung cancer / Z. Gunluoglu, O. Solak, M. Metin, A. Gurses // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2002. – Vol. 21, N 3. – P. 595.

109. Guo, S.X. Neoadjuvant chemoradiotherapy vesus chemotherapy alone followed by surgery for resectable stage III non-small-cell lung cancer: a meta-analysis / S.X. Guo, Y. Jian, Y.L. Chen et al. // *Sci. Rep.* – 2016. – Vol. 28, N 6. – P. 34388. doi: 10.1038/srep34388.

110. Hanna, N. Phase III study of cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel in patients with inoperable stage III non-small-cell lung cancer: the Hoosier Oncology Group and U.S. Oncology / N. Hanna, M. Neubauer, C. Yiannoutsos et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 5755-5760.

111. Higgins, K. Preoperative chemotherapy versus preoperative chemoradiotherapy for stage III (N2) non-small-cell lung cancer / K. Higgins, J.P. Chino, L.B. Marks et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2009. – Vol. 75. – P. 1462-1467.

112. Holden, D.A. Exercise testing, 6-min walk, and stair climb in the evaluation of patients at high risk for pulmonary resection / D.A. Holden, T.W. Rice, K. Stelmach et al. // *Chest*. – 1992. – Vol. 102. – P. 1774-1779.

113. Hollaus, P.H. Telescope anastomosis in bronchial sleeve resections with high-caliber mismatch / P.H. Hollaus, D. Janakiev, N.S. Pridun // *Ann. Thorac. Surg.* – 2001. – Vol. 72, N 2. – C. 357-361.

114. Horeweg, N. Lung cancer probability in patients with CT-detected pulmonary nodules: a prespecified analysis of data from the NELSON trial of low-dose CT screening / N. Horeweg, J. van Rosmalen, M.A. Heuvelmans et al. // *Lancet Oncol.* – 2014. – Vol. 15. – P. 1332-1341.

115. Humphrey, L.L. Screening for lung cancer with lowdose computed tomography: a systematic review to update the US Preventive Services Task Force recommendation / L.L. Humphrey, M. Deffebach, M. Pappas et al. // *Ann. Intern. Med.* – 2013. – Vol. 159, N 6. – P. 411-420. doi: 10.7326/0003-4819-159-6-201309170-00690.

116. Ishiguro, F. Effect of selective lymph node dissection based on patterns of lobe-specific lymph node metastases on patient outcome in patients with resectable non-small cell lung cancer: A large-scale retrospective cohort study applying a propensity score / F. Ishiguro, K. Matsuo, T. Fukui et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2010. – Vol. 139. – P. 1001-1006.

117. Izbicki, J.R. Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with resectable non-small lung cancer / J.R. Izbicki, B. Passlick, K. Pantel et al. // *Ann. Surg.* – 1998. – Vol. 227. – P. 138-144.

118. Jalal, S.I. Updated survival and outcomes for older adults with inoperable stage III non-small-cell lung cancer treated with cisplatin, etoposide, and concurrent chest radiation with or without consolidation docetaxel: analysis of a phase III trial from the Hoosier Oncology Group (HOG) and US Oncology / S.I. Jalal, H.D. Riggs, A. Melnyk et al. // *Ann. Oncol.* – 2012. – Vol. 23. – P. 1730-1738.

119. Jensik, R.J. Survival in patients undergoing tracheal sleeve pneumonectomy for bronchogenic carcinoma / R.J. Jensik, L.P. Faber, C.F. Kittle et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1982. – Vol. 84, N 4. – P. 489-496.
120. Juhl, B. A comparison between measured and calculated changes in the lung function after operation for pulmonary cancer / B. Juhl, N. Frost // *Acta Anaesthesiol. Scand.* – 1975. – Vol. 57. – P. 39-45.
121. Kearney, D.J. Assessment of operative risk in patients undergoing lung resection. Importance of predicted pulmonary function / D.J. Kearney, T.H. Lee, J.J. Reilly et al. // *Chest.* – 1994. – Vol. 105. – P. 753-759.
122. Keller, S.M. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stage II and IIIa non-small cell lung cancer / S.M. Keller, S. Adak, H. Wagner, D.H. Johnson // *Ann. Thorac. Surg.* – 2000. – Vol. 70. – P. 358-366.
123. Keller, S.M. Eastern Cooperative Oncology Group. Prolonged survival in patients with resected non-small cell lung cancer and single-level N2 disease / S.M. Keller, M.G. Vangel, H. Wagner et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2004. – Vol. 128. – P. 130-137.
124. Kiriluk, L.B. An experimental evaluation in the dog of bronchial transplantation, bronchial, tracheal and tracheobronchial resection with reconstruction / L.B. Kiriluk, K.A. Merendino // *Ann. Surg.* – 1953. – Vol. 137, N 4. – P. 490-503.
125. Lally, B. Postoperative radiotherapy for stage II or III non-small-cell lung cancer using the surveillance, epidemiology, and end results database / B. Lally, D. Zelterman, J. Colasanto et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2006. – Vol. 24. – P. 2998-3006.
126. Lardinois, D. Morbidity, survival, and site of recurrence after mediastinal lymph-node dissection versus systematic sampling after complete resection for non-small cell lung cancer / D. Lardinois, H. Suter, H. Hakki et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2005. – Vol. 80. – P. 268-274.
127. Lanuti, M. Carinal resection / M. Lanuti, D.J. Mathisen // *Thorac. Surg. Clin.* – 2004. – Vol. 14, N 2. – P. 199-209.

128. Li, J. Results of trimodality therapy in patients with stage IIIA (N2-bulky) and stage IIIB non-small-cell lung cancer / J. Li, C.H. Dai, L.C. Yu et al. // *Clin. Lung Cancer*. – 2009. – Vol. 10, N 5. – P. 353-359. doi: 10.3816/CLC.2009.n.048.
129. Li, J. Video-Assisted Thoracic Surgery Resection and Reconstruction of Carina and Trachea for Malignant or Benign Disease in 12 Patients: Three Centers' Experience in China / J. Li, W. Wang, L. Jiang et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2016. – Vol. 102, N 1. – P. 295-303. doi: 10.1016/j.athoracsur.2016.01.080.
130. Liao, M.L. The study of peri-operative chemotherapy in stage I-IIIa NSCLC. [Article in Chinese] / M.L. Liao, Y.Z. Zhou, J.A. Ding et al. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*. – 2003. – Vol. 83. – P. 962-966.
131. Licker, M. Risk factors for acute lung injury after thoracic surgery for lung cancer / M. Licker, M. de Perrot, A. Spiliopoulos et al. // *Anesth. Analg.* – 2003. – Vol. 97, N 6. – P. 1558-1565.
132. Lung Cancer Study Group. Effects of post-operative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung // *N. Engl. J. Med.* – 1986. – Vol. 315, N 22. – P. 1377-1381.
133. Macchiarini, P. Hannover Interdisciplinary Intrathoracic Tumor Task Force Group. Technical Innovations of Carinal Resection for Nonsmall-Cell Lung Cancer / P. Macchiarini, M. Altmayer, T. Go et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2006. – Vol. 82, N 6. – P. 1989-1997.
134. Macchiarini, P. Technical innovations of carinal resection for nonsmall-cell lung cancer / P. Macchiarini, M. Altmayer, T. Go et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2006. – Vol. 82, N 6. – P. 1989-1997; discussion 1997.
135. Maeda, M. Operative approaches for left-sided carinoplasty / M. Maeda, M.D. Nakamoto, N. Tsubata et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 1993. – Vol. 56, N 3. – P. 441-446.
136. Maniwa, T. Recurrence of mediastinal node cancer after lobe-specific systematic nodal dissection for non-small-cell lung cancer / T. Maniwa, T. Okumura, M. Isaka et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2013. – Vol. 44, N 1. – P. 59-64.

137. Markos, J. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection / J. Markos, B.P. Mullan, D.R. Hillman et al. // *Am. Rev. Respir. Dis.* – 1989. – Vol. 139. – P. 902-910.

138. Martin, J. Morbidity and mortality after neoadjuvant therapy for lung cancer: the risks of right pneumonectomy / J. Martin, R.J. Ginsberg, A. Abolhoda et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2001. – Vol. 72. – P. 1149-1154.

139. Martin, J. Long-term results of combined-modality therapy in resectable non-small-cell lung cancer / J. Martin, R.J. Ginsberg, E.S. Venkatraman et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2002. – Vol. 20. – P. 1989-1995.

140. Mathey, J. Tracheal and tracheobronchial resections (technique and results in 20 cases) / J. Mathey, J.P. Binet, J.J. Galey et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1966. – Vol. 51, N 1. – P. 1-13.

141. Mathisen, D.J. Inhaled nitric oxide for adult respiratory distress syndrome after pulmonary resection / D.J. Mathisen, E.Y. Kuo, C. Hahn et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 1998. – Vol. 66, N 6. – P. 1894-1902.

142. Mattson, K.V. Docetaxel as neoadjuvant therapy for radically treatable stage III non-small-cell lung cancer: a multinational randomised phase III study / K.V. Mattson, R.P. Abratt, G. ten Velde, K. Krofta // *Ann. Oncol.* – 2003. – Vol. 14, N 1. – P. 116-122.

143. Mauguen, A. Surrogate endpoints for overall survival in chemotherapy and radiotherapy trials in operable and locally advanced lung cancer: a re-analysis of meta-analyses of individual patients' data / A. Mauguen, J.P. Pignon, S. Burdett et al. // *Lancet Oncol.* – 2013. – Vol. 14, N 7. – P. 619-626. doi: 10.1016/S1470-2045(13)70158-X.

144. McKenna, R.J. Jr. Video-assisted thoracic surgery lobectomy: experience with 1,100 cases / R.J. McKenna Jr., W. Houck, C.B. Fuller // *Ann. Thorac. Surg.* – 2006. – Vol. 81, N 2. – P. 421-426.

145. Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383, N9928. – P. 1561-1571.

146. Mikell, J.L. Post-Operative Radiotherapy (PORT) is Associated with Better Survival in Non-Small Cell Lung Cancer with Involved N2 Lymph Nodes: Results of an Analysis of the National Cancer Data Base / J.L. Mikell, T.W. Gillespie, W.A. Hall et al. // *J. Thorac. Oncol.* – 2015. – Vol. 10, N 3. – P. 462-471. doi: 10.1097/JTO.0000000000000411.

147. Misthos, P. Skip metastases: analysis of their clinical significance and prognosis in the IIIA stage of non-small cell lung cancer / P. Misthos, E. Sepsas, K. Athanassiadi et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2004. – Vol. 25. – P. 502-508.

148. Mitchell, J.D. Resection for bronchogenic carcinoma involving the carina: long-term results and effect of nodal status on outcome / J.D. Mitchell, D.J. Mathisen, C.D. Wright et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2001. – Vol. 121, N 3. – P. 465-471.

149. Mountain, C.F. A new international staging system for lung cancer / C.F. Mountain // *Chest*. – 1986. – Vol. 89. – P. 225-233.

150. Mountain, C.F. Regional lymph node classification for lung cancer staging / C.F. Mountain, C.M. Dresler // *Chest*. – 1997. – Vol. 111. – P. 1718-1723.

151. Mountain, C.F. Revisions in the international system for staging lung cancer / C.F. Mountain // *Chest*. – 1997. – Vol. 111. – P. 1710-1717.

152. Nagai, K. A randomized trial comparing induction chemotherapy followed by surgery with surgery alone for patients with stage IIIA N2 non-small cell lung cancer (JCOG 9209) / K. Nagai, R. Tsuchiya, T. Mori et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2003. – Vol. 125, N 2. – P. 254-260.

153. Nagai, K. Lung Cancer Surgical Study Group of the Japan Clinical Oncology G. A randomized trial comparing induction chemotherapy followed by surgery with surgery alone for patients with stage IIIA N2 non-small cell lung cancer

(JCOG 9209) / K. Nagai, R. Tsuchiya, T. Mori et al. // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2003. – Vol. 125. – P. 254-260.

154. Nagayasu, T. Factors affecting survival after bronchoplasty and broncho-angioplasty for lung cancer: single institutional review of 147 patients / T. Nagayasu, K. [Matsumoto](#), T. [Tagawa](#) et al. // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2006. – Vol. 29, N 4. – P. 585-590.

155. Nakahara, K. Role of systematic mediastinal dissection in N2 nonsmall cell lung cancer patients / K. Nakahara, Y. Fujii, A. Matsumura et al. // Ann. Thorac. Surg. – 1993. – Vol. 56. – P. 331-335.

156. Nakanishi, R. Thoracoscopic anatomic pulmonary resection for locally advanced non-small cell lung cancer / R. Nakanishi, Y. Fujino, T. Yamashita et al. // Ann. Thorac. Surg. – 2014. – Vol. 97, N 3. – P. 980- 985.

157. Naruke, T. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer / T. Naruke, K. Suemasu, S. Ishikawa // J. Thoracic. Cardiovasc. Surg. – 1978. – Vol. 76. – P. 832-839.

158. Naruke, T. The importance of surgery to non-small cell carcinoma of lung with mediastinal lymph node metastasis / T. Naruke, T. Goya, R. Tsuchiya, K. Suemasu // Ann. Thorac. Surg. – 1988. – Vol. 46. – P. 603-610.

159. Nicks, R. Restoration and reconstruction of the trachea and main bronchi / R. Nicks // J. Thorac. Surg. – 1956. – Vol. 32. – P. 226-245.

160. NSCLC Meta-analyses Collaborative Group. Adjuvant chemotherapy, with or without postoperative radiotherapy, in operable non-small-cell lung cancer: two meta-analyses of individual patient data / NSCLC Meta-analyses Collaborative Group, R. Arriagada, A. Auperin et al. // Lancet. – 2010. – Vol. 375, N 9722. – P. 1267-1277.

161. O'Rourke, N. Concurrent chemoradiotherapy in non-small cell lung cancer / N. O'Rourke, I. [Roqué](#), M. Figuls et al. // Cochrane. Database Syst. Rev. – 2010. – Vol. 6. – CD002140.

162. Palade, E. Bronchus anastomosis after sleeve resection for lung cancer: does the suture technique have an impact on postoperative complication rate? / E.

Palade, H. Holdt, B. Passlick // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2015. – Vol. 20, N 6. – P. 798-804.

163. Parissis, H. Comparative analysis and outcomes of sleeve resection versus pneumonectomy / H. Parissis, M. Leotsinidis, A. Hughes // *Asian. Cardiovasc. Thorac. Ann.* – 2009. – Vol. 17, N 2. – P. 175-182.

164. Pearson, F.G. Non-small cell lung cancer: role of surgery for stages I–III / F.G. Pearson // *Chest.* – 1999. – Vol. 116. – P. 500-503.

165. Perelman, M.I. Surgery of the trachea / M.I. Perelman. – M.: Mir, 1976. – 294 p.

166. Perelman, M. Surgery of the trachea / M. Perelman, N. Koroleva // *World J. Surg.* – 1980. – Vol. 4, N 5. – P. 583-591.

167. Pierce, R.J. Preoperative risk evaluation for lung cancer resection: predicted postoperative product as a predictor of surgical mortality / R.J. Pierce, J.M. Copland, K. Sharpe et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 1994. – Vol. 150. – P. 947-955.

168. Pignon, J.P. Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group / J.P. Pignon, H. Tribodet, G.V. Scagliotti et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2008. – Vol. 26. – P. 3552-3559.

169. Pisters, K.M. Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial / K.M. Pisters, E. Vallieres, J.J. Crowley et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28. – P. 1843-1849.

170. Pless, M. Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial / M. Pless, R. Stupp, H.B. Ris et al. // *Lancet.* – 2015. – Vol. 386, N 9998. – P. 1049-1056.

171. Prenzel, K.L. Role of skip metastasis to mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancers / K.L. Prenzel, S.P. Monig, J.M. Sinning et al. // *J. Surg. Oncol.* – 2003. – Vol. 82. – P. 256-260.

172. Porhanov, V.A. Indications and results of sleeve carinal resection / V.A. Porhanov, I.S. Poliakov, A.P. Selvaschuk et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2002. – Vol. 22, N 5. – P. 685-694.
173. Rahal, Z. Smoking and Lung Cancer: A Geo-Regional Perspective / Z. Rahal, S. El Nemr, A. Sinjab et al. // *Front. Oncol.* – 2017. – Vol. 1, N 7. – P. 194. doi: 10.3389/fonc.2017.00194.
174. Ramakrishna, G. Impact of pulmonary hypertension on the outcomes of noncardiac surgery: predictors of perioperative morbidity and mortality / G. Ramakrishna, J. Sprung, B.S. Ravi et al. // *J. Am. Coll. Cardiol.* – 2005. – Vol. 45. – P. 1691-1699.
175. Rea, F. Tracheal sleeve pneumonectomy for non-small cell lung cancer (NSCLC): short and long-term results in a single institution / F. Rea, G. Marulli, M. Schiavon et al. // *Lung Cancer.* – 2008. – Vol. 61. – P. 202-208.
176. Ready, N. Chemoradiotherapy and gefitinib in stage III non-small cell lung cancer with epidermal growth factor receptor and KRAS mutation analysis: Cancer and Leukemia Group B (CALGB) 30106, a CALGB-stratified phase II trial / N. Ready, P.A. Jänne, J. Bogart et al. // *J. Thorac. Oncol.* – 2010. – Vol. 5. – P. 1382-1390.
177. Rees, G.M. Lobectomy with sleeve resection in the treatment of bronchial tumours / G.M. Rees, M. Paneth // *Thorax.* – 1970. – Vol. 25, N 2. – P. 160-164.
178. Regnard, J.F. Resection for tumors with carinal involvement: technical aspects, results, and prognostic factors / J.F. Regnard, C. Perrotin, R. Giovannetti et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2005. – Vol. 80, N 5. – P. 1841-1846.
179. Rigas, J.R. Current treatment paradigms for locally advanced nonsmall cell lung cancer / J.R. Rigas, K. Kelly // *J. Thorac. Oncol.* – 2007. – Vol. 2, Suppl. 2. – P. 77-85.
180. Riquet, M. Direct lymphatic drainage of lung segments to the mediastinal nodes. An anatomic study on 260 adults / M. Riquet, G. Hidden, B. Debesse // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1989. – Vol. 97. – P. 623-632.

181. Rosell, R. A randomized trial comparing preoperative chemotherapy plus surgery with surgery alone in patients with nonsmall-cell lung cancer / R. Rosell, J. Gomez-Codina, C. Camps // *N. Engl. J. Med.* – 1994. – Vol. 330, N 3. – P. 153-158.
182. Rosell, R. Preresectional chemotherapy in stage IIIA non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial / R. Rosell, J. Gomez-Codina, C. Camps et al. // *Lung Cancer.* – 1999. – Vol. 47. – P.7-14.
183. Roth, J.A. Long-term follow-up of patients enrolled in a randomized trial comparing perioperative chemotherapy and surgery with surgery alone in resectable stage IIIA non-small-cell lung cancer / J.A. Roth, E.N. Atkinson, F. Fossella et al. // *Lung Cancer.* – 1998. – Vol. 21, N 1. – P.1-6.
184. Roviario, G.C. Tracheal sleeve pneumonectomy for bronchogenic carcinoma / G.C. Roviario, F. Varoli, C. Rebuffat et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1994. – Vol. 107. – P. 13-18.
185. Roviario, G. Tracheal sleeve pneumonectomy: long-term outcome / G. Roviario, C. Vergani, M. Maciocco et al. // *Lung. Cancer.* – 2006. – Vol. 52, N 1. – P. 105-110.
186. Salzer, G.M. Resection of the tracheal bifurcation through a left thoracotomy / G.M. Salzer, L.C. Muller // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 1987. – Vol. 1, N 2. – P. 125-128.
187. Sanli, M. Carinal sleeve pneumonectomy for lung cancer / M. Sanli, E. Arslan, A.F. Isik et al. // *Acta. Chir. Belg.* – 2013. – Vol. 113, N 4. – P. 258-262.
188. Saunders, M. Continuous, hyperfractionated, accelerated radiotherapy (CHART) versus conventional radiotherapy in non-small cell lung cancer: mature data from the randomized multi-center trial / M. Saunders, S. Dische, A. Barrett et al. // *Radiother Oncol.* – 1999. – Vol. 52, N 2. – P. 137-148.
189. Sause, W.T. Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) 88-08 and Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) 4588: preliminary results of a phase III trial in regionally advanced, unresectable non-small-cell lung cancer / W.T. Sause, C. Scott, S. Taylor et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 1995. – Vol. 87, N3. – P. 198-205.

190. Scagliotti, G.V. Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer / G.V. Scagliotti, U. Pastorino, J.F. Vansteenkiste et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2012. – Vol. 30. – P. 172-178.

191. Segawa, Y. Randomized phase III trial of docetaxel and cisplatin combination chemotherapy versus mitomycin, vindesine, and cisplatin combination chemotherapy with concurrent thoracic radiation therapy for locally advanced non-small-cell lung cancer: OLCSG 0007 / Y. Segawa, K. Kiura, N. Takigawa et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – Vol. 28, N 20. – P. 3299-306. doi: 10.1200/JCO.2009.24.7577.

192. Shin, S. Carinal resection and reconstruction in thoracic malignancies / S. Shin, J.S. Park, Y.M. Shim et al. // *J. Surg. Oncol.* – 2014. – Vol. 110, N 3. – P. 239-244. doi:10.1002/jso.23643.

193. Splinter, T.A. Randomized multicenter phase II study of chemotherapy followed by surgery versus surgery alone in stage I and II non-small cell lung cancer (NSCLC) / T.A. Splinter, J.W. van Putten, J. Meuzelaar et al. // *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* – 2000. – Vol. 19. – P. 495.

194. Sugi, K. Systematic lymph node dissection for clinically diagnosed peripheral non-small-cell lung cancer less than 2 cm in diameter / K. Sugi, K. Nawata, N. Fujita et al. // *World. J. Surg.* – 1998. – Vol. 22. – P. 290-295.

195. Suzuki, T. Sleeve lobectomy of the middle lobe for hilar lung cancer with accompanying cardiomyopathy and actinomycosis / T. Suzuki, A. Kitami, Y. Kamio et al. // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2000. – Vol. 48. – P. 157-159.

196. Takizawa, T. Mediastinal lymph node metastasis in patients with clinical stage I peripheral non-small-cell lung cancer / T. Takizawa, M. Terashima, T. Koike et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1997. – Vol. 113. – P. 248-252.

197. Tapias, L.F. Complications following carinal resections, sleeve resections / L.F. Tapias, H.C. Ott, D.J. Mathisen // *Thorac. Surg. Clin.* – 2015. – Vol. 25, N 4. – P. 435-447. doi:10.1016/j.thorsurg.2015.07.003.

198. Thomas, M. Effect of preoperative chemoradiation in addition to preoperative chemotherapy: a randomised trial in stage III non-small cell lung cancer / M. Thomas, C. Rübe, P. Hoffknecht et al. // *Lancet Oncol.* – 2008. – Vol. 9. – P. 636-648.
199. *TNM Classification of Malignant Tumours*, 7th ed. – Wiley-Blackwell, 2009. – 304 p. ISBN 978-5-98657-025-9.
200. Tsuchiya, R. Resection of tracheal carina for lung cancer. Procedure, complications, and mortality / R. Tsuchiya, T. Goya, T. Naruke, K. Suemasu // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1990. – Vol. 99, N 5. – P. 779-787.
201. Van Iersel, C.A. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON) / C.A. Van Iersel, H.J. de Koning, G. Draisma et al. // *Int. J. Cancer.* – 2007. – Vol. 120. – P. 868-874.
202. Van Meerbeeck, J.P. Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer / J.P. Van Meerbeeck, G.W. Kramer, P.E. Van Schil et al. // *J. Natl. Cancer Inst.* – 2007. – Vol. 99. – P. 442-450.
203. Vanpeperstraeten, F. Resection anastomose / F. Vanpeperstraeten // *Symposium de chirurgie thoracique.* – Bruxelles, 1957. – P. 28-35.
204. Varela, G. Predicted versus observed FEV1 in the immediate postoperative period after pulmonary lobectomy / G. Varela, A. Brunelli, G. Rocco et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2006. – Vol. 30. – P. 644-648.
205. Varela, G. Measured FEV1 in the first postoperative day, and not ppoFEV1, is the best predictor of cardio-respiratory morbidity after lung resection / G. Varela, A. Brunelli, G. Rocco et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2007. – Vol. 31. – P. 518-521.
206. Vokes, E.E. Induction chemotherapy followed by chemoradiotherapy compared with chemoradiotherapy alone for regionally advanced unresectable stage III

non-small-cell lung cancer: Cancer and Leukemia Group B / E.E. Vokes, J.E. Herndon, M.J. Kelley et al. // *J. Clin. Oncol.* – 2007. – Vol. 25. – P. 1698-1704.

207. Wahi, R. Determinants of perioperative morbidity and mortality after pneumonectomy / R. Wahi, M.J. McMurtrey, L.F. DeCaro et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 1989. – Vol. 48, N 1. – P. 33-37.

208. Waller, D. Chemotherapy for patients with nonsmall cell lung cancer: the surgical setting of the Big Lung Trial / D. Waller, M.D. Peake, R.J. Stephens // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2004. – Vol. 26. – P. 173-182.

209. Watanabe, S. Should mediastinal nodal dissection be routinely undertaken in patients with peripheral small-sized lung cancer? Retrospective analysis of 225 patients / S. Watanabe, M. Oda, T. Go et al. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2001. – Vol. 20. – P. 1007-1011.

210. Watanabe, S. Problems in diagnosis and surgical management of clinical N1 non-small cell lung cancer / S. Watanabe, H. Asamura, K. Suzuki, R. Tsuchiya // *Ann. Thorac. Surg.* – 2005. – Vol. 79. – P. 1682-1685.

211. Watanabe, Y. Mediastinal nodal involvement and the prognosis of non-small cell lung cancer / Y. Watanabe, Y. Hayashi, J. Shimizu et al. // *Chest.* – 1991. – Vol. 100. – P. 422-428.

212. Werner-Wasik, M. Recursive partitioning analysis of 1999 Radiation Therapy Oncology Group (RTOG) patients with locally-advanced non-small-cell lung cancer (LA-NSCLC): identification of five groups with different survival / M. Werner-Wasik, C. Scott, J.D. Cox et al. // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2000. – Vol. 48. – P. 1475-1482.

213. Wiener, R.S. An Official American Thoracic Society /American College of Chest Physicians Policy Statement: Implementation of Low-Dose Computed Tomography Lung Cancer Screening Programs in Clinical Practice / R.S. Wiener, M.K. Gould, D.A. Arenberg et al. // *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* – 2015. – Vol. 192, N 7. – P. 881-891. doi: 10.1164/rccm.201508-1671ST.

214. Win, T. Use of quantitative lung scintigraphy to predict postoperative pulmonary function in lung cancer patients undergoing lobectomy / T. Win, C.M. Laroche, A.M. Groves et al. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2004. – Vol. 78. – P. 1215-1218.
215. Winton, T. Vinorelbine plus cisplatin vs. observation in resected non-small cell lung cancer / T. Winton, R. Livingston, D. Johnson et al. // *N. Engl. J. Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 2589-2597.
216. Wright, G. Surgery for non-small cell lung cancer: systematic review and metaanalysis of randomised controlled trials / G. Wright, R.L. Manser, G. Bymes et al. // *Thorax.* – 2006. – Vol. 61. – P. 597-603.
217. Wu, Y-L. Neo-adjuvant chemotherapy with docetaxel plus carboplatin for non-small cell lung cancer / Y-L. Wu, L-J. Gu, Y-M. Weng et al. // *Ann. Oncol.* – 2002. – Vol. 13, N5. – P. 140.
218. Wu, Y. A randomized trial of systematic nodal dissection in resectable non-small cell lung cancer / Y. Wu, Z.F. Huang, S.Y. Wang et al. // *Lung. Cancer.* – 2002. – Vol. 36. – P. 1-6.
219. Wu, Y.L. Multi-centre randomized controlled study comparing adjuvant vs neo-adjuvant chemotherapy with docetaxel plus carboplatin in resectable stage IB to IIIA NSCLC: final results of CSLC0501 / Y.L. Wu, X.N. Yang, W. Zhong et al. // *Ann. Oncol.* – 2016. – Vol. 27, Suppl. 6. – P. 11780.
220. Yamamoto, K. Results of surgical resection for tracheobronchial cancer involving the tracheal carina / K. Yamamoto, Y. Miyamoto, A. Ohsumi et al. // *G. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2007. – Vol. 55, N 6. – P. 231-239.
221. Yildizeli, B. Radical resections for T4 lung cancer / B. Yildizeli, P.G. Dartevelle, E. Fadel // *Clin. North. Amer.* – 2002. – Vol. 82, N 3. – P. 573-587.
222. Yildizeli, B. Results of Primary Surgery With T4 Non-Small Cell Lung Cancer During a 25-Year Period in a Single Center: The Benefit is Worth the Risk / B. Yildizeli, P.G. Dartevelle, E. Fadel // *Ann. Thorac. Surg.* – 2008. – Vol. 86, N 4. – P. 1065-1075. doi: 10.1016/j.athoracsur.2008.07.004.

223. Yoshino, I. Skip metastasis to the mediastinal lymph nodes in non-small cell lung cancer / I. Yoshino, H. Yokoyama, T. Yano et al. // *Ann. Thoracic. Surg.* – 1996. – Vol. 62. – P. 1021-1025.

224. Zatloukal, P. Concurrent versus sequential chemoradiotherapy with cisplatin and vinorelbine in locally advanced non-small cell lung cancer: a randomized study / P. Zatloukal, L. Petruzelka, M. Zemanova et al. // *Lung. Cancer.* – 2004. – Vol. 46. – P. 87-98.

225. Zeiher, B.G. Predicting postoperative pulmonary function in patients undergoing lung resection / B.G. Zeiher, T.J. Gross, J.A. Kern et al. // *Chest.* – 1995. – Vol. 108. – P. 68-72.

226. Zhang, X.N. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus upfront surgery in non-metastatic non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials / X.N. Zhang, L. Huang // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 8, N 52. – P. 90327-90337. doi: 10.18632/oncotarget.20044.

227. Zhou, Q. A randomized clinical trial of preoperative neoadjuvant chemotherapy followed by surgery in the treatment of stage III non-small cell lung cancer / Q. Zhou, L. Liu, L. Li et al. // *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* – 2001. – Vol. 4. – P. 251-256.

228. Zuin, A. Pneumonectomy for lung cancer over the age of 75 years: is it worthwhile? / A. Zuin, G. Marulli, C. Breda et al. // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2010. – Vol. 10, N 6. – P. 931-935. doi: 10.1510/icvts.2009.224279.