

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

*на правах рукописи*

**АХМЕДОВ БАХРОМ БАХТИЕРОВИЧ**

**НОЗОЛОГИЧЕСКАЯ СТРАТЕГИЯ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ  
ВНУТРИГРУДНЫХ МЕТАСТАЗОВ**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

**ДИССЕРТАЦИЯ**

На соискание учёной степени

доктора медицинских наук

**Научный консультант:**

Доктор медицинских наук, профессор, академик РАН и РАМН

**Давыдов Михаил Иванович**

Москва – 2023 г.

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ .....	6
ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ .....	14
1.1 История развития хирургического лечения лёгочных метастазов... 14	14
1.2 Метастазирование злокачественных новообразований различных локализаций в легкие .....	17
1.3 Диагностика метастатических опухолей лёгких .....	20
1.4 Факторы прогноза при метастатических опухолях лёгких .....	24
1.5 Показания, выбор объёма операции и хирургическая тактика при лечении метастатических опухолей легких .....	28
1.6 Выбор хирургического доступа при удалении лёгочных метастазов .....	31
1.7 Повторные операции при метастатическом поражении лёгких. Альтернативы хирургическому лечению .....	36
ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ .....	39
2.1 Дизайн исследования.....	39
2.2 Обследование перед началом лечения .....	39
2.3 Хирургическое лечение. Техника и инструментальное обеспечение торакоскопических операций .....	40
2.4 Анестезиологическое пособие и функциональная переносимость операций, выполняемых по поводу внутригрудных метастазов ЗНО .....	49
2.5 Методы статистического анализа и обработки данных.....	50
ГЛАВА 3. ОБЩИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАЗОВ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В ЛЁГКИХ.....	53
3.1 Вступление .....	53
3.2 Общая характеристика исследуемой группы.....	53
3.3 Характеристика выполненных операций и послеоперационный период .....	55
3.4 Отдалённые результаты лечения в общей исследуемой группе... 59	59
3.5 Обсуждение .....	79

ГЛАВА 4. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВНУТРИГРУДНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ .....	82
4.1 Вступление .....	82
4.2. Общая характеристика исследуемой группы больных герминогенными опухолями яичка.....	83
4.3 Хирургическое лечение метастазов герминогенных опухолей яичка в лёгких и лимфатических узлах грудной полости .....	89
4.4. Интраоперационные осложнения и послеоперационный период	94
4.5 Отдалённые результаты лечения больных с метастазами герминогенных опухолей в лёгких.....	97
4.6 Обсуждение .....	121
ГЛАВА 5. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВНУТРИГРУДНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА ...	124
5.1 Вступление .....	124
5.2 Общая характеристика группы больных колоректальным раком	126
5.3 Хирургическое лечение метастазов колоректального рака в лёгких и лимфатических узлах грудной полости.....	130
5.4 Отдалённые результаты лечения больных с метастазами колоректального рака в лёгких.....	135
5.5 Обсуждение .....	161
ГЛАВА 6. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВНУТРИГРУДНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ РАКА ПОЧКИ .....	166
6.1 Вступление .....	166
6.2 Общая характеристика исследуемой группы больных с внутригрудными метастазами рака почки.....	167
6.3 Хирургическое лечение метастазов рака почки в лёгких и лимфатических узлах грудной полости.....	172
6.4 Интраоперационные осложнения и послеоперационный период у больных с внутригрудными метастазами рака почки .....	176

6.5 Отдалённые результаты лечения больных с внутригрудными метастазами рака почки.....	178
6.6 Обсуждение .....	205
7.1 Вступление .....	209
7.2 Общая характеристика исследуемой группы больных с внутригрудными метастазами сарком .....	210
7.3 Хирургическое лечение метастазов сарком в лёгких и лимфатических узлах грудной полости.....	216
7.4 Интраоперационные осложнения и послеоперационный период у пациентов после резекций внутригрудных метастазов сарком .....	220
7.5 Отдалённые результаты лечения больных с внутригрудными метастазами сарком.....	223
7.6 Обсуждение .....	260
<b>ГЛАВА 8. ПОВТОРНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПО ПОВОДУ МЕТАСТАЗОВ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В ЛЁГКИХ.....</b>	<b>265</b>
8.1 Введение .....	265
8.2 Характеристика группы пациентов, которым были выполнены повторные операции по поводу метастазов в лёгких.....	265
8.3 Хирургические аспекты выполнения повторных операций по поводу метастазов ЗНО в лёгких.....	268
8.4 Отдалённые результаты лечения после повторных операций по поводу метастазов ЗНО в лёгких.....	271
8.5 Обсуждение .....	278
<b>ГЛАВА 9. НЕХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИГРУДНЫХ МЕТАСТАЗОВ.....</b>	<b>279</b>
9.1 Введение .....	279
9.2 Использование стереотаксической лучевой терапии у пациентов с единичными метастазами в лёгких .....	279
9.3 Использование термоабляции у пациентов с единичными метастазами в лёгких .....	281

9.4 Обсуждение .....	282
ЗАКЛЮЧЕНИЕ .....	285
ВЫВОДЫ .....	288
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ .....	290
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	291

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность темы и степень её разработанности

Одной из важнейших проблем современной онкологии является метастазирование опухолей. Само понятие «злокачественность» опухоли прежде всего связано с её способностью к инфильтративному росту и метастазированию. Проблема метастазирования имеет важное клиническое значение, так как смерть большинства больных наступает в результате метастазирования и диссеминации опухолевого процесса. Лёгкие являются органом наиболее часто поражаемым метастазами. Частота метастазирования в лёгкие опухолей различных локализаций по данным различных авторов составляет от 6,5 до 30% и в 20% случаев лёгкие являются единственной локализацией метастазов и этот процент меняется в зависимости от первичной локализации опухоли, при остеогенных и мягкотканых саркомах лёгкие поражаются в 60-81% случаев.

История хирургического лечения лёгочных метастазов насчитывает более 130 лет. О первом случае резекции сообщалось в 1882 г., когда Weinlechner провёл резекцию двух вторичных образований в лёгком, найденных в процессе резекции саркомы грудной стенки [1]. Несмотря на отдельные успехи, большинство хирургов не выполняли удаление метастазов из лёгкого, т.к. развитие метастазов в лёгких обычно рассматривалось как генерализация процесса, что служило поводом для отказа в специализированной помощи. Но, несмотря на это, хирургия метастазов продолжала развиваться, число сообщений о хирургическом лечении метастазов в лёгких увеличивалось.

В 1991 г. был создан Международный реестр по метастамам в лёгких (IRLM). В 1997 г. были опубликованы отдалённые результаты лечения 5206 пациентов с метастазами в лёгких различных первичных опухолей, которые лечились в европейских и американских клиниках [2]. Это исследование проводилось с учётом прогностических групп и факторов риска, однако результаты не были достоверны из-за типовой гетерогенности.

В настоящее время в нашей стране и в мире количество операций по поводу метастазов в лёгких неуклонно растёт, расширяются показания к хирургическому вмешательству и всесторонне изучаются факторы прогноза, непосредственно влияющие на продолжительность жизни. Однако до сих пор не существует консенсуса относительно критериев отбора больных, показаний к повторным резекциям солитарных и множественных метастазов и оптимального объёма операции.

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

Благодаря повышению эффективности химиотерапии, появлению новейших диагностических методов, анестезиологического и хирургического пособия, показания к хирургическим вмешательствам по поводу метастазов в лёгких расширяются. Однако в основном эти операции остаются прерогативой крупных торакальных клиник. Врачи многих специальностей, в том числе и онкологи, не занимающиеся торакальной онкологией, иногда не совсем правильно представляют себе возможности хирургического и комбинированного методов лечения метастатических поражений лёгких. В результате чего, больные неоправданно получают отказ в специальном лечении и переводятся на симптоматическую терапию с ярлыком «инкурабельных».

Оценка риска хирургического вмешательства — сложный процесс. Необходимо комплексно оценить функциональный статус пациента, сопутствующую патологию и объём оперативного вмешательства (объём резекции лёгкого) [3-6]. Хотя обычно объём резекции лёгкого незначителен, в некоторых случаях он может оказаться более обширным, чем ожидалось, или пациенту могут потребоваться повторные операции. Эти факторы должны быть

учтены в предоперационной оценке, чтобы предсказать функциональный дыхательный статус пациента после операции.

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

Как в отечественной, так и зарубежной литературе, широко дискутируется значение факторов прогноза, непосредственно или косвенно влияющих на продолжительность жизни больных с метастатическим поражением лёгких [2, 7].

Анализируя зарубежную медицинскую литературу, можно выделить целый ряд неблагоприятных в прогностическом плане факторов. В мета-анализе Cheung F.P. с коллегами (2014) выделено пять основных факторов прогноза: радикальность операции, длительность безрецидивного периода до развития лёгочных метастазов, количество метастазов в лёгких, наличие одно- или двухстороннего поражения, поражение внутригрудных лимфатических узлов [8]. Современные иммуногистохимические и молекулярно-биологические исследования выявляют новые прогностические факторы. В исследованиях последних лет было установлено, что главным регулятором скорости клеточной пролиферации являются аргирофильные белки областей ядрышковых организаторов (Ag-ОЯОР). нуклеофозмин и нуклеолин, которые составляют 60-75% всех аргирофильных белков в пролиферирующих клетках. Повышенная экспрессия Ag-ОЯОР-белков, является не только биомаркером степени злокачественности, но также и маркером метастатического потенциала [9, 10, 11].



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

### **Цель исследования**

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

### **Задачи исследования**

1. Оценить возможности РГ, КТ, СКТ в диагностике лёгочных метастазов.
2. Определить функциональный статус больных, которым можно проводить хирургическое удаление метастатических опухолей лёгких.
3. Определить прогностические факторы, влияющие на продолжительность жизни после удаления лёгочных метастазов.
4. Определить место хирургического метода в комбинированном лечении метастазов в лёгких.
5. Определить значение видеоторакокопии в хирургическом лечении метастатических опухолей лёгких.
6. Изучить целесообразность и показания к повторным хирургическим вмешательствам по поводу рецидивных поражений лёгких.
7. Оценить выживаемость больных после хирургического лечения лёгочных метастазов.
8. Определить возможности радиочастотной термоабляции в лечении метастатических опухолей лёгких и разработать показания к их применению.
9. Разработать стратегию лечения больных с метастазами в лёгких на основе многофакторного анализа отдалённых результатов.

### **Научная новизна**

Впервые, на значительном материале, проведён анализ прогностических факторов, влияющих на результаты лечения больных с лёгочными метастазами

первичных опухолей различной локализации. Уточнены критерии функционального отбора пациентов для хирургического удаления метастазов из лёгких. Определены чёткие показания для выполнения оперативных вмешательств по поводу метастатического поражения лёгких. Определены показания к повторным оперативным вмешательствам на лёгких по поводу метастазов. Показано влияние таких операций на продолжительность жизни пациентов. Определена целесообразность активной хирургической тактики при наличии удалимых экстрапульмональных метастазов.

### **Теоретическая и практическая значимость**

Полученные в рамках диссертационной работы данные позволят персонализировать лечение пациентов с метастазами ЗНО в лёгких с учётом нозологии, а также большого спектра клинических и морфологических характеристик. Использование предложенных лечебных стратегий в клинической практике позволит более обоснованно подходить к выбору объёма хирургических вмешательств и хирургического доступа у пациентов с лёгочными метастазами. Предложенная панель прогностических критериев может быть использована в других центрах. Индивидуализация хирургических подходов позволит как расширить показания к хирургическому лечению у пациентов с распространённым поражением лёгких, но относительно благоприятным прогнозом, так и сузить показания к операциям у пациентов, для которых более эффективным будет лекарственное лечение.

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

возможность решить вопрос о сроках наблюдения за больными после резекции лёгких и о необходимости дополнительных диагностических мероприятий.

### **Методология и методы исследования**

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

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

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

Оцениваемые параметры включали время операции, интраоперационную кровопотерю, частоту послеоперационных осложнений и послеоперационную летальность. Оценивали частоту прогрессирования, общую выживаемость и выживаемость без прогрессирования. Статистический анализ проводили с помощью программы IBM SPSS. Качественные критерии сравнивали методом хи-квадрат теста, таблиц 2x2, количественные – методом Манна-Уитни. Факторный анализ биномиальных критериев проводили методом логистической регрессии. Анализ факторов, влияющих на показатели выживаемости, проводили с использованием Cox регрессии. Саму выживаемость оценивали методом Kaplan-Meier, достоверность различий между группами – методом теста log rank.

### **Положения, выносимые на защиту**

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

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

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

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

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

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

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

### **Степень достоверности и апробация результатов**

Результаты диссертационной работы и сформированные в её процессе алгоритмы лечения внедрены в практику и используются в рутинной работе торакоабдоминального отдела ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России. Полученные результаты обоснованы с использованием

современных методов статистического анализа. Срок наблюдения за пациентами в исследуемых группах составил более 5 лет.

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

Материалы исследования были представлены на научных конференциях и конгрессах:

- X Съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии 23-25 апреля 2018 г. Тема доклада «Хирургическое лечение метастазов КРР в легкие»;

- Второй форум онкологов радиологов For Live 23-28 сентября 2019 г. Тема доклада «Хирургическое лечение метастазов рака почки в легкие»;

- Форум Урал Онко 12-13 марта 2020 г. Екатеринбург. Тема доклада «Возможности лечения метастазов остеосарком в легкие»;

- VII Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2021» 21-27 июня 2021 г. Тема доклада «Факторы прогноза в лечении метастазов герминогенных опухолей в легкие»;

- XXV конгресс RUSSCO 9-12 ноября 2021 г. Тема доклада «Метастатические опухоли легких»;

- Конференция «Опухоли ЖКТ: Колоректальный рак» Москва, 17-18 марта 2022 г. Тема доклада « Факторы прогноза в хирургическом лечении метастазов колоректального рака в легкие».

## ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1 История развития хирургического лечения лёгочных метастазов

Лёгкие являются одной из наиболее частых локализаций метастазов злокачественных новообразований. Их изолированное поражение встречается, по данным различных авторов, от 6,5% до 30% [12-17], в зависимости от конкретного вида онкологического заболевания.

Успехи современной хирургии заставляют клиницистов уделять всё больше внимания роли резекции лёгочных метастазов. В 1995 году в англоязычной литературе был предложен термин "олигометастатическое заболевание", объединяющий диссеминированные формы злокачественных новообразований, для которых возможно выполнение полной хирургической циторедукции [18]. Создана международная база данных пациентов с метастазами злокачественных новообразований в лёгких — International Registry of Lung Metastasectomy (IRLM), объединяющая мировой опыт в данном разделе хирургии [19]. Однако первые попытки лечения лёгочных метастазов были предприняты ещё задолго до этого, когда хирургический метод был единственным в лечении онкологических заболеваний.

Предположительно, первое удаление лёгочных метастазов у онкологического пациента было выполнено французским хирургом Sedillot в 1855 году, однако ни в одном доступном источнике литературы нет ссылки на оригинальную публикацию этого автора [17]. Более известна операция, выполненная Weinlechner в 1882 году. Немецкий хирург выполнил удаление саркомы передней грудной стенки с одномоментной резекцией её метастаза в лёгком. Однако пациент погиб в первые сутки после операции. Сам автор впредь не повторял подобных вмешательств [20]. Первое успешное удаление лёгочных метастазов, многократно упоминаемое в литературе, было выполнено Kroenlein в 1883 году, меньше чем через год после Weinlechner [21]. Хирург во время операции по поводу остеосаркомы ребра у 18-летней девочки случайно выявил метастаз в лёгком и выполнил его резекцию. После этой операции пациентка

прожила более 7 лет, что делает данное вмешательство особенно важным в истории хирургии метастатических злокачественных новообразований. Несмотря на это, даже спустя 100 лет, агрессивные хирургические подходы к лечению метастатического рака считались необоснованными. Возможно, это один из примеров, когда должное внимание к истории позволило бы раньше изменить взгляды клиницистов на существующую проблему.

В литературе встречается ещё ряд описаний незапланированных операций по поводу метастатического рака, однако на плановое удаление метастазов в лёгких никто не решался до 1920-х годов. Первую подобную операцию приписывают Рорке, который в 1921 году удалил метастаз рака молочной железы у пациентки, перенёвшей мастэктомию за 3 года до этого. Однако сам автор полагал, что оперирует больную по поводу метакронного рака лёгкого, что не позволяет в полной мере говорить об осознанном выполнении удаления метастазов [22]. Первое плановое удаление лёгочного метастаза было выполнено Divis в 1927 году [23]. Операция была успешной, однако пациент вскоре погиб от прогрессирования основного заболевания. Первые случаи длительного наблюдения за пациентами после планового удаления метастазов были опубликованы в 1934 году Edwards (пациент прожил более 18 лет после удаления метастазов остеосаркомы в лёгком [24]) и в 1939 году Varney (пациент прожил 23 года после удаления метастазов рака почки в лёгком [25]). Несмотря на более чем 50-летнюю историю, удаление лёгочных метастазов оставалось на уровне единичных сообщений в литературе и продолжало активно критиковаться консервативным большинством медицинского сообщества, считавшим нецелесообразным применение оперативного пособия у пациентов с диссеминацией опухолевого процесса.

Несмотря на это, отдельные клиники продолжали развивать данное направление. Уже в 1947 году появилось первое описание серии пациентов, включившее 24 случая, с 3-летними результатами лечения [26]. Эта публикация должна была стать поворотной в истории хирургии метастатического рака, однако своё развитие заложенные в ней идеи получили лишь спустя несколько десятков

лет. Авторы первыми сформулировали основные показания к резекции лёгочных метастазов: удалённая первичная опухоль, отсутствие внелёгочных метастазов и функциональная переносимость оперативного вмешательства. В это же время торакальная хирургия развивалась и в России. Первое удаление метастаза злокачественной опухоли в лёгком было выполнено Б.Э.Линбергом в 1948 году [27]. А в 1959 году А.П. Колесов выполнил двухстороннюю резекцию лёгкого, по поводу метастазов саркомы бедра в нижних долях обоих лёгких [28].

До 1960-х годов отсутствовали единые подходы к лечению метастазов в лёгких. Показания в основном зависели от особенностей практики, принятой в той или иной клинике. Так, с 1942 по 1962 годы в Memorial Sloan-Kettering Cancer Center было выполнено всего 25 резекций лёгкого по поводу метастазов злокачественных новообразований. Операции выполнялись только при одностороннем поражении, единичных очагах в лёгком и периоде без прогрессирования не менее 3 лет [29]. В тот же временной промежуток в Mayo Clinic было выполнено 225 подобных операций. Специалисты использовали более широкие критерии для отбора пациентов, в частности, не придавали большого значения длительности периода без прогрессирования. Тем не менее, наличие двухстороннего поражения в то время считалось противопоказанием для подобных операций [30].

Несмотря на то, что удаление лёгочных метастазов начинало входить в практику ведущих клиник, широкое распространение данный метод лечения получил только после публикации отдалённых результатов первых серий пациентов. В 1965 году Thomford доложил о 35% 5-летней выживаемости больных после резекций единичных или множественных метастазов одного лёгкого различной этиологии [31]. А в 1970-х годах появилась целая серия публикаций, обосновывающее выполнение и двухсторонних операций у пациентов с единичными метастазами [32-34]. Эти работы поставили под сомнение множество существовавших в те времена представлений о нецелесообразности операций у пациентов с поражением обоих лёгких и у



пациентов с коротким интервалом до прогрессирования заболевания. Именно после этих работ хирургическое лечение лёгочных метастазов начало широко входить в практику хирургов-онкологов, а 70-е годы прошлого века можно считать истинным началом данного раздела хирургии. В 1992 году Dowling опубликовал первый опыт видеоторакоскопических операций по поводу лёгочных метастазов, что позволило открыть новую эру лечения данной категории пациентов [35].

### **1.2 Метастазирование злокачественных новообразований различных локализаций в легкие**

До 30% злокачественных новообразований метастазируют в лёгкие [36]. При этом у каждого пятого пациента с диссеминированной формой онкологического заболевания лёгкие являются единственной зоной поражения [37]. Хирургическое лечение метастазов злокачественных новообразований в лёгкие составляет до 15% практики современного торакального хирурга-онколога [38, 39].

Для многих видов ЗНО лёгкие являются основной зоной метастазирования. До 80% остеосарком, герминогенных опухолей яичка, меланом и рака почки метастазируют в лёгкое. Также часто встречаются метастазы рака молочной железы, колоректального рака, рака мочевого пузыря, лёгкого, а также опухолей головы и шеи [40, 41]. Hirakata с соавт. детально проанализировали частоту поражения лёгких при различных злокачественных новообразованиях, как по данным первичного обследования, так и по данным аутопсии. Обобщённые данные анализа представлены в таблице 1 [42].

**Таблица 1** — Частота поражения лёгких при различных ЗНО (адаптировано от Hirakata с соавт.)

Первичная опухоль	При первичном обследовании, %	При аутопсии, %
Хориокарцинома	60	70-100
Меланома	5	66-80

Герминогенные опухоли яичка	12	70-80
Остеосаркома	15	75
Рак щитовидной железы	7	65
Рак почки	20	50-75
Опухоли головы и шеи	5	15-40
Рак молочной железы	4	60
Центральный рак лёгкого	30	40
Колоректальный рак	< 5	25-40
Рак простаты	5	15-50
Рак мочевого пузыря	7	25-30
Рак тела матки	< 1	30-40
Рак шейки матки	< 5	20-30
Рак поджелудочной железы	< 1	25-40
Рак пищевода	< 1	20-35
Рак желудка	< 1	20-35
Рак яичников	5	10-25

Тем не менее, не при каждом из этих заболеваний может рассматриваться хирургическое лечение лёгочных метастазов.

Согласно данным Международного Регистра Лёгочных Метастазов (IRLM), у 43% оперированных пациентов первичная опухоль была эпителиальной, у 42% — саркомой, у 7% — герминогенной опухолью и у 6% — меланомой [2]. У 2% были другие виды ЗНО, включая 40 случаев опухоли Вильмса.

Наибольшего успеха удаление метастазов в лёгких позволило добиться в лечении герминогенных опухолей яичка. Несмотря на диссеминацию заболевания, резекция оставшихся после химиотерапевтического лечения метастазов позволяет добиться 5-летней выживаемости от 75 до 94% [43, 44]. Удаление метастазов при данном заболевании имеет не только лечебное, но и

прогностическое значение. Так, 5-летняя выживаемость больных, у которых по данным гистологического исследования в удалённых метастазах определяются жизнеспособные клетки опухоли, составляет 43%, фиброз — 86%, зрелая тератома — 84% [45].

Среди эпителиальных опухолей удаление метастазов чаще всего выполняются у больных колоректальным раком. Примерно у 8% таких пациентов развивается изолированное метастатическое поражение лёгких [46]. И именно при этой локализации первичной опухоли удаётся добиться наилучших результатов лечения, не считая герминогенных опухолей: 5-летняя выживаемость колеблется от 40 до 68% [47, 48].

Удаление лёгочных метастазов остеосаркомы — также пример одного из наиболее успешных применений хирургического подхода к лечению метастатического рака. У 62% больных остеосаркомой лёгкие являются единственной зоной метастазирования [49]. Без лечения продолжительность жизни таких пациентов составляет не более полугода [50]. Удаление лёгочных метастазов достоверно повышает выживаемость пациентов и, в некоторых случаях, даже позволяет добиться полного излечения [51]. Пятилетняя выживаемость при использовании комплексного подхода с химиотерапевтическим лечением и, при необходимости, повторным удалением метастазов, может достигать 30% [52].

У больных раком почки агрессивный хирургический подход к лечению изолированных метастазов в лёгких позволяет повысить общую 5-летнюю выживаемость с 11% до 60% [53-55]. Высокие отдалённые результаты удалось показать и в исследованиях в эпоху активного использования таргетных препаратов [56, 57], 5-летняя выживаемость варьирует от 36% до 53% [58-61].

У 1,9–11% больных меланомой отмечаются только единичные метастазы с изолированным поражением лёгких [62]. Учитывая ограниченность возможностей лекарственной терапии для большинства видов меланом, хирургическое лечение имеет большое значение. Тафра с соавт. на основе анализа данных 900 больных диссеминированной меланомой продемонстрировала увеличение 5-летней

выживаемости с 3% до 27% при использовании агрессивного хирургического подхода к лечению метастатического заболевания [63].

У больных раком молочной железы, несмотря на частое развитие метастазов в лёгких, единичные метастазы диагностируются редко [64, 65], несколько чаще при HER2-позитивном заболевании [66]. Немногочисленные сообщения о результатах удаления лёгочных метастазов не позволяют говорить о преимуществе в выживаемости [67, 68]. Тем не менее, солитарные очаги в лёгких у больных раком молочной железы в 60% случаев оказываются первично-множественными опухолями [69], а дифференциальный диагноз часто бывает невозможен без тотальной биопсии опухоли [70].

Появляются отдельные сообщения об эффективности удаления лёгочных метастазов даже для агрессивных форм рака. Так, Kanzaki с соавт. удалось продемонстрировать 5-летнюю выживаемость до 50% для уротелиального рака [71]. Подобные сообщения остаются спорадическими, не было опубликовано ни одного анализа отдалённых результатов большой группы пациентов, однако отдельные авторы продолжают представлять данные об успешном опыте лечения небольших групп пациентов [72].

### **1.3 Диагностика метастатических опухолей лёгких**

Ключевыми задачами обследования пациента, которому планируется удаление метастатических опухолей лёгких, являются определение функциональной переносимости операции и возможности удаления всех проявлений заболевания в пределах здоровых тканей. Первая задача в большей степени решается службами анестезиологии и реанимации, а на второй мы остановимся подробнее в данном разделе обзора.

Распространённым методом диагностики метастазов в лёгких является компьютерная томография [37, 73]. КТ позволяет выявить в 3 раза больше некальцифицированных очагов в лёгких по сравнению с рентгенографией [74]. Тем не менее, отдельные авторы указывают на то, что даже при использовании КТ с высоким разрешением и тонкими срезами, до 25% очагов в лёгких не удаётся

визуализировать до оперативного вмешательства [75]. Эта ситуация не имеет тенденции к улучшению с совершенствованием оборудования для КТ, что может говорить о необходимости мануальной пальпации во время хирургических вмешательств [76, 77]. С другой стороны, мануальная пальпация возможна только во время открытых операций, которые связаны с большей хирургической травмой и развитием в дальнейшем спаечного процесса. Учитывая, что половине пациентов в дальнейшем может потребоваться повторное удаление метастазов, преимущество мануальной пальпации уже не выглядит столь очевидным. По данным Margaritora с соавт., очаги размерами более 10 мм можно выявить с чувствительностью 100%, вне зависимости от того, на каком оборудовании выполнена КТ. Для очагов размерами менее 6 мм предпочтительно выполнение МСКТ по сравнению с КТ высокого разрешения: чувствительность составляет 62% и 48% соответственно [77]. По данным Pfannshmidt с соавт., уменьшение толщины срезов с 5 мм до 3 мм позволяет увеличить чувствительность КТ с 83,7% до 88,8%. Автор также показал высокую чувствительность для образований менее 4 мм в диаметре при условии работы узкоспециализированных диагностов — 74,7% [78].

Чувствительность ПЭТ в оценке распространения опухолевого поражения лёгких отстаёт от современной КТ. По данным Fortes с соавт., она составляет всего 67,5%, при этом для очагов менее 10 мм — только 29,6% [79]. Схожие данные опубликованы Meyerhoefer с соавт., которые на основании результатов обследования 181 пациента доложили у чувствительности ПЭТ 7,9% для новообразований 4–5 мм, 33,3% — для 6–7 мм, 56,8% — для 8–9 мм, 63,6% — для 10–11 мм и 100% — для 12 мм и выше [80]. Однако несомненным преимуществом ПЭТ является высокая специфичность. По данным Fletcher, ПЭТ позволило верно идентифицировать 58% доброкачественных новообразований лёгких, которые были определены как злокачественные на основании КТ [81]. ПЭТ/КТ является более дорогостоящим, но наиболее эффективным методом диагностики поражения лёгких [82]. По данным Kim с соавт., чувствительность и специфичность КТ, ПЭТ и ПЭТ/КТ в диагностике лёгочных метастазов составили

93%, 69%, 97% и 31%, 85%, 85% соответственно [83]. ПЭТ является методом выбора диагностики новообразований лёгкого более 0,8 см в диаметре по данным клинических рекомендаций США [84]. Для новообразований меньшего размера предпочтение отдаётся КТ.

Современными альтернативами ПЭТ/КТ являются КТ с системой двойной энергии, перфузионное КТ, МРТ в режиме DWI, однако для всех этих методов пока недостаточно доказательной базы, чтобы оценить их сравнительную эффективность. Mori с соавт. удалось продемонстрировать преимущество МРТ DWI перед ПЭТ в специфичности интерпретации результатов за счёт отсутствия специфичного для ПЭТ ложноположительного накопления радиофармпрепарата (РФП) в зоне активного воспаления [85].

Таким образом, несомненным преимуществом КТ является высокая чувствительность, особенно в отношении новообразований менее 1 см в диаметре и большая доступность [86, 87], а ПЭТ — более высокая специфичность. Отдельные авторы докладывают о преимуществе МСКТ перед ПЭТ как в плане чувствительности, так и специфичности при условии работы опытного диагноста и ставят под сомнение роль ПЭТ в диагностике метастатических опухолей лёгких [39, 80, 88, 89].

Наибольшую сложность в дифференциальной диагностике представляют солитарные метастазы. По данным Toomes с соавт., у 0,4–9% пациентов, которые проходят хирургическое лечение с диагнозом ранний рак лёгкого, после гистологического исследования устанавливают метастазы из невыявленного первичного очага [90]. Около четверти всех солитарных новообразований лёгких являются метастазами [91]. Метастатические очаги чаще локализуются в нижних долях лёгких, в то время как первичные опухоли — в верхних долях.

Визуальная картина выявленных на КТ метастазов даёт возможность сделать предположение о характере их происхождения. Так, для рака толстой кишки, почки, простаты, эндометрия и хориокарциномы характерны крупные солитарные очаги округлой формы с чёткими границами. Множество мелких очагов диаметром до 4 мм может наблюдаться при раке молочной,

поджелудочной железы, почки, медуллярном раке щитовидной железы, остеосаркоме. Очаги с выраженной тенденцией к распаду и образованию кавитаций чаще всего наблюдаются при опухолях головы и шеи, а также некоторых других видах плоскоклеточного рака [91].

Спонтанный пневмоторакс является редкой манифестацией метастатического поражения лёгких и у онкологических пациентов встречается практически исключительно при остеосаркоме, в 5–7% случаев [92]. Другим характерным проявлением метастазов остео- и хондросарком является кальцификация метастатических очагов. Реже такое явление может встречаться при метастазах слизистых аденокарцином желудочно-кишечного тракта.

Нечёткие размытые контуры метастатических очагов могут быть признаками метастазов хориокарциномы, ангиосаркомы, некоторых видов рака почки.

Ключевым вопросом для хирурга остаётся возможность отказа от мануальной интраоперационной ревизии лёгкого и более широкого внедрения торакоскопических технологий в лечении метастатических опухолей лёгких. Данные литературы по этому вопросу остаются очень противоречивыми. Так, Margaritora с соавт. на основании опыта 166 открытых резекций лёгкого по поводу метастазов злокачественных новообразований докладывает о ложноотрицательных результатах КТ у 20 из 52 пациентов с опухолями менее 6 мм в диаметре [77]. Parson с соавт. представляют схожие данные на основании опыта 41 операции — интраоперационная пальпация позволила дополнительно выявить 22% удалённых новообразований [93]. Macherey с соавт. провели мета-анализ 56 публикаций, посвящённых данному вопросу. Всего в анализ вошли результаты лечения 1472 пациентов, которым в 75% случаев были выполнены открытые оперативные вмешательства. Авторы отмечают значительный разброс в публикуемой чувствительности КТ — от 34% до 97%. Интраоперационное мануальное исследование приводило к удалению большего числа очагов, однако 48,5% из них оказывались доброкачественными. Авторы сделали вывод, что влияние интраоперационной пальпаторной ревизии на выживаемость невозможно

оценить на основании имеющегося опыта [76]. Несмотря на это, некоторые авторы отказались от торакоскопических операций в своей практике из-за невозможности проведения полноценной интраоперационной ревизии невыявленных при КТ очагов [77, 93, 94].

Современные методы программной компьютер-ассистированной диагностики позволяют выявить при КТ на 5% больше образований по сравнению с обычным исследованием [95, 96]. В то же время, характер выявленных очагов до 5 мм должен трактоваться с осторожностью. По данным Ginsberg с соавт., только 42% удалённых торакоскопически образований менее 5 мм в диаметре оказались злокачественными [97].

Таким образом, проблема диагностики образований лёгких менее 1 см остаётся нерешённой, многое может зависеть об субъективных факторов, связанных с особенностями работы отдельных клиник, включая хирургические подходы и обучение специалистов.

#### **1.4 Факторы прогноза при метастатических опухолях лёгких**

Существуют как универсальные, так и специфичные для различных заболеваний факторы прогноза при метастатических опухолях лёгких.

##### **Время удвоения опухоли**

Одним из первых предложенных универсальных прогностических факторов при метастазировании в лёгкие является время удвоения опухоли. Данный термин был впервые использован Collins с соавт. в 1956 году [98]. Авторы отслеживали время двукратного увеличения среднего значения из двух максимальных измерений диаметра лёгочного метастаза на основании данных рентгенографии. Учитывался только наиболее быстро растущий метастаз. Модель позволяла оценивать прогноз самых разных заболеваний. Так, время удвоения составляло от 11 до 100 дней для метастазов рака молочной железы, от 13 до 58 дней для метастазов опухолей яичка, от 11 до 150 дней для метастазов колоректального рака, от 5 до 340 дней для метастазов сарком [33]. Время удвоения до 40 дней универсально связано с худшим прогнозом [32]. Для сарком этот показатель



может быть уменьшен до 20 дней [99], а для меланомы — увеличен до 60 [100]. Необходимость длительного наблюдения и сомнительная обоснованность выжидательной тактики придают этому критерию более академическое, нежели практическое значение. Некоторые авторы указывают на обоснованность выжидательной тактики и анализа дополнительных факторов прогноза у пациентов с сомнительными показаниями к резекции метастазов в лёгких [101], вплоть до рутинного ожидания не менее 3 месяцев перед принятием решения о резекции [102, 103].

### **Безрецидивный период**

Другим важным универсальным фактором прогноза является безрецидивный период (DFI) до появления лёгочных метастазов, хотя его ценность оспаривается некоторыми авторами [104-106]. Согласно данным международного регистра пациентов с лёгочными метастазами IRLM, безрецидивный период более 36 месяцев связан со значительно лучшими результатами лечения: 45% по сравнению с 33% ( $p < 0,05$ ) [2]. Эти результаты исследования были подтверждены О. Rena с коллегами (2006), показатели 5-летней выживаемости составили 22,6%, 38,6% и 55% у больных с DFI 0–11 месяцев, 12–35 месяцев и  $> 36$  месяцев, соответственно [107]. Напротив, в исследовании смешанной группы из 250 пациентов авторы не отметили влияния безрецидивного периода на отдалённые результаты лечения [108]. Противоречивые данные о прогностической значимости безрецидивного периода могут частично объясняться различной ролью этого фактора в зависимости от локализации первичной опухоли. Так, для метастазов колоректального рака безрецидивный период, вероятно, не имеет прогностического значения [109, 110], а для метастазов сарком он, наоборот, принципиально важен [111].

### **Количество метастазов**

Наилучший прогноз отмечается у пациентов с солитарными метастазами в лёгких, вне зависимости от характера первичной опухоли [2]. По данным Международного регистра метастазов в лёгких 5-летняя выживаемость больных при солитарном поражении составляет 43%, а при множественном поражении —

27% [2]. Тем не менее, этот факт не снижает необходимости хирургического лечения при множественном метастатическом поражении лёгких. Даже у пациентов с двухсторонним поражением хирургическое лечение может обеспечить выживаемость, сравнимую с больными с односторонними метастазами [105, 112]. Данные метаанализа исследований, посвящённых резекции метастазов колоректального рака в лёгких говорят о том, что хорошая выживаемость и полное излечение возможны только у пациентов с солитарными очагами [113]. В исследовании Cho с соавт. 5-летняя выживаемость пациентов с 1, 2–3, с 4 и более лёгочными метастазами составила 70, 56,2 и 33,7% соответственно (все различия достоверны) [114]. Большинство авторов сходится во мнении, что наличие не более 5 метастазов, вне зависимости от поражения одного или обоих лёгких, связано с благоприятным прогнозом, а хирургическое лечение в подобных ситуациях должно быть приоритетным [115, 116]. Диаметр метастаза более 2 см также связан с негативным прогнозом [117, 118]. При размерах метастатических очагов более 3,5 см 5-летняя выживаемость составляет не более 11% [119, 120].

### **Поражение внутригрудных лимфатических узлов**

У 20-25% пациентов с метастазами в лёгких могут быть поражены внутригрудные лимфатические узлы [121]. Это один из наиболее значимых негативных факторов прогноза [122, 123]. В таких ситуациях целесообразность проведения хирургического лечения находится под вопросом, а оценке состояния этих узлов должно быть уделено особое внимание в процессе обследования больных [124, 125]. По данным Renaud с соавт., локализация поражённых лимфатических узлов в средостении или в корне лёгкого не играет дополнительной роли в определении прогноза [57]. Однако в исследовании Veronesi G. с соавторами, в которое вошло 127 пациентов, общая 5-летняя выживаемость снижалась с 60% до 48% у пациентов с поражением любых внутригрудных лимфатических узлов и до 17% при поражении бронхопульмональных и корневых лимфоузлов. При поражении медиастинальных лимфоузлов пятилетний рубеж не пережил ни один пациент

[126]. Рутинное удаление визуально неизменённых лимфатических узлов позволяет выявить их метастатическое поражение у 13% пациентов, что говорит о необходимости совершенствования предоперационной диагностики [127]. В двух исследованиях была показана тенденция к улучшению результатов лечения при проведении медиастинальной лимфодиссекции — у больных почечноклеточным раком ( $p=0,068$ ) в исследовании Winter [128] и у смешанной группы пациентов в исследовании Seebacher (с 25 до 31%,  $p=0,19$ ) [129]. Безусловно, этих данных недостаточно, чтобы рекомендовать проведение медиастинальной лимфодиссекции. Достоверной информации о роли поражения внутригрудных лимфатических узлов в зависимости от гистологического строения первичной опухоли пока не накоплено.

### **Опухолевые маркёры**

Специфичными для заболеваний факторами прогноза являются, в первую очередь, опухолевые маркёры. Для несеминомных герминогенных опухолей это ХГЧ и АФП [43, 130], для колоректального рака — РЭА [130]. Повышение уровня РЭА  $>10$  нг/мл свидетельствует о неблагоприятном прогнозе [131]. В одном из исследований 5-летняя выживаемость составила 18,9% у больных с РЭА 5–10 нг/мл и 59,3% — у больных с нормальными уровнями РЭА и прогностическая разница была более выражена у больных с уровнями РЭА, более чем в два раза выше нормы [132]. В исследовании Higashiyama M. (2009) у пациентов с нормальным уровнем РЭА 5-летняя выживаемость составила 60%, тогда как выживаемость в группе с высоким уровнем РЭА составила 18% [133]. Исходное повышение маркеров может позволить диагностировать метастазы в лёгких, но одновременно является и сильным негативным фактором прогноза. Ряд авторов не рекомендуют удаление метастазов у пациентов с исходно повышенным уровнем маркёров, особенно при колоректальном раке [113, 134].

### **Ответ на индукционную химиотерапию**

Успехи комбинированного лечения позволили выявить новые, ранее не изучавшиеся факторы прогноза. Так, ответ на индукционную химиотерапию является положительным фактором прогноза у пациентов, которым выполняется

удаление метастазов колоректального рака [135, 136]. В исследовании Younes с соавт. проведение химиотерапии до удаления метастазов позволило повысить медиану выживаемости с 19,1 до 34,9 месяцев [137].

Перспективы определения прогноза лежат в области молекулярной диагностики. Всё большую роль приобретает генетическая форма заболевания, которая позволяет обеспечить более персонализированный подход к определению показаний к хирургическому лечению метастатического заболевания, хотя данный подход пока не до конца изучен и не нашёл отражения в существующих рекомендациях [138].

Наиболее значимым фактором прогноза для всех лёгочных метастазов является радикальность удаления метастазов, что подводит нас к следующей главе обзора, посвящённой хирургическому лечению [139, 140].

### **1.5 Показания, выбор объёма операции и хирургическая тактика при лечении метастатических опухолей легких**

Показания к хирургическому лечению лёгочных метастазов постепенно расширяются. Однако остаётся необходимым соблюдение следующих условий: отсутствие заболевания в области первичной опухоли, отсутствие внелёгочных метастазов, отсутствие нерезектабельных метастазов в лёгких, отсутствие нехирургических альтернатив для полного излечения, функциональная переносимость хирургического вмешательства [104].

Наиболее часто лёгочные метастазы располагаются субплеврально, у 70-90% пациентов — в плащевой зоне лёгких [14]. Их удаление технически не представляет большой сложности, и большинство авторов говорит об адекватности латеральных краёв резекции в пределах 0,5–1 см [141].

Целью хирургического лечения является достижение радикальности (R0) резекции при сохранении лёгочной паренхимы как можно больше. Таким образом, объём резекции напрямую зависит от размера и локализации метастазов. С учётом объёма резекции операции можно разделить на три основные категории:

атипичные резекции лёгких, анатомичные резекции (сегментэктомия, лобэктомия и пневмонэктомия) и комбинированные операции.

В подавляющем большинстве случаев объём операции возможно ограничить клиновидной резекцией [142]. В случае больших или центрально расположенных метастазов или множественных метастазов в одной доле, а также когда есть сомнение относительно происхождения поражения (вторая первичная опухоль против метастаза), требуется выполнение анатомической резекции (сегментэктомия, лобэктомия или пневмонэктомия). Анатомические резекции могут также использоваться у пациентов с поражением лимфатических узлов (N1). Отдельные авторы описывали возможность расширения объёма операции до пневмонэктомии, однако медиана выживаемости в серии из 42 пациентов, которым были выполнены подобные вмешательства, составила всего 6,5 месяцев [143]. Koong с соавт. при анализе результатов лечения 133 пациентов из объединённого регистра, которым была выполнена пневмонэктомия по поводу метастазов в лёгких, также отметили низкую 5-летнюю выживаемость в этой группе — всего 20% [144]. В то же время отсутствует группа сравнения больных, которые бы получали только химиотерапевтическое лечение, и говорить о неэффективности хирургического подхода в подобных ситуациях преждевременно. Ряд авторов на основании анализа небольших групп пациентов и отдельных клинических наблюдений говорят о том, что пневмонэктомия при метастазах в лёгких позволяет добиться схожих с клиновидными резекциями отдалённых результатов, несмотря на значительно большую распространённость опухолевого поражения [145-147]. Небольшое число подобных наблюдений, доступных в литературе, не позволяет провести объективную оценку оправданности такого расширения объёма операции. В большинстве случаев расширенные и комбинированные вмешательства при метастатическом поражении лёгких выполняются только при отсутствии или исчерпанности ресурсов других видов лечения.

При планировании хирургического вмешательства следует принимать во внимание функциональные резервы лёгких. Большое влияние на

послеоперационную функцию могут оказывать курение, использование в анамнезе пневмотоксичных (например, блеомицин) или кардиотоксичных (например, доксорубицин) химиопрепаратов, лучевая терапия на область груди. В таблице 2 представлены параметры, которые рекомендуется оценивать помимо общего функционального статуса (рекомендации American College of Chest Physicians, адаптировано) [148].

**Таблица 2** — Функциональные параметры при планировании операции на лёгких

Параметр	Операция	
	лобэктомия или меньше	пневмонэктомия
Объём форсированного выдоха (ОФВ1)	>1,5 л	>2 л
Диффузионная способность лёгких для угарного газа (DLCO)	80% или больше предполагаемого	
Максимальное потребление кислорода ( $V_{O_2max}$ )	Не менее 15 мл/кг/мин.	

При планировании открытых операций при двухстороннем поражении лёгких необходимо производить первое вмешательство на стороне с меньшим поражением, которая в дальнейшем сможет взять на себя основную функциональную нагрузку после второй операции. Двухстороннее метастатическое поражение не рассматривается как противопоказание для хирургического лечения метастазов [149, 150], хотя отдалённые результаты подобных вмешательств могут быть значительно хуже — ОР 1,81 [151].

Во время операции необходима ревизия, возможно также биопсия внутригрудных лимфатических узлов. В то время как поражение лимфатических узлов является негативным фактором прогноза и формальным противопоказанием к удалению лёгочных метастазов, их стадирование может иметь большое значение для определения дальнейшей тактики лечения. При выполнении открытых операций по поводу множественных метастазов выполняется тщательная ревизия и маркировка всех обнаруженных опухолевых узлов. После

этого принимается окончательное решение об объёме хирургического вмешательства.

При условии правильно выбранной тактики и объёма операции, в группе пациентов с метастатическим поражением лёгких возможно достичь высоких отдалённых результатов лечения с относительно низким риском периоперационных осложнений. Группа Heidelberg опубликовала мета-анализ всех исследований, проведённых в 1995–2006 гг., в который было включено в общей сложности 1684 пациента, перенесших удаление метастазов лёгких. Послеоперационная летальность варьировала от 0 до 2,5%, а общая 5-летняя выживаемость составила 48%, при этом выживаемость пациентов без поражения внутригрудных лимфатических узлов составила 60% [48]. В отдельных сериях 5-летняя выживаемость больных после удаления метастазов в лёгких достигает 63,2% [152].

Наличие внелёгочных метастазов уже не является абсолютным противопоказанием для удаления метастазов. Так, Mineo с соавт. удалось продемонстрировать 51% 5-летнюю выживаемость у больных колоректальным раком с метастазами в печени и лёгких, перенесших синхронное или последовательное удаление всех очагов [153].

### **1.6 Выбор хирургического доступа при удалении лёгочных метастазов**

Выбор хирургического доступа зависит от локализации и степени распространённости заболевания, а также индивидуальных предпочтений оперирующего хирурга. Каждый доступ имеет свои преимущества и недостатки. Обобщённая информация о хирургических доступах представлена в таблице 3.

При открытых вмешательствах традиционная боковая торакотомия обеспечивает наиболее полный доступ к лёгкому с одной стороны и может иметь преимущество при необходимости удаления множественных метастазов, в особенности на нижних долях лёгких. Она позволяет полноценно провести ревизию, оценить паренхиматозное поражение и состояние лимфоузлов корня легкого и средостения. При двухстороннем поражении выбор должен быть сделан

между последовательными или одномоментными торакотомными доступами, иногда используется стернотомия.

**Таблица 3** — Возможные хирургические доступы

Хирургический доступ	Визуализация метастазов	Возможность пальпации лёгкого	Боль	Осложнения	
				СДО*	ХО*
Боковая торакотомия	отличная	отличная	тяжелая	++	+
Стернотомия	оптимальная (кроме задних) отделов)	отличная	умеренная	+	- +
Торакоскопия	средне-оптимальная (если очаг периферический)	нет	лёгкая	-	+
Торакоскопия с дополнительной миниторакотомией	оптимальная	средняя	умеренная лёгкая	- +	+

\* СДО — сердечно-дыхательные осложнения; ХО — хирургические осложнения

Стернотомия является более щадящим доступом, связанным с меньшим числом послеоперационных осложнений, меньшим болевым синдромом и функциональными ограничениями. Кроме того, она позволяет выполнить пальпаторную ревизию обоих лёгких, однако доступ к задним отделам лёгких ограничен. Roth с соавт. считают данный доступ предпочтительным при отсутствии метастазов в задних долях лёгких [154]. В своём исследовании они сравнили результаты лечения 84 больных с лёгочными метастазами сарком мягких тканей, половине из которых операция была выполнена стернотомным, а половине — торакотомным доступом. Авторы не отметили различий ни в общей, ни в безрецидивной выживаемости, ни в частоте послеоперационных осложнений (10% и 15% соответственно). Однако у 5 из 13 пациентов, у которых при КТ определялись только односторонние метастазы, после стернотомии обнаруживалось двухстороннее поражение. Авторы делают заключение о том, что использование стернотомного доступа позволяет выявить больше метастатических очагов и избежать повторной операции у значительной части пациентов. К схожим выводам приходят авторы другого исследования, которые



выявили недиагностированное двухсторонне поражение лёгких у 29% пациентов при использовании стернотомного доступа [155]. Однако в нерандомизированном исследовании больных с двухсторонним поражением лёгких Saito отметил снижение выживаемости в группе пациентов, которым выполнялась стернотомия по сравнению с торакотомным доступом. Автор связывает это с невозможностью адекватной ревизии задних долей лёгких и оставлении невыявленных метастатических очагов [156].

Значительные разногласия до сих присутствуют в литературе относительно применимости торакоскопических операций для потенциально радикального лечения. Ключевой проблемой является невозможность полноценной мануальной ревизии. McCormack с соавт. выполнили торакоскопические резекции по поводу метастазов в лёгких 18 пациентам, в конце операции всем больным была выполнена торакотомия и мануальная пальпация лёгкого. У 56% пациентов были найдены дополнительные метастазы [157]. Eckard с соавт. указывает на риск оставления невыявленных метастазов у каждого третьего пациента и категорически говорит о неприменимости торакоскопических операций для лечения метастатического заболевания [94]. Cerfolio с соавт. указывает на возможность снижения числа пропущенных метастазов до 18% при современной КТ-диагностике специально подготовленной группой специалистов, а также предлагает следующие критерии отбора пациентов для торакоскопических операций: не более 3 метастазов в лёгких, максимальные размеры опухоли не более 1,5 см, их периферическое расположение в верхних и/или средних долях лёгких. Для остальных ситуаций автор предлагает торакотомный доступ [158].

В 2002 году d'Amato предложил гибридный доступ для удаления лёгочных метастазов. Стандартный торакоскопический доступ дополнялся пятисантиметровой передне-латеральной торакотомией, позволяющей мануальное исследование гемиторакса. При необходимости подобный разрез делался и с противоположной стороны [159]. В 2011 году Long с соавт. предложили торакоскопические операции с ручной ассистенцией, во время которых торакоскопический доступ дополнялся разрезом в верхнем эпигастрии с

ручным доступом в плевральную полость через грудинно-рёберный треугольник [160]. Во всех случаях авторы говорят о минимальной дополнительной травме и возможности удовлетворительной мануальной ревизии плевральной полости. В то же время не следует забывать и о негативных последствиях дополнительной пальпации. Значительная доля выявленных интраоперационно новообразований могут быть доброкачественными, а их удаление означает дополнительную травму для пациента. В этой ситуации оценить истинное значение мануальной пальпации невозможно в отсутствии рандомизированных исследований [161].

Однако ключевым критерием эффективности лечения в онкологии является не число невыявленных метастазов, а общая выживаемость. Многие авторы продемонстрировали одинаковые отдалённые результаты у пациентов, перенесших открытые и торакоскопические операции по поводу лёгочных метастазов [162, 163]. При этом торакоскопические операции имеют все известные преимущества миниинвазивной хирургии, включая минимальное развитие спаечного процесса, уменьшение болевого синдрома, быструю реабилитацию и косметический эффект [161, 164], а в 2015 году был опубликован мета-анализ, демонстрирующий тенденцию к лучшим отдалённым результатам лечения в группе торакоскопических операций [165]. Кроме того, согласно данным метаанализа 7 исследований, торакоскопические операции имеют значительные преимущества у пациентов с ограниченным лёгочным резервом и низким функциональным статусом [166]. Обобщённые данные опубликованных работ по сравнению эффективности открытых и торакоскопических операций по поводу лёгочных метастазов представлены в таблице 4. Только в одном нерандомизированном исследовании были продемонстрированы лучшие результаты после открытых операций. При этом данное преимущество не подтверждалось при многофакторном анализе [174].

Вероятно, для выбора хирургического доступа может использоваться дифференцированный подход. Например, Cerfolio с соавт. предложили критерии выбора хирургического доступа (торакоскопия или торакотомия) на основании

числа, размера и локализации метастазов. Критерии выбора обобщены в таблице 5 [158].

**Таблица 4** — Отдалённые результаты открытых и торакоскопических операций по поводу метастазов в лёгких

Автор, год	Заболевание	Число наблюдений		БРВ, %		p	ОВ, %		p
		ТС	О	ТС	О		ТС	О	
Watanabe, 1998 [167]	Различные, КРР	22	16	-	-	-	56,4	48,6	>0,05
Mutsaerts, 2002 [168]	Различные	8	12	50	42	-	67	70	0,85
Nakajima, 2008 [161]	КРР	72	71	34,4	21,1	0,047	49,3	39,5	0,064
Gossot, 2009 [169]	Саркома	31	29	26,4	24,8	0,74	52,5	34	0,2
Maeda, 2009	КРР	18	12	46,1		-	73,9		-
Carballo, 2009 [170]	Различные, саркома	36	135	67	51	0,27	69,6	58,8	0,24
Nakas, 2009 [171]	КРР	25	27	20	29	0,72	72	80	0,75
Chao, 2012 [164]	КРР	90	53	40	54	0,23	51	43	0,21
Miyazaki, 2012 [172]	Опухоли головы и шеи	9	16	-	-	-	90% (1 год)		-
Han, 2013 [173]	Различные, КРР	62	43	45	48	0,691	85	72	0,21
Su, 2013 [174]	Различные, КРР	68	133	-	-	-	37,9	56,4	0,004
Hou, 2015 [162]	КРР	57	57	39	36	0,457	50	46	0,251

*ТС — торакоскопические, О — открытые, n — число наблюдений, БРВ — безрецидивная выживаемость, ОВ — общая выживаемость, КРР — колоректальный рак*

**Таблица 5** — Выбор хирургического доступа в зависимости от числа, размеров и локализации метастатического поражения

Характеристика метастазов	ДОСТУП	
	Торакоскопия	Торакотомия
Число	1–3	> 3
Размер	<1,5 см	>4 см
Локализация	периферические	центральные
Поражённая доля	верхняя, средняя	нижняя

## 1.7 Повторные операции при метастатическом поражении лёгких.

### Альтернативы хирургическому лечению

Отсутствуют единые данные об эффективности повторного удаления метастазов в лёгких. Одни авторы говорят о резком снижении эффективности повторных операций [175], другие — не отмечают значимых различий в прогнозе результатов подобных вмешательств [176]. По данным Kim с соавт., 5-летняя выживаемость 41 пациента, перенесших однократное удаление метастазов составила 23%, а те же показатели для 28 пациентов, перенесших более одной операции, составили 29% [176]. Jungraithmayr с соавт. представили результаты лечения небольшой группы из 9 пациентов, которым ранее было выполнено от 1 до 3 атипичных или сегментарных резекций лёгкого по поводу метастазов. Всем пациентам была выполнена пневмонэктомия. Авторы продемонстрировали, что даже при таком объёме поражения возможно добиться 3-летней выживаемости 34% [145].

Nachimaги с соавт. отметил 64% 5-летнюю выживаемость у 33 пациентов, которым было выполнено более одной резекции лёгких по поводу метастазов колоректального рака [177]. При этом авторы отмечают, что количество повторных операций при условии использования торакоскопического доступа не ограничено, а единственным достоверным фактором прогноза, который позволяет определить целесообразность выполнения операции, является предоперационный уровень РЭА.

Эффективность повторного удаления метастазов показана для различных заболеваний. Так, при повторном удалении метастазов сарком, по данным систематического анализа 14 исследований, выживаемость 579 пациентов, которым было выполнено более одной операции, была не только не ниже, но достоверно ( $p=0,042$ ) выше таковой у пациентов после единственной операции на лёгком [178]. Схожие данные получены для лёгочных метастазов колоректального рака, что привело к повышению доли повторных операций с 15% до 20% по данным метаанализа 51 исследования с общим количеством пациентов 3504 [179].

Однако столь хорошие результаты повторных резекций лёгочных метастазов могут частично объясняться и недостатками статистического анализа. При сравнении результатов единственного и повторного удаления метастазов в последнюю группу *a priori* попадают пациенты, которые дожили до повторной операции и у которых за этот промежуток времени не произошло статистически значимого события. Это автоматически означает отбор больных в группу повторных резекций [180]. Кроме того, течение заболевания с периодическим появлением единичных метастазов без системной диссеминации может быть признаком особой клинической формы заболевания. Повторное удаление единичных метастазов является этически и клинически оправданным решением, но, с объективной точки зрения, научного подтверждения эффективности данного подхода до сих пор не получено.

Радиочастотная термоабляция может быть альтернативой повторным хирургическим вмешательствам по поводу метастазов лёгочных метастазов [181], однако большинству пациентов требуется более одной подобной процедуры [182]. Ваеге с соавт. представили опыт 566 термоабляций по поводу лёгочных метастазов. У 52% пациентов первичным заболеванием был колоректальный рак, у 78% отмечалось не более 2 метастазов, медиана размера которых составила 15 мм (4–70 мм). Общая 5-летняя выживаемость в исследуемой группе составила 51,5%, наиболее высокая — у больных колоректальным раком (56%), наиболее низкая — у больных саркомами (41,5%). Частота продолженного роста или рецидивов в зоне абляции составила 11,1% [183]. Эти результаты сопоставимы с опубликованными результатами хирургического лечения, однако отсутствие рандомизированных исследований не позволяет провести объективного сравнения.

Также возможно использование стереотаксической лучевой терапии. Опыт применения этой технологии ограничен, однако частота полных ответов в доступных публикациях составляет от 87% до 100% [184]. В исследовании Saoki с соавт. 5-летняя выживаемость 66 пациентов, которым была выполнена стереотаксическая лучевая терапия по поводу метастазов различных видов

опухолей в лёгкие, составила 76%. У 92,1% очаги были менее 3 см в диаметре, у всех — единичные метастазы [185]. Rieber с соавт. проанализировали результаты использования данной методики у 700 больных с лёгочными метастазами, которым было противопоказано хирургическое лечение. 2-летняя общая выживаемость составила 54,4%, только у 6,5% пациентов развились осложнения 2 степени и выше [186]. Столь высокие результаты могут частично объясняться селекцией пациентов, однако возможно, что роль нехирургических методов лечения метастатического поражения лёгких будет увеличиваться.

Таким образом, мы рассмотрели основные принципы лечения внутригрудных метастазов злокачественных новообразований. Несмотря на большой объём проведённых исследований, отмечается значительная гетерогенность результатов в отношении факторов риска и критериев отбора пациентов для хирургического лечения, что обосновывает актуальность нашего исследования. В первой главе работы мы рассмотрели только общие вопросы хирургического лечения внутригрудных метастазов, актуальные для всех видов злокачественных новообразований. Более подробно нозологический подход к каждому заболеванию мы рассмотрим в соответствующих главах, что позволит нам представить анализ литературы в соотношении с собственными результатами.

## **ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

### **2.1 Дизайн исследования**

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

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

Все пациенты подписывали письменное информированное согласие на проведение лечения. Показания к операции устанавливали на основании действовавших на момент проведения лечения клинических рекомендаций. Допускались любые формы предшествующего лечения.

### **2.2 Обследование перед началом лечения**

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

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

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

Также рутинное обследование перед хирургическим лечением включало выполнение общего и биохимического анализов крови, коагулограммы, ЭКГ,

спирометрии, ЭГДС, консультации терапевта (для пациентов старше 60 лет), УЗИ, КТ или МРТ брюшной полости. По показаниям назначались дополнительные обследования.

Решение о хирургическом лечении метастазов в легких принимали на консилиуме с участием не менее 2 хирургов, химиотерапевта, лучевого терапевта.

При подозрении на метастатическое поражение легкого выполняли попытку цитологической верификации. Центральные расположенные метастатические очаги пунктировали трансбронхиально, периферические очаги — трансторакально. Цитологическая верификация не была обязательным условием для установки показаний к хирургическому лечению. В отдельных случаях решение принималось на основании данных рентгенологической картины, анамнеза, данных лабораторного исследования опухолевых маркеров и обсуждения на мультидисциплинарном консилиуме.

### **2.3 Хирургическое лечение. Техника и инструментальное обеспечение торакоскопических операций**

Решение вопроса о хирургическом лечении внутригрудных метастазов принимали на онкологическом консилиуме с участием не менее 2 торакальных хирургов-онкологов. Хирургическое лечение рассматривали в тех случаях, когда очаги в лёгких были единственным проявлением заболевания. Приоритетно для хирургического лечения отбирали пациентов с впервые выявленными резектабельными метастазами в лёгких или резектабельными метастазами в лёгких после химиотерапевтического лечения, на фоне которого удалось добиться частичного ответа или стабилизации опухолевого процесса. Также хирургическое лечение выполняли у пациентов с условно-резектабельными метастазами в лёгких, когда ресурсы ХТ были исчерпаны, либо метастазы в лёгких были симптомны (кровохарканье, болевой синдром и т.д.). Понятие резектабельности и условной резектабельности для метастазов в лёгких остаётся субъективным и оценивается преимущественно в аспекте риска развития функциональных нарушений после хирургического вмешательства. Наиболее часто отбирали



пациентов, которым удаление очагов в лёгких было возможно за счёт выполнения атипичной резекции одного или нескольких сегментов лёгкого или лобэктомии, без резекции соседних анатомических структур. При этом наличие двухстороннего поражения не было ограничением при определении показаний к операции, но было необходимо заключение консилиума о низком риске развития стойкой дыхательной недостаточности как последствия операции. Такие очаги оценивали как резектабельные. Метастатические очаги, для удаления которых было необходимо расширение операции до билобэктомии или пневмонэктомии, а также очаги, удаление которых требовало резекции соседних структур (например, грудной стенки, перикарда), расценивали как условно резектабельные. Показания к подобным операциям были более узкие: отсутствие ресурсов лекарственного лечения и симптомность метастатических очагов, как было указано выше.

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

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

Мы рассмотрим детальнее технику выполнения торакоскопических хирургических вмешательств.

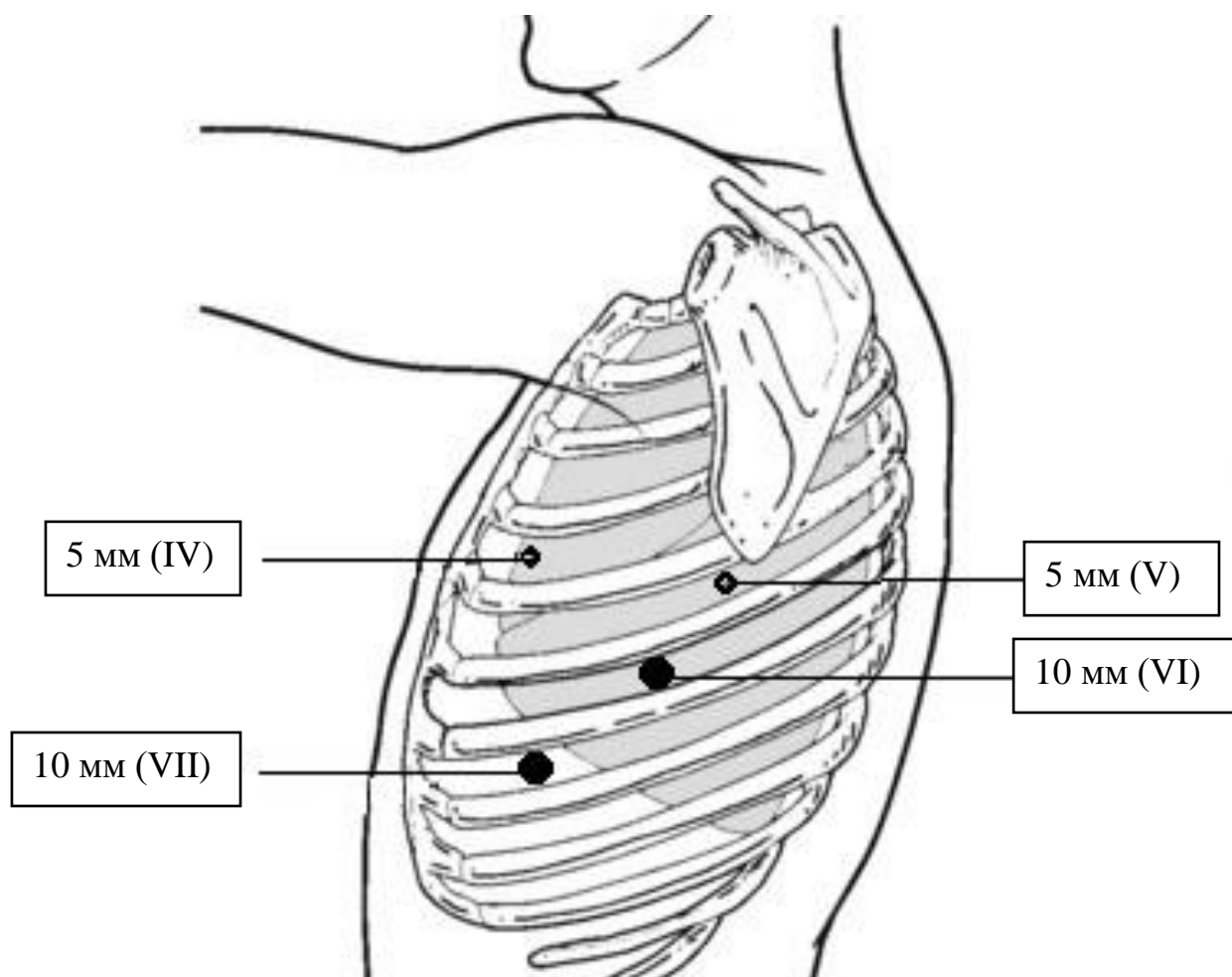
Во всех случаях использовалась методика полностью торакоскопических операций, без ручной ассистенции. Инсуффляцию воздуха не производили. Миниторакотомию выполняли только для удаления операционного материала. Все вмешательства выполняли под общим комбинированным наркозом, с однолёгочной вентиляцией. На стороне операции вентиляцию не проводили. При необходимости пальпации легкого для идентификации внутрипаренхиматозно расположенного очага, а также во время операций, выполняемых по поводу метастазов сарком мягких тканей, её осуществляли через дополнительно расширенный на 2 см разрез для 10-миллиметрового торакопорта. Позицию

одного из 10-мм торакопортов корректировали с учётом ожидаемой локализации внутрипаренхиматозно расположенного очага, для повышения вероятности его интраоперационной идентификации.

Стандартный набор оборудования для торакоскопической операции включал 10-мм камеру с тридцатиградусной оптикой, порты 10 мм и 5 мм, два монитора, эвакуатор жидкости, электрохирургический инструмент (моно-, биполярный или ультразвуковой), набор зажимов, ножницы, диссектор. Для выполнения резекции легочной ткани использовали линейные эндохирургические механические степлеры (например, «EndoGIA» (US Surgical, Norwalk, CT)) и фиссуры. Для пересечения сосудов использовали 2 мм и 2,5 мм кассеты, для пересечения бронхов — 3,5 мм и 4,8 мм кассеты. Для эвакуации препаратов использовали одноразовые контейнеры.

Краевые и клиновидные резекции легкого выполняли с использованием линейных сшивающих аппаратов. При необходимости использования нескольких линейных сшивающих аппаратов линии пересечения аппаратных швов укрепляли ручным торакоскопическим S-образным швом. Десятимиллиметровый оптический порт устанавливали в VI межреберье по задней подмышечной линии. Порты 10 мм и 5 мм для инструментов устанавливали индивидуально, с учётом локализации метастатических очагов. Порты располагали в форме треугольника для обеспечения оптимального угла работы и минимизации пересечения инструментов внутри грудной клетки.

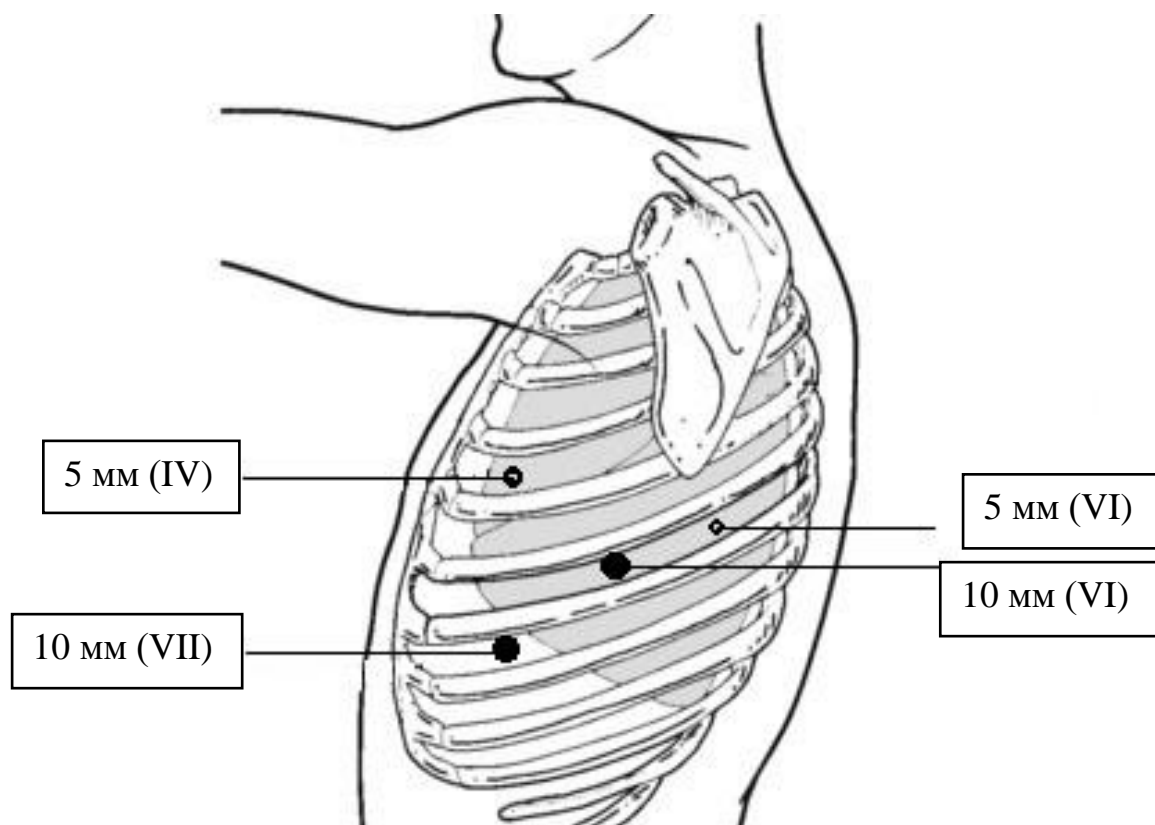
При выполнении торакоскопической верхней лобэктомии слева оптический порт 10 мм устанавливали в VI межреберье по средней подмышечной линии, порт 5 мм для зажима в IV межреберье по передней подмышечной линии, и основной рабочий порт 10 мм — в VII межреберье по передней подмышечной линии. При необходимости дополнительно устанавливали порт 5 мм в V межреберье по задней подмышечной линии, данный порт использовали для обеспечения дополнительной тракции/контртракции преимущественно во время работы в области корня легкого (Рисунок 1).



**Рисунок 1** — Расположение торакопортов при выполнении торакоскопической верхней лобэктомии слева

Операция начинается с ревизии и пересечения лёгочной связки. После обработки междолевой щели разделяли верхнюю и нижнюю доли левого легкого над междолевой частью легочной артерии. Пересекали язычковые сегментарные артерии. Затем разделяли переднюю часть междолевой борозды, рассекали плевру над верхней долей. Выделяли верхнюю легочную вену, прошивали линейным сшивающим аппаратом и пересекали. Затем прошивали линейным степлером и пересекали артерию к переднему сегменту верхней доли (A3), затем, аналогично, A1-2 (прошивали линейным степлером или клипировали). Выделяли верхнедолевой бронх до отхождения от главного бронха, прошивали линейным сшивающим аппаратом. Препарат удаляли через миниторакотомный разрез с использованием отверстия 10 мм порта.

При выполнении торакоскопической нижней лобэктомии слева оптический порт 10 мм устанавливали в VI межреберье по средней подмышечной линии, 5 мм порт в IV межреберье по передней подмышечной линии, 10 мм порт в VII межреберье по передней подмышечной линии. Дополнительно опционально устанавливали 5 мм порт в VI межреберье по задней подмышечной линии (Рисунок 2).



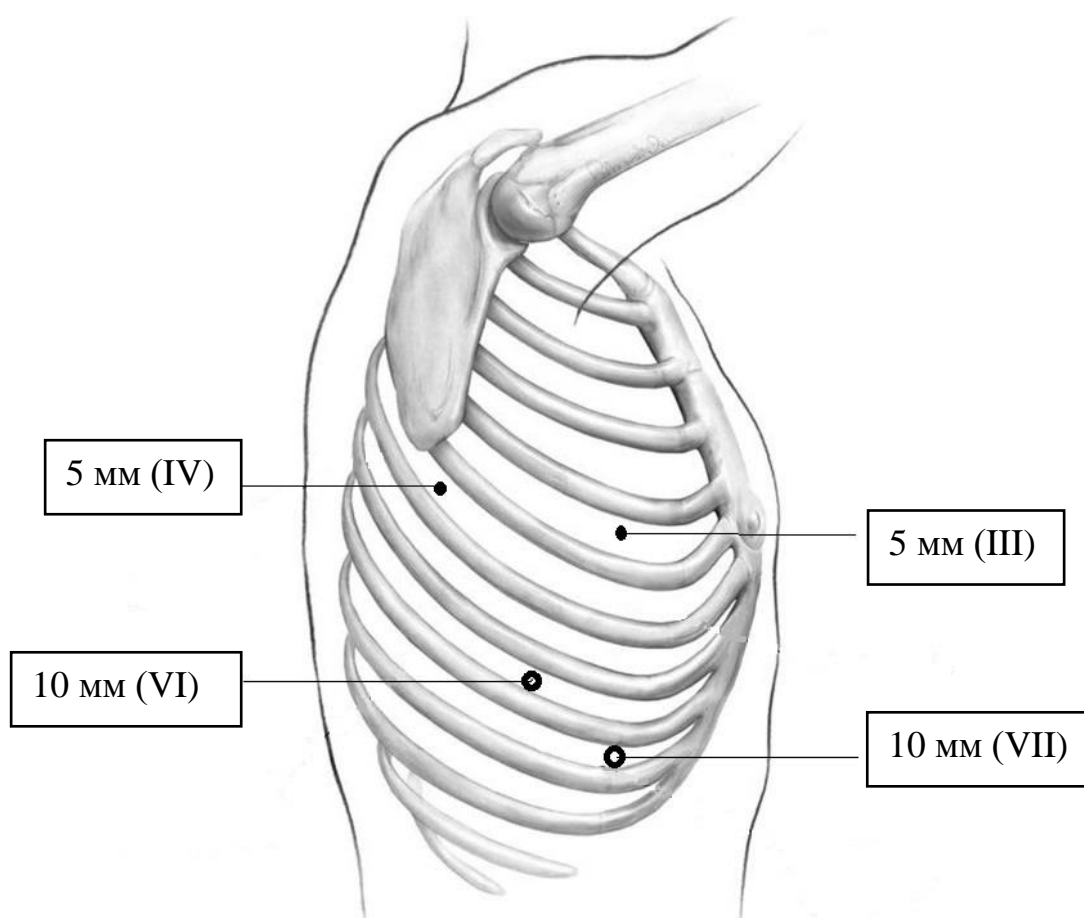
**Рисунок 2** — Расположение торакопортов при выполнении торакоскопической нижней лобэктомии слева

Операция начинается с ревизии и пересечения лёгочной связки, что делает нижнюю долю легкого более мобильной. После рассечения плевры междолевой щели разделяют верхнюю и нижнюю доли левого легкого над междолевой частью лёгочной артерии. При наличии показаний к выполнению лимфодиссекции (в случае метастатического поражения лимфоузлов — с целью исключения их поражения при отсутствии возможности других методов верификации, а также с симптоматической целью) её проводят на первом этапе: рассекают легочную связку, удаляют параэзофагеальные лимфатические узлы, лимфоузлы легочной

связки, бифуркационные лимфатические узлы. В остальных случаях выделяют сосуды доли в междолевой борозде, идентифицируют нижнедолевую артерию, артерию VI сегмента, артерии к язычковым сегментам. Затем отделяют паренхиму язычковых сегментов от нижней доли. Паренхиму легкого разделяют сшивающими аппаратами или инструментами высокой энергии. Нижнедолевую артерию и артерию VI сегмента прошивают и пересекают, затем рассекают плевру позади корня легкого, разделяют заднюю часть междолевой щели. Доли разделяют эндостеплером (высота скребок 3,5 мм). Также сшивающим аппаратом прошивают и затем пересекают нижнюю легочную вену (высота скрепок 2,5 мм). Перибронхиальную клетчатку мобилизуют к резецируемой доле вместе с лимфатическими узлами корня легкого. После скелетизации, нижнедолевой бронх прошивают эндостеплером (высота скрепок 4,8 мм). Препарат удаляют через расширенный разрез 10 мм торакопорта.

При выполнении торакоскопической верхней лобэктомии справа пациента укладывают на левом боку, устанавливают валик на уровне V межреберья и отводят правую руку к голове. Оптический 10 мм порт устанавливают в VI межреберье по средней подмышечной линии, 5 мм порт — в IV межреберье по задней подмышечной линии, 10 мм порт — в VII межреберье по передней подмышечной линии, 5 мм порт — в III межреберье по передней подмышечной линии (Рисунок 3).

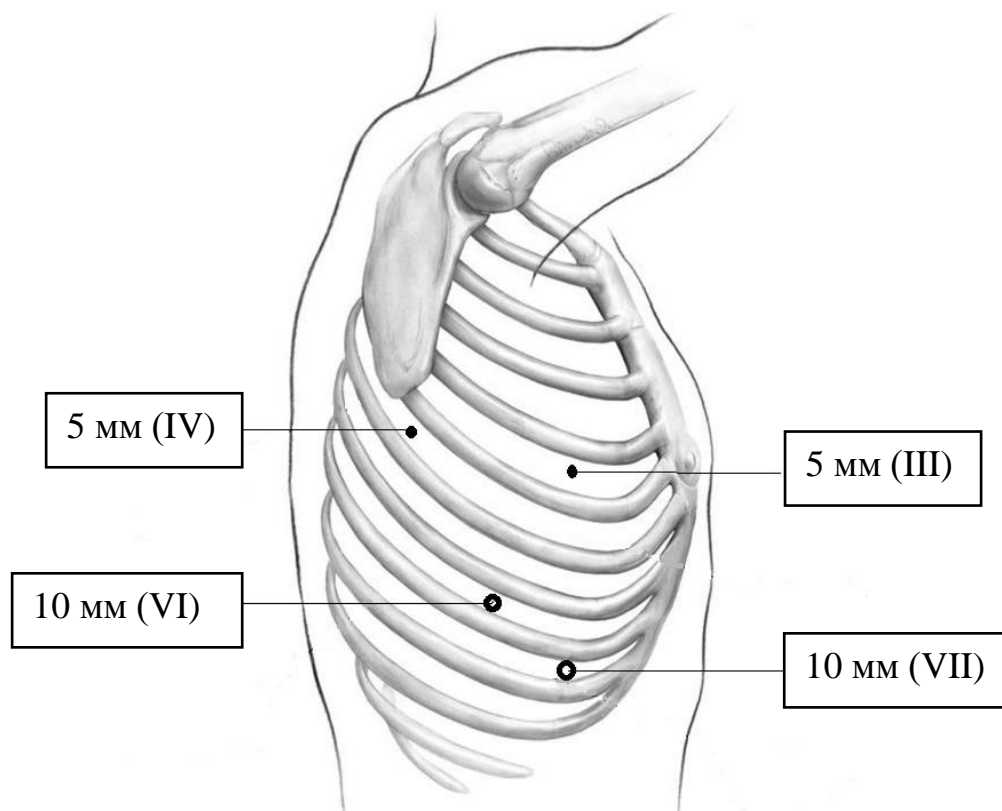
После рассечения медиастинальной плевры впереди корня легкого, начиная от нижней границы ВПВ, вдоль корня лёгкого между главным бронхом и непарной веной до нижней границы верхнедолевого бронха выделяют верхнюю легочную вену, а также её верхнедолевые и среднедолевые ветви. Инструментами высокой энергии полностью рассекают артериально-перикардальную связку. Последовательно обрабатывают переднюю, боковые и заднюю стенку переднего ствола, после чего прошивают и пересекают его у устья. Далее мобилизуют верхнедолевую ветвь верхней легочной вены, прошивают и пересекают её.



**Рисунок 3** — Расположение торакопортов при выполнении торакоскопической верхней лобэктомии справа

Артерию второго сегмента мобилизуют со стороны средостения, после субадвентициальной мобилизации нисходящего ствола правой легочной артерии в направлении артерии базальной пирамиды, клипируют и пересекают. После этого рассекают плевру по краю дуги непарной вены, позади корня легкого, но впереди *p.vagus*. Выделяют верхнедолевой бронх, при этом клетчатка с лимфатическими узлами выделяется от его устья. После этого верхнедолевой бронх прошивают эндостеплером (высота скрепок 4,8 мм) и пересекают. Разделяют паренхимы нижней и средней долей от верхней доли с использованием эндостеплеров. Пересекают легочную связку до нижней легочной вены для обеспечения подвижности нижней доли. Препарат удаляют через расширенный 10 мм разрез порта.

При выполнении торакоскопической средней лобэктомии справа положение пациента аналогично. Оптический 10 мм порт устанавливают в VI межреберье по средней подмышечной линии, 5 мм торакопорт — в IV межреберье по задней подмышечной линии, 10 мм порт — в VII межреберье по передней подмышечной линии; 5 мм торакопорт — в III межреберье по передней подмышечной линии (Рисунок 4).

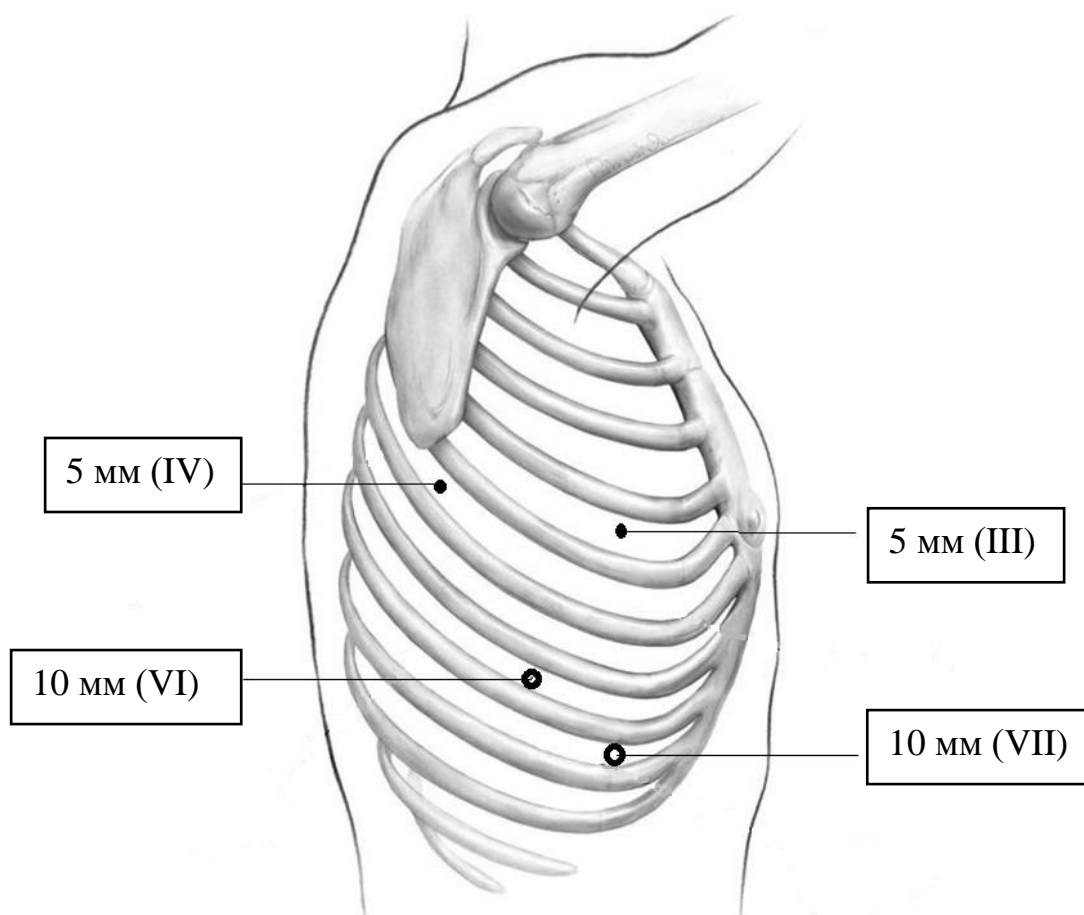


**Рисунок 4** — Расположение торакопортов при выполнении торакоскопической верхней лобэктомии справа

После рассечения медиастинальной плевры впереди корня легкого полностью мобилизуют верхнюю легочную вену. Выделяют, прошивают и пересекают среднедолевую ветвь. Среднедолевые артерии также выделяют в направлении вверх по ходу нисходящего ствола правой легочной артерии от уровня артерии базальной пирамиды, прошивают и пересекают. Выделяют среднедолевой бронх, мобилизуют клетчатку от его основания, прошивают и пересекают эндостеплером (высота скрепок 4,8 мм) паренхиму средней доли. Разделение паренхимы выполняется с использованием эндостеплеров с высотой

скрепки 3,5 мм. Пересекают легочную связку до нижней легочной вены для обеспечения подвижности нижней доли. Препарат извлекают через расширенное отверстие 10 мм порта.

При выполнении торакоскопической нижней лобэктомии справа укладка пациента аналогичная. Оптический 10 мм порт устанавливают в VI межреберье по средней подмышечной линии, 5 мм торакопорт — в IV межреберье по передней подмышечной линии, 10-мм порт — в VII межреберье по передней подмышечной линии; 5 мм торакопорт — в III межреберье по задней подмышечной линии (Рисунок 5).



**Рисунок 5** — Расположение торакопортов при выполнении торакоскопической нижней лобэктомии справа

После рассечения плевры междолевой щели разделяют нижнюю и среднюю доли правого легкого до пространства между нижней и верхней легочными венами. Визуализируют боковую стенку артерии базальной пирамиды и артерии



A4, A5 средней доли. Рассекают междолевую плевру, разделяя S2 верхней доли и S6 нижней доли, при этом выделяют переднюю стенку артерии базальной пирамиды и A6. Последние выделяют, при этом определяют среднедолевую артерию и артерию второго сегмента. Сосуды прошивают (высота скрепок 2,5 мм) и пересекают. Разделяют паренхиму S2 и S6. Верхнюю и нижнюю доли разделяют после прошивания эндостеплером (высота скрепок 3,5 мм). Рассекают легочную связку до уровня нижней легочной вены, медиастинальную плевру позади корня легкого и впереди от блуждающего нерва, от уровня нижней легочной вены до дуги непарной вены. Мобилизуется нижняя легочная вена, выделяется и пересекается эндостеплером (высота скрепок 2,5 мм).

Разделяют паренхиму средней и нижней долей правого легкого, визуализируют передне-латеральную стенку правого нижнедолевого бронха, последний прошивают (высота скрепок 4,8 мм). Препарат удаляют через расширенное отверстие 10 мм торакопорта.

#### **2.4 Анестезиологическое пособие и функциональная переносимость операций, выполняемых по поводу внутригрудных метастазов ЗНО**

В исследование включали пациентов со статусом ECOG не ниже 2 или Karnofski больше 70%. Возраст не был лимитирующим фактором для включения в исследование. Таким образом, в исследуемой группе были пациенты, у которых риск оперативного вмешательства рассматривался как повышенный. Тем не менее, ни одному пациенту, подходящему под критерии включения, не было отказано в проведении хирургического вмешательства. Это достигалось за счёт использования мультимодальной комбинированной анестезии, построенной на принципе «максимум эффекта от суммарного действия низких доз рационально подобранной комбинации препаратов при минимуме побочных эффектов из-за их незначительных дозировок» [187].

В качестве предоперационной подготовки пациентам с хронической обструктивной болезнью лёгких назначали терапию тиотропия бромидом моногидратом в течение 7 дней с целью снижения выраженности

бронхообструкции и повышения функциональных резервов лёгких. У всех пациентов использовалась трехкомпонентная смесь для введения в эпидуральное пространство, которая состояла из ропивакаина и фентанила с добавлением адреналина. Катетеризацию эпидурального пространства производили непосредственно перед операцией, катетер устанавливали на уровне четвёртого-седьмого грудного позвонка. На операционном этапе использовали универсальный малотоксичный общий анестетик севофлуран. Сочетание использования данных методик позволило проводить операции у пациентов с низкими резервами вентиляции [187]. Раздельную интубацию бронхов проводили трубками Кларенса после введения рокурония. Наркоз поддерживался ингаляцией севофлурана 0,9-1,6 об.% (0,7–1 МАК) в потоке кислородо-воздушной смеси 1 л/мин при  $FiO_2$  0,6–1,0.

У всех пациентов планировалось раннее пробуждение после операции с восстановлением самостоятельного дыхания. С данной целью использовался антидот аминостероидных миорелаксантов сугаммадекс. Важным для пациентов, которым выполнялись операции по поводу внутригрудных метастазов, было обеспечение высокоэффективного обезболивания в течение всего раннего послеоперационного периода. Качественное обезболивание способствует свободному откашливанию и потенциально снижает риск ряда послеоперационных осложнений, включая пневмонию и бронхообструкцию [5]. Вопрос о продолжительности послеоперационной эпидуральной аналгезии решался индивидуально, с учётом использованного хирургического доступа и индивидуального порога болевой чувствительности, но не более 4 суток.

## **2.5 Методы статистического анализа и обработки данных**

Эффект предшествующего операции химиотерапевтического лечения оценивали по шкале RECIST версии 1.1 [188]. Частичную регрессию определяли как уменьшение размеров максимального измеримого очага более чем на 30%. Отсутствие изменений размеров метастатических очагов или их уменьшение менее чем на 30% расценивали как стабилизацию опухолевого процесса. Рост

опухолевых очагов или появление новых метастатических очагов расценивали как прогрессирование опухолевого процесса.

Послеоперационные осложнения оценивали по шкале Clavien-Dindo [189, 190]. К осложнениям первой степени относили любые отклонения от нормального течения послеоперационного периода, не требовавшие назначения дополнительной терапии и/или хирургических процедур. К осложнениям II степени относили ситуации, требовавшие назначения дополнительных лекарственных препаратов или перевязок в условиях обычной перевязочной (например, незначительные раневые инфекции). Учитывая ретроспективный анализ части материала, не все осложнения I и II степени могли быть учтены, учитывая низкую клиническую значимость большинства подобных проявлений и возможное отсутствие информации в архивных данных. К осложнениям IIIA степени относили случаи, требовавшие проведения дополнительных хирургических манипуляций без общего наркоза. Осложнения IIIB степени — потребовавшие выполнения повторных хирургических вмешательств. Осложнения IVA степени — приведшие к недостаточности одной из систем органов. Осложнения IVB степени — приведшие к развитию полиорганной недостаточности.

Послеоперационная летальность включала все случаи гибели пациентов в течение 30 суток после операции.

Общую выживаемость рассчитывали от даты выполнения первой операции по поводу метастазов в лёгких до даты последнего наблюдения пациента или смерти. Выживаемость без прогрессирования рассчитывали от даты выполнения первой операции по поводу метастазов в лёгких до даты выявления прогрессирования заболевания или смерти пациента. Анализ выживаемости проводился методом Kaplan-Meier, сравнение достоверности различий в выживаемости между группами — с использованием теста log rank.

Выполняли анализ факторов, влияющих на выживаемость, а также факторов, влияющих на параметры с двумя возможными вариантами для

значения. Для первого использовали регрессию Соx. Для последнего — логистическую регрессию. Отношения шансов (ОШ) и отношения рисков (ОР) определяли с использованием таблиц 2x2.

При проведении одно- и многофакторного анализа возраст включали как непрерывную переменную, размер и количество метастатических очагов — как категориальные параметры. Учитывая, что в диссертации охвачен значительный промежуток времени (с 1997 года по 2017 год), в качестве прогностического параметра также использовался временной промежуток, в который проводилось лечение. В зависимости от конкретной исследуемой группы, временной промежуток делили на 2 отрезка, чтобы оставались сопоставимые по численности группы. Данный критерий всегда был категориальным и использовался для того, чтобы исключить влияние изменений, происходивших в клинике с течением времени, на оцениваемые параметры. При сравнении выживаемости по категориальным параметрам, имеющим более 2 значений, указывали достоверность распределения значений по тесту log-rank. Дополнительно всегда проводили попарное сравнение факторов. В случае, если при попарном сравнении, различия между отдельными подгруппами достигали статистически достоверных значений, это указывали в описании графиков. В случае, когда попарное сравнение не приносило новой информации (все различия недостоверны), эту информацию опускали, чтобы не перегружать информацией графики и таблицы.

Для сравнения медиан использовали тест Манна-Уитни. Для сравнения качественных критериев — хи-квадрат тест с поправкой Йетса на непрерывность или точный критерий Фишера для малых выборок. Использовали доверительный интервал 95%.

Статистическая обработка электронной базы данных проводилась с использованием программы SPSS версии 20.

## ГЛАВА 3. ОБЩИЕ АСПЕКТЫ ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАЗОВ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В ЛЁГКИХ

### 3.1 Вступление

В то время как решение вопроса об удалении метастазов в лёгких должно в первую очередь приниматься с учётом вида заболевания, гистологической формы опухоли и ряда индивидуальных прогностических факторов, в ряде ситуаций при принятии решений ключевое значение может иметь общий опыт хирурга, понимание результатов и последствий выполнения различных объёмов операций с использованием различных хирургических доступов.

В данной главе нашей работы мы проанализируем непосредственные и отдалённые результаты хирургического лечения пациентов с метастазами в лёгких различных злокачественных новообразований, в зависимости от объёма операции, выбранного хирургического доступа, а также результаты расширенных нестандартных хирургических вмешательств.

### 3.2 Общая характеристика исследуемой группы

Всего в исследуемую группу было включено 613 пациентов. Характеристика исследуемой группы по срокам, в которые выполнялось лечение, а также по локализации и характеру первичной опухоли, представлена в таблице 6.

**Таблица 6** — Общая характеристика исследуемой группы

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

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

Медиана возраста пациентов в исследуемой группе составляла 49 лет, от 13 до 86 лет, для каждого заболевания был характерен свой интервал значений. Столь выраженный разброс показателя говорит о том, что пожилой возраст не был противопоказанием для хирургического лечения метастазов в лёгких.

Несмотря на то, что для каждого заболевания существуют специфические факторы прогноза, которые определяют целесообразность и прогноз хирургического лечения метастазов в лёгких, имеются и универсальные критерии, которые суммированы в таблице 7.

**Таблица 7** — Основные прогностические критерии в исследуемой группе

Прогностический критерий	Число больных	%
Срок до развития метастазов в лёгких		
< 24 мес.	353	57,6
> 24 мес.	260	42,4
Одно- или двухстороннее поражение		
1-стороннее	403	65,7
2-стороннее	183	29,9
Поражение только л/у средостения	27	4,4
Количество метастазов		
< 3	505	82,4
> 3	108	17,6
Размер метастазов		
< 3 см	464	75,7
> 3 см	149	24,3

Как следует из таблицы 7, наиболее часто хирургическое лечение проводилось пациентам с единичными метастазами в лёгких небольшого размера. Однако почти у трети пациентов метастатическое поражение было двухсторонним, что не служило, тем не менее, причиной отказа от операции. Короткий срок до развития метастатического процесса является универсальным негативным прогностическим фактором для всех рассматриваемых видов

злокачественных новообразований. В исследуемой группе более чем у половины пациентов этот срок составил менее 2 лет.

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

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

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

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

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

### **3.3 Характеристика выполненных операций и послеоперационный период**

Общая характеристика выполненных операций представлена в таблице 8.

Как следует из таблицы 8, для удаления метастазов в лёгких с сопоставимой частотой использовался как открытый, так и торакоскопический доступ. При открытых операциях в подавляющем большинстве случаев (343/359, 95,5%) использовали торакотомный доступ. В 94% случаев удалось выполнить резекцию в объёме R0.

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

**Таблица 8** — Хирургические вмешательства в исследуемой группе

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

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



Послеоперационные осложнения развились у 48 (7,8%) пациентов, послеоперационная летальность составила 0,8% (n=5). Наиболее распространённым осложнением была послеоперационная пневмония — у 26 (4,2%) пациентов. При этом осложнения развились у 7% пациентов, которым были выполнены стандартные объёмы оперативных вмешательств и у 19,5% — которым были выполнены комбинированные операции или пневмонэктомии (p=0,01). Послеоперационная летальность отмечена у 0,3% и 7,3% в данных группах соответственно (p=0,003).

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

Проанализирована частота послеоперационных осложнений, летальность, послеоперационный койко-день и потребность в наркотических анальгетиках в зависимости от использованного хирургического доступа (Таблица 9).

Как следует из таблицы 9, частота послеоперационных осложнений, потребность в наркотических анальгетиках и длительность пребывания в стационаре были достоверно выше в группе открытой хирургии. Тем не менее, данные параметры не следует рассматривать как недостаток хирургического доступа. В рамках ретроспективного исследования не учитывались факторы, которые влияли на выбор хирургического доступа. Как открытые, так и торакоскопические операции выполнялись только по строгим показаниям. Тем не менее, можно заключить, что при технической выполнимости операции из торакоскопического доступа, предпочтение следует отдавать именно ему.

**Таблица 9** — Послеоперационный период в исследуемой группе в зависимости от хирургического доступа

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

### 3.4 Отдалённые результаты лечения в общей исследуемой группе

Медиана наблюдения во всей исследуемой группе составила 60,97 мес. (от 3 до 308 месяцев).

Общая 5-летняя выживаемость во всей исследуемой группе составила 60,3% (Рисунок 6).

Выживаемость без прогрессирования представлена на рисунке 7.

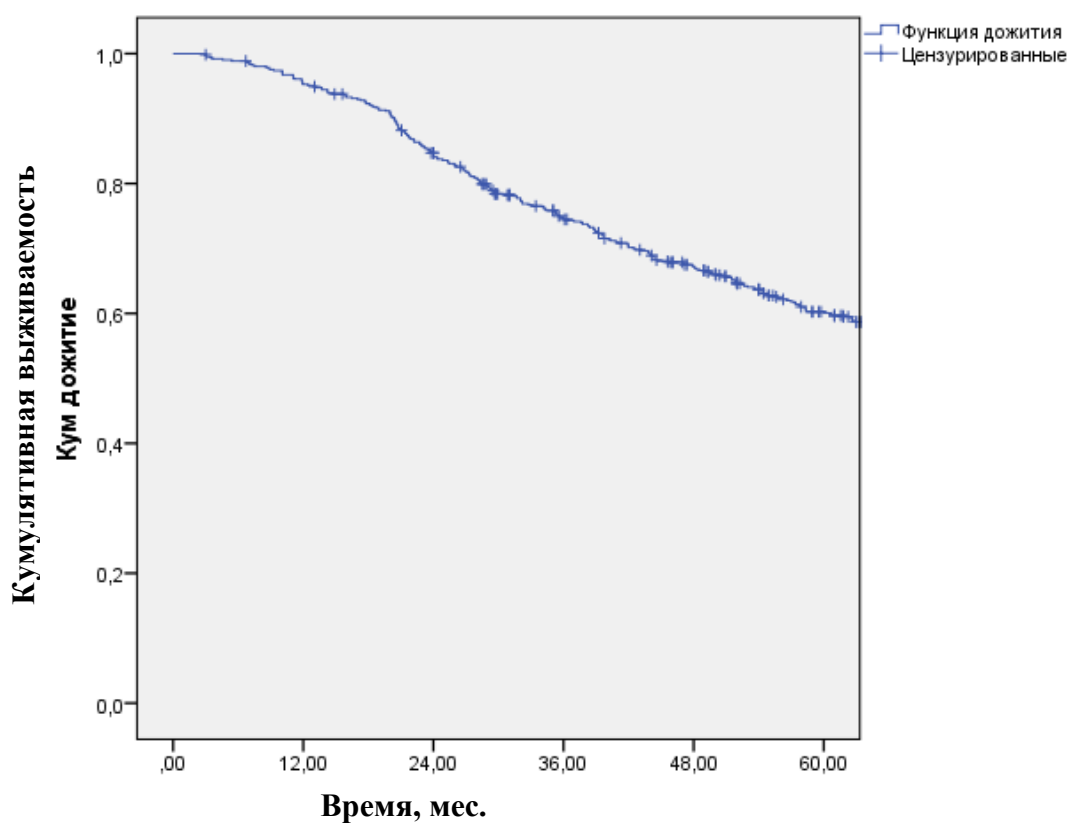
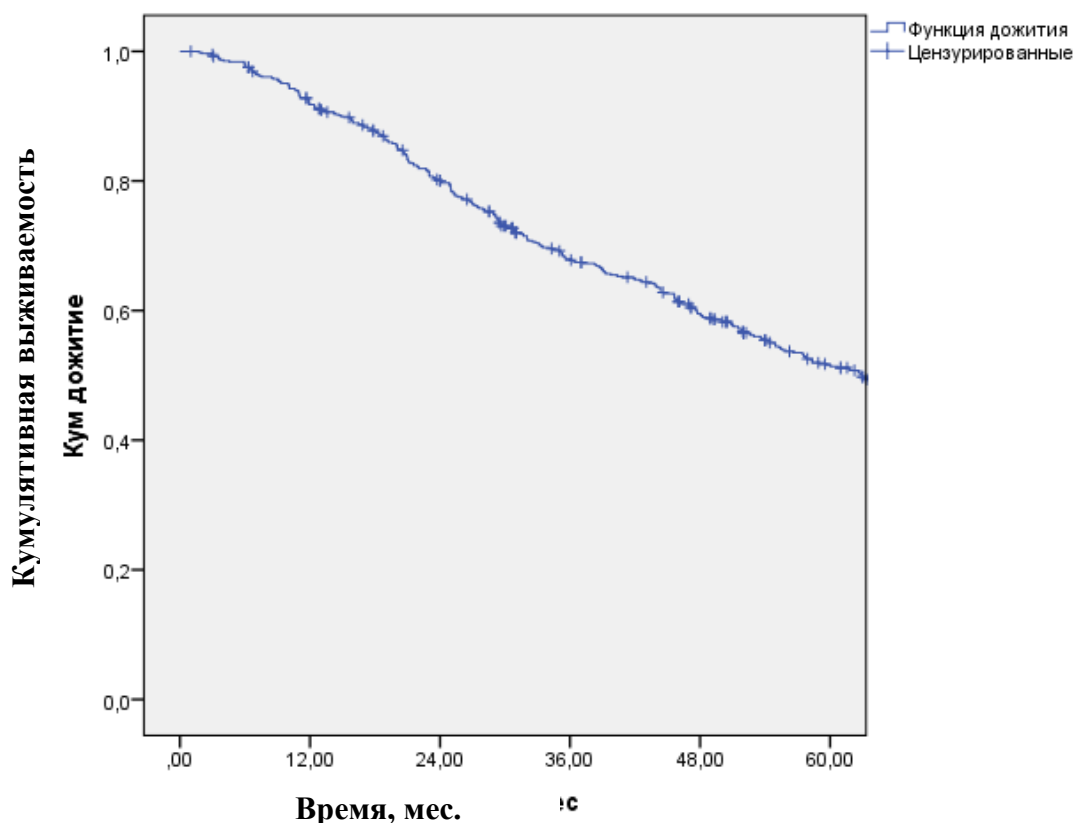


Рисунок 6 — Общая выживаемость в исследуемой группе



**Рисунок 7** — Выживаемость без прогрессирования в исследуемой группе

Пятилетняя ВБП составила 51,2%. Таким образом, несмотря на наличие метастатического процесса, при корректном выборе показаний возможно добиться долгосрочной выживаемости у пациентов с метастазами различных злокачественных новообразований в лёгких.

Мы также провели сравнительный анализ ОВ и ВБП в зависимости от вида ЗНО с целью определения когорты больных, которые могут получить максимальную выгоду от хирургического удаления метастатических очагов. Результаты анализа ОВ представлены на рисунке 8.

Наиболее высокая 5-летняя ОВ отмечалась у больных герминогенными опухолями, наиболее низкая — у больных мягкотканными саркомами. Аналогичное соотношение было отмечено и для ВБП.

Данные ВБП представлены на рисунке 9.

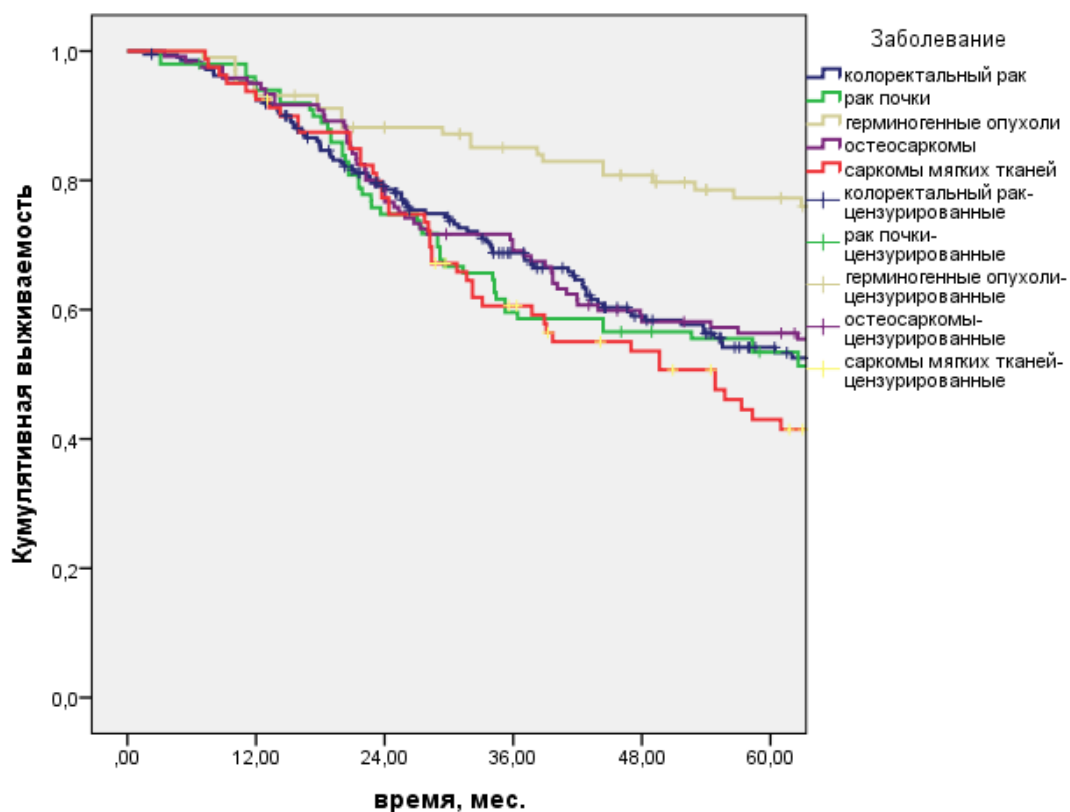


Рисунок 8 — Общая выживаемость в зависимости от вида ЗНО

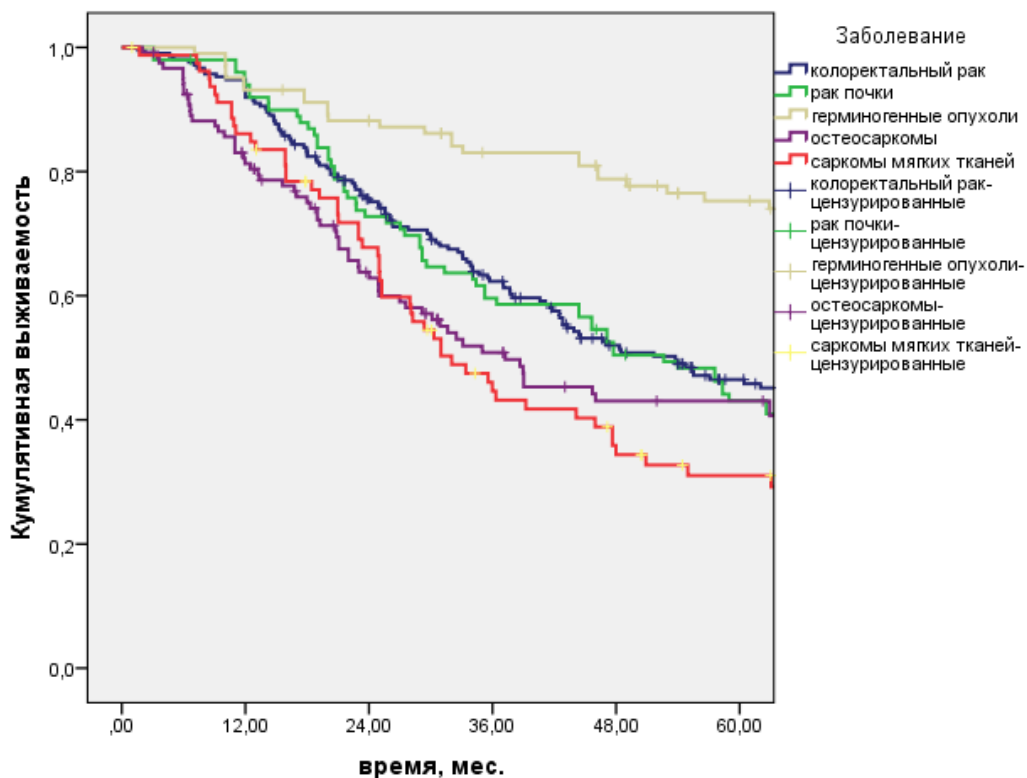


Рисунок 9 — Выживаемость без прогрессирования в зависимости от вида ЗНО

В рамках исследования мы проанализировали значение некоторых факторов, которые могут иметь универсальное прогностическое значение, вне зависимости от вида ЗНО.

Мы проанализировали, влиял ли период проведения лечения на его результаты. Анализ был необходим для исключения влияния возможных изменений работы клиники (учитывая, что анализируется 20-летний временной период) на анализируемые параметры, особенно в рамках изучения прогностических факторов. Для этого мы разделили исследуемую группу на сопоставимые подгруппы: те, кто получал лечение до и после 2005 года (Таблица 10).

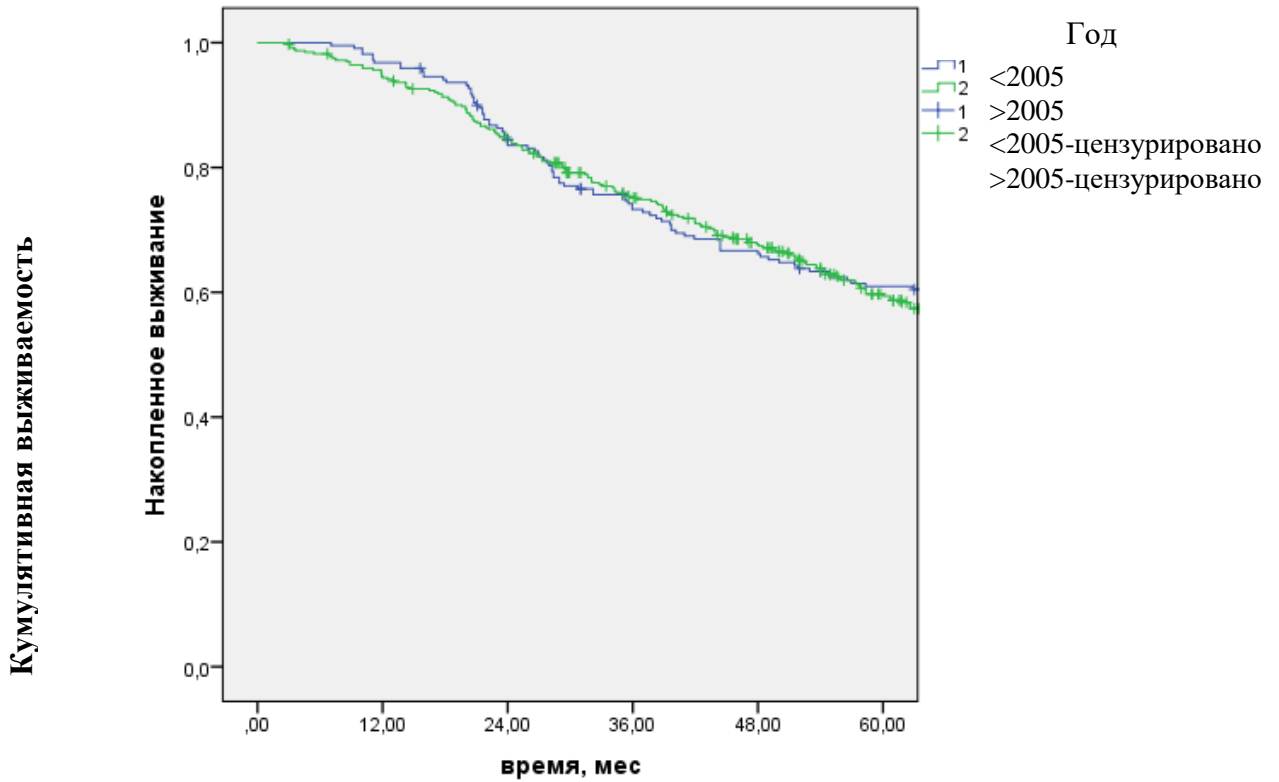
**Таблица 10** — Анализ влияния периода проведения лечения на отдалённые результаты

Период лечения	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
До 2005 г.	60,5	54,2
После 2005 г.	59,4	50,2
p	0,28	0,16
ОР	1,314	1,325
95% ДИ	0,829-1,676	0,853-1,668

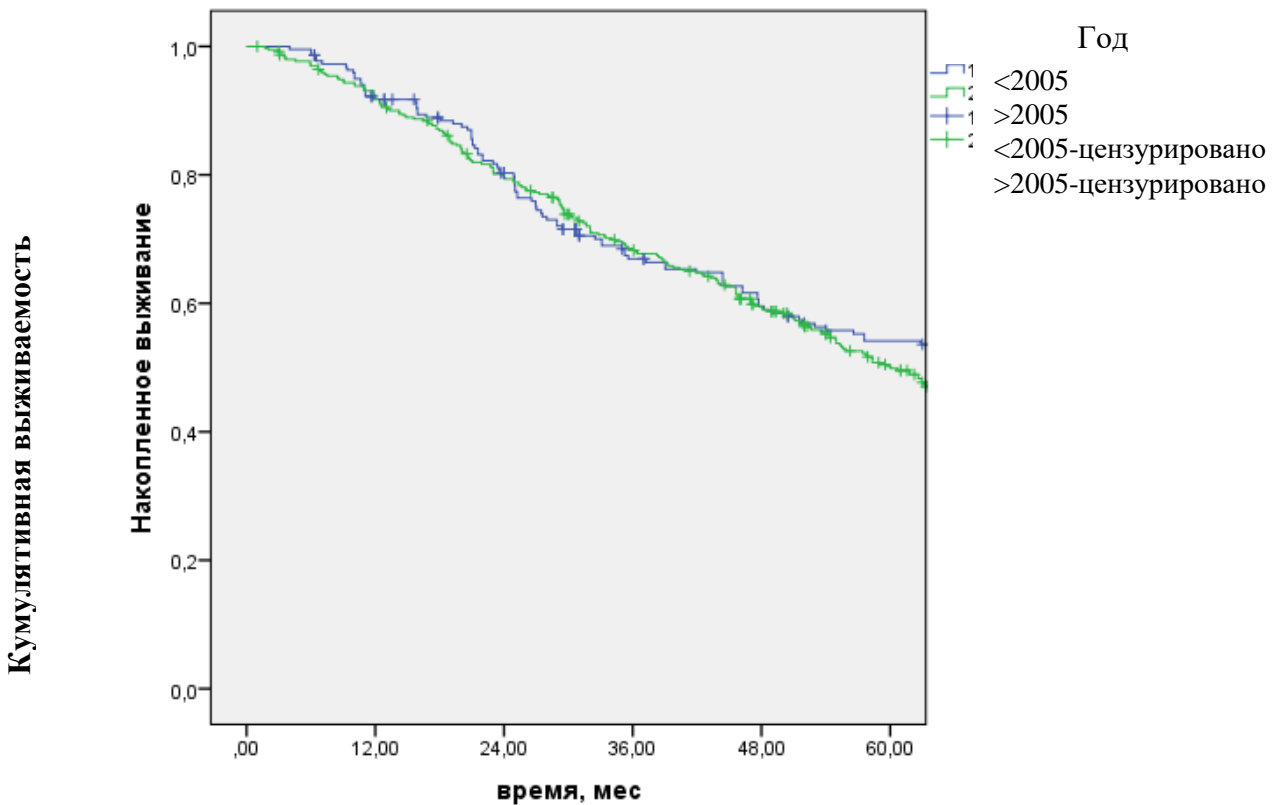
Как следует из таблицы 10, показатели ОВ и ВБП не различались в зависимости от временного периода, в котором было проведено лечение.

Анализ ОВ в зависимости от периода проведения лечения, представлен на рисунке 10. Как следует из представленных на рисунке данных, результаты лечения были сопоставимы в различные временные периоды.

Аналогичные данные были получены и для ВБП (Рисунок 11).



**Рисунок 10** — Общая выживаемость в исследуемой группе в зависимости от периода проведения лечения



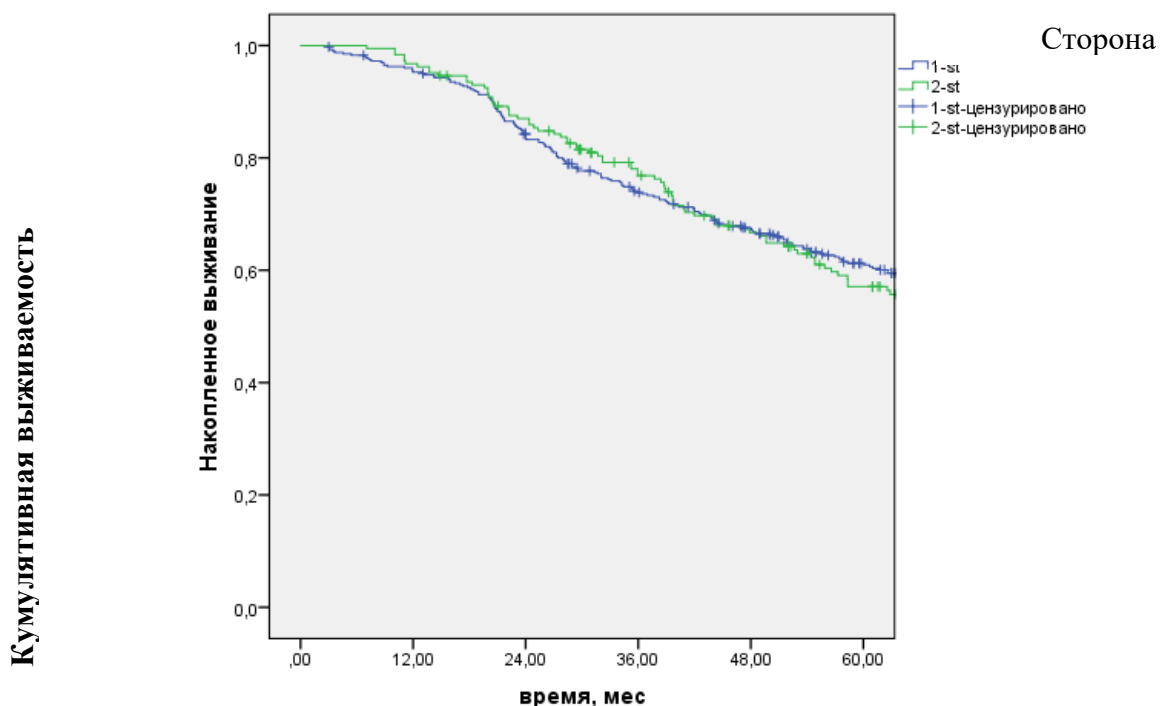
**Рисунок 11** — Выживаемость без прогрессирования в исследуемой группе в зависимости от сроков проведения лечения

Параметром, который часто учитывается при принятии решения о резектабельности метастатических очагов, является наличие одно- или двухстороннего поражения лёгких.

Данные анализа ОВ и ВБП в зависимости от этого представлены в таблице 11. Показано, что ОВ не зависела от наличия одно- или двухстороннего поражения лёгких. Графически ОВ пациентов в данных подгруппах представлена на рисунке 12.

**Таблица 11** — Выживаемость больных в зависимости от распространённости поражения лёгких

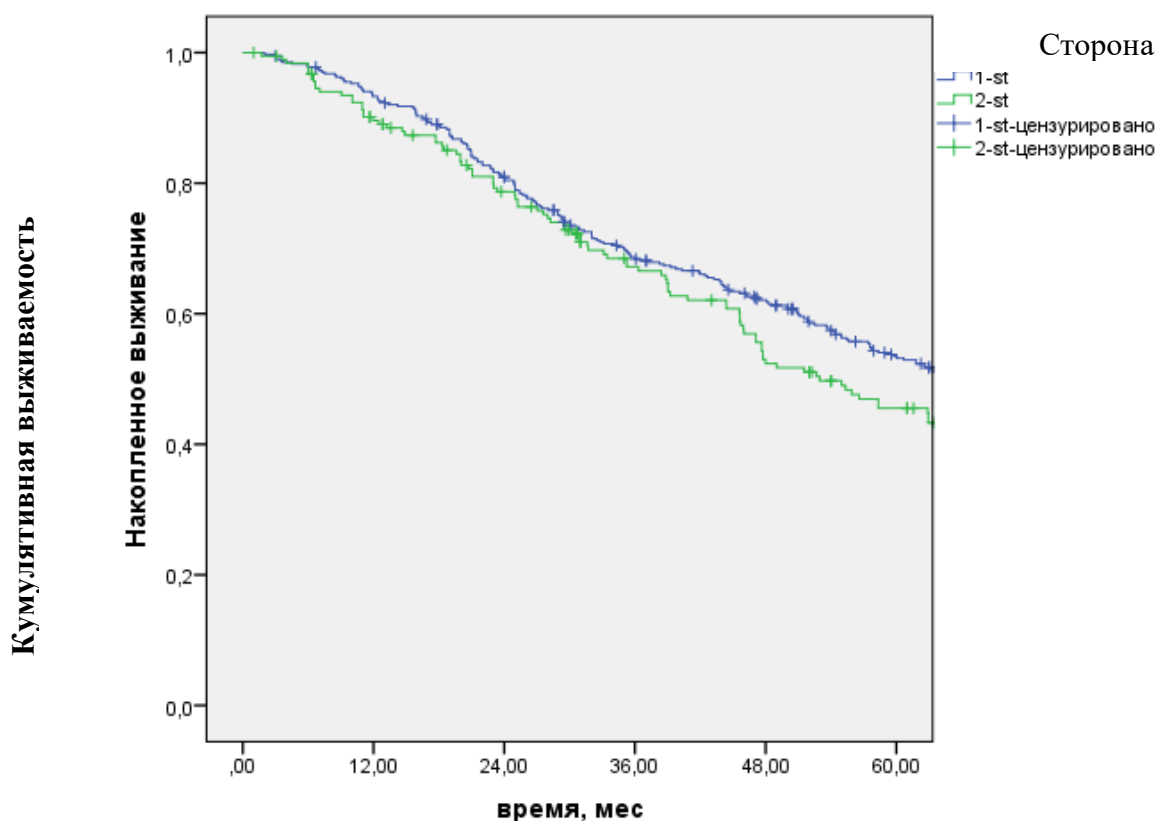
Поражение лёгких	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Одностороннее	60,9	53,2
Двухстороннее	56,4	45,5
р	0,673	0,069
ОР	1,054	1,234
95% ДИ	0,825-1,348	0,983-1,549



**Рисунок 12** — Общая выживаемость в зависимости от наличия одно- или двухстороннего поражения легких



Как можно видеть на рисунке 12, тенденция к более низкой выживаемости в группе пациентов с двухсторонним метастатическим поражением лёгких была незначительной и непостоянной на различных этапах наблюдения. ВБП пациентов с двухсторонним поражением лёгких имела более значительную тенденцию к снижению (Рисунок 13).



**Рисунок 13** — Выживаемость без прогрессирования в зависимости от наличия одно- или двухстороннего поражения легких

Тем не менее, отмеченная на рисунке 13 тенденция к более низкой ВБП пациентов с двухсторонним метастатическим поражением лёгких не была статистически достоверной.

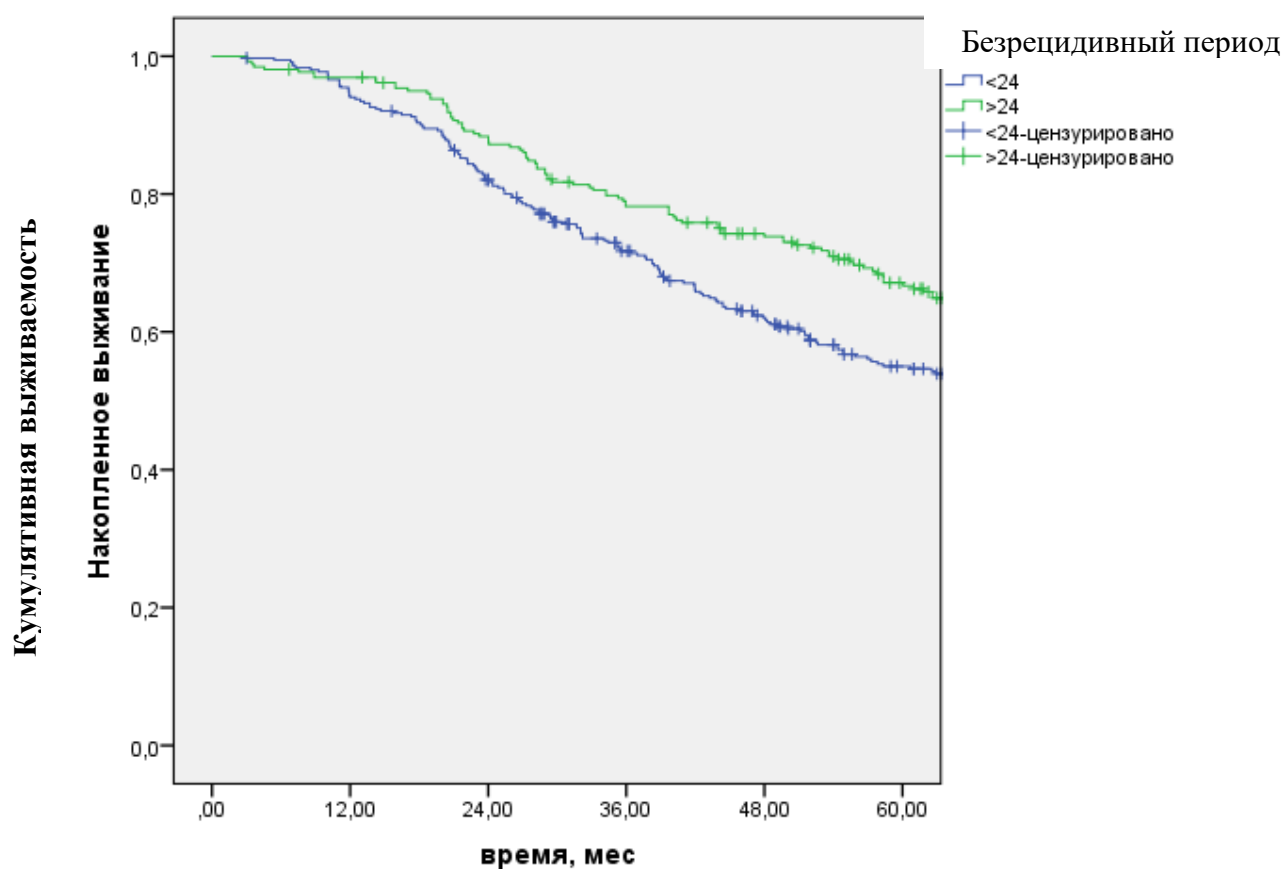
Также был проанализирован другой важный критерий — время до прогрессирования после первичного радикального лечения. Для формирования репрезентативных подгрупп и с учётом возможного влияния на ОВ и ВБП был выбран безрецидивный интервал более или менее 24 месяцев (Таблица 12).

Как следует из таблицы 12, длительность безрецидивного интервала была одним из значимых прогностических параметров, особенно в отношении ВБП.

ОВ в зависимости от длительности безрецидивного периода, графически представлена на рисунке 14.

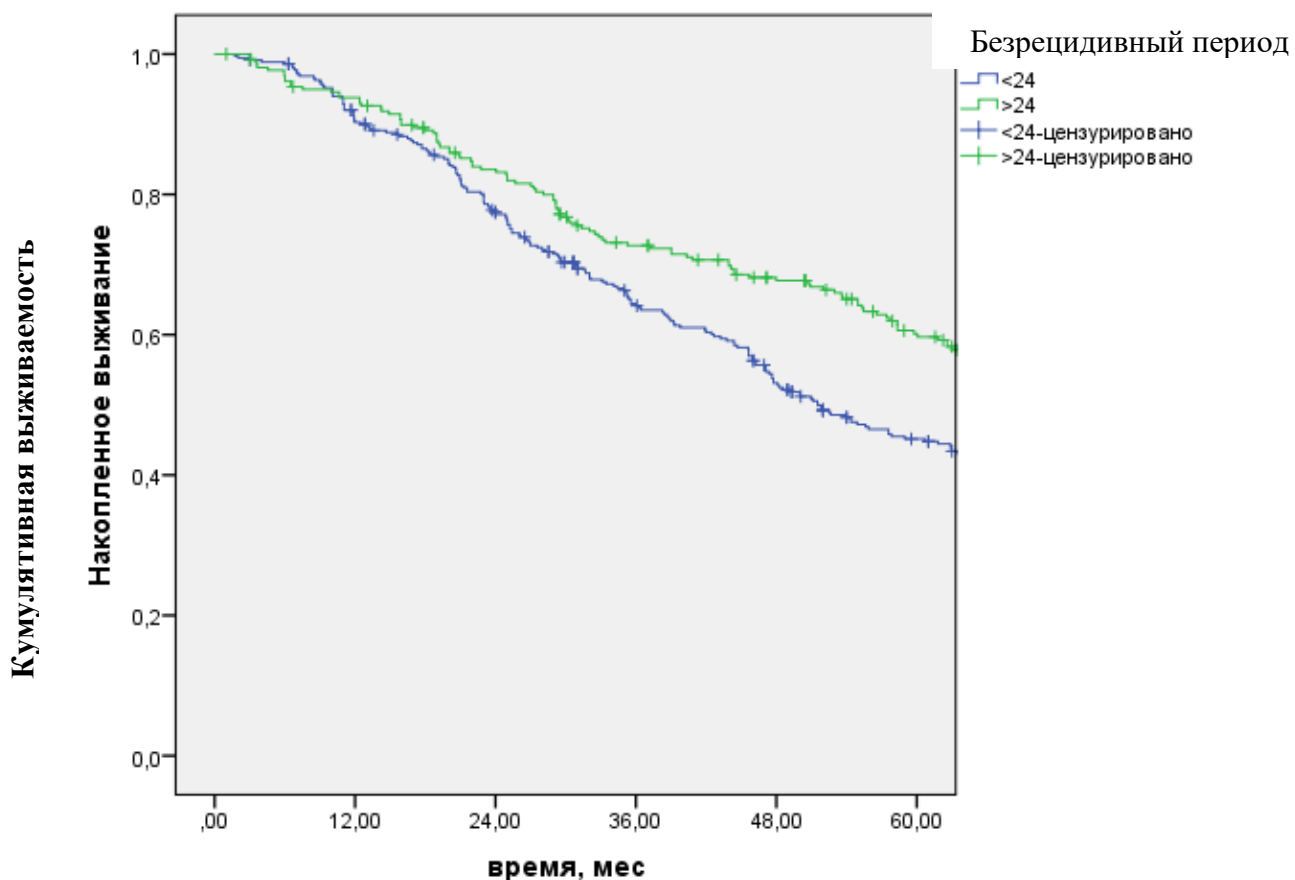
**Таблица 12** — Выживаемость в зависимости от сроков развития метастазов в лёгких

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



**Рисунок 14** — Общая выживаемость в исследуемой группе в зависимости от длительности безрецидивного периода

Различия в ОВ при прогрессировании заболевания позже 2 лет после первичного радикального лечения составили более 10%. Различия в ВБП в зависимости от срока прогрессирования были ещё более выражены (Рисунок 15).



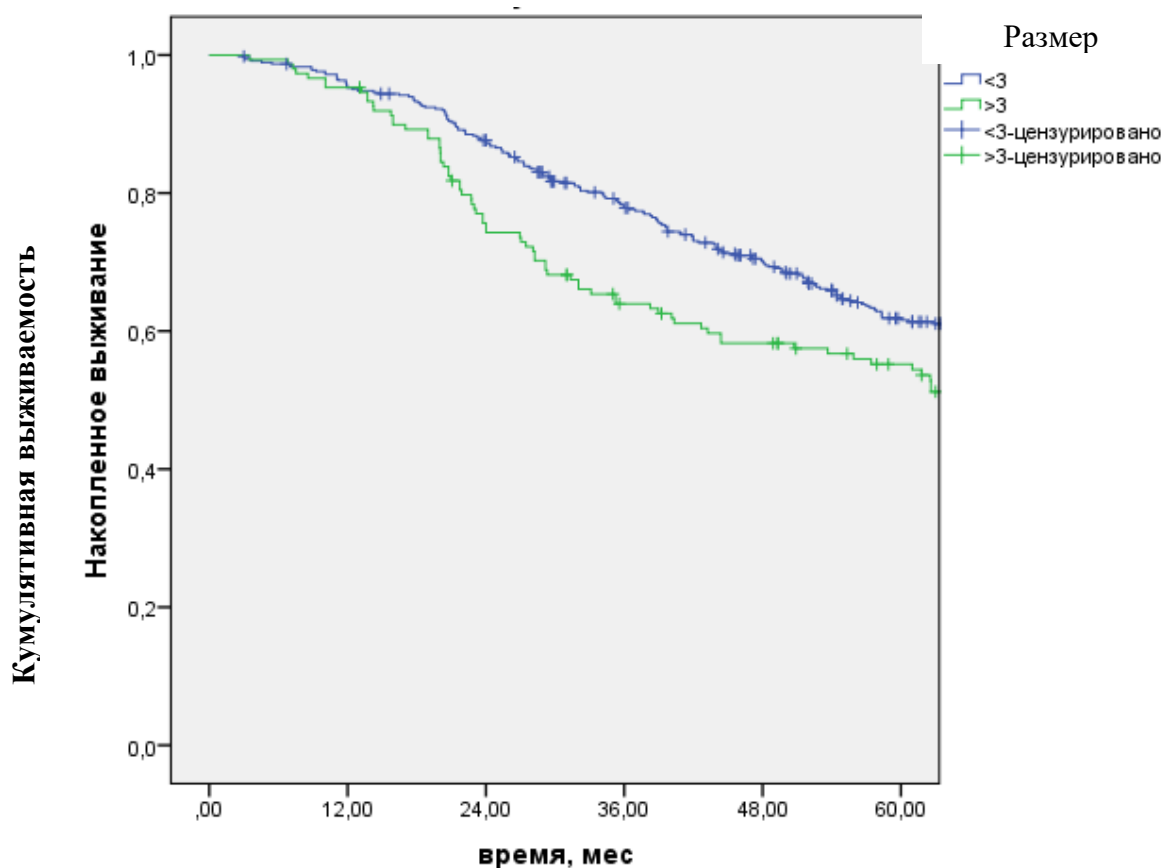
**Рисунок 15** — ВБП в исследуемой группе в зависимости от длительности безрецидивного периода

Также была проанализирована выживаемость в зависимости от максимального размера метастатических очагов в лёгких. Большой размер очага может быть как показателем быстрого прогрессирования опухолевого процесса, так и его позднего выявления. Пороговым значением был принят размер метастатического очага 3 см (Таблица 13).

Как следует из таблицы 13, размер метастатических очагов в общей исследуемой группе не оказывал достоверного влияния на отдалённые результаты лечения. Графически анализ ОВ представлен на рисунке 16.

**Таблица 13** — Выживаемость больных с метастазами в лёгких в зависимости от максимального размера метастатических очагов

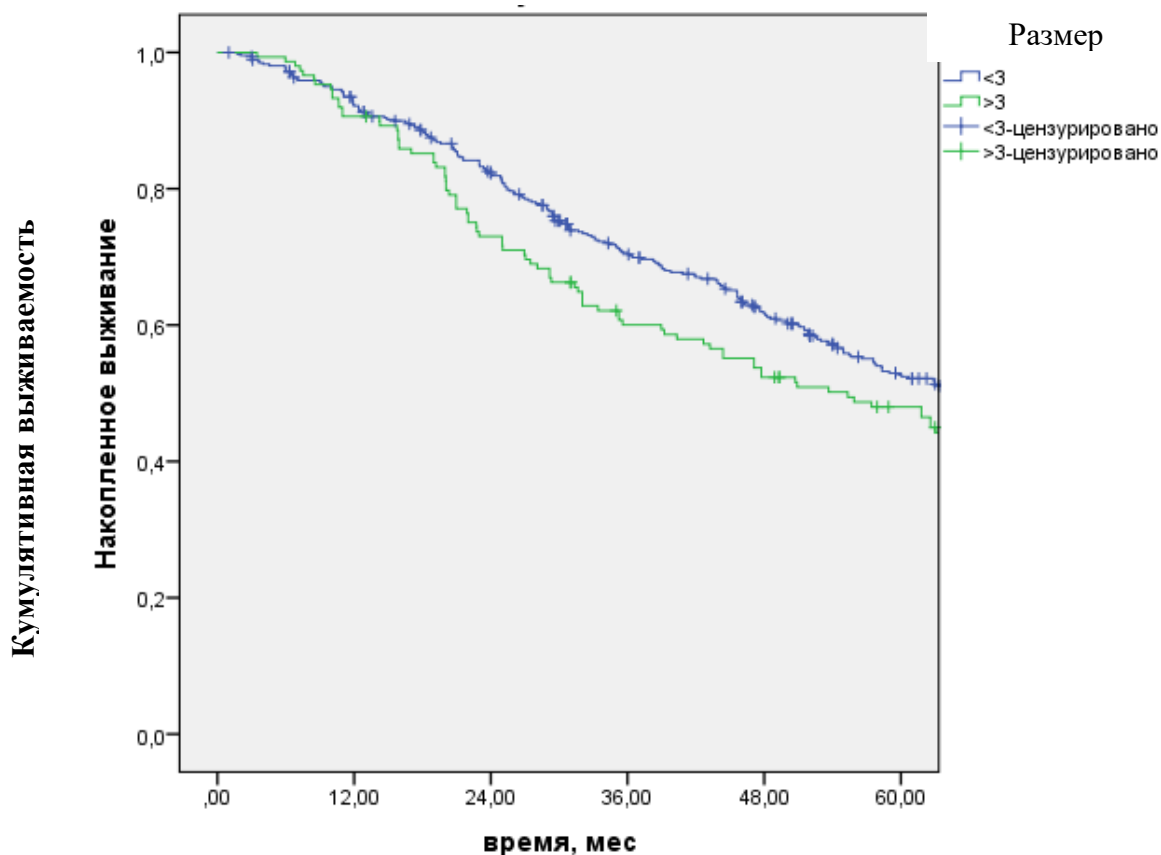
Максимальный размер очагов	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Менее 3 см	61,6	52,4
Более 3 см	54,4	46,5
p	0,092	<0,233
OR	1,248	1,157
95% ДИ	0,964-1,616	0,91-1,469



**Рисунок 16** — Общая выживаемость в исследуемой группе в зависимости от размеров метастатических очагов

Как видно на рисунке 16, тенденция к более низкой ОВ была в группе пациентов с максимальным размером метастатических очагов более 3 см, однако

данные различия не достигли статистической достоверности. Различия в ВБП в этих группах были ещё менее выражены (Рисунок 17).



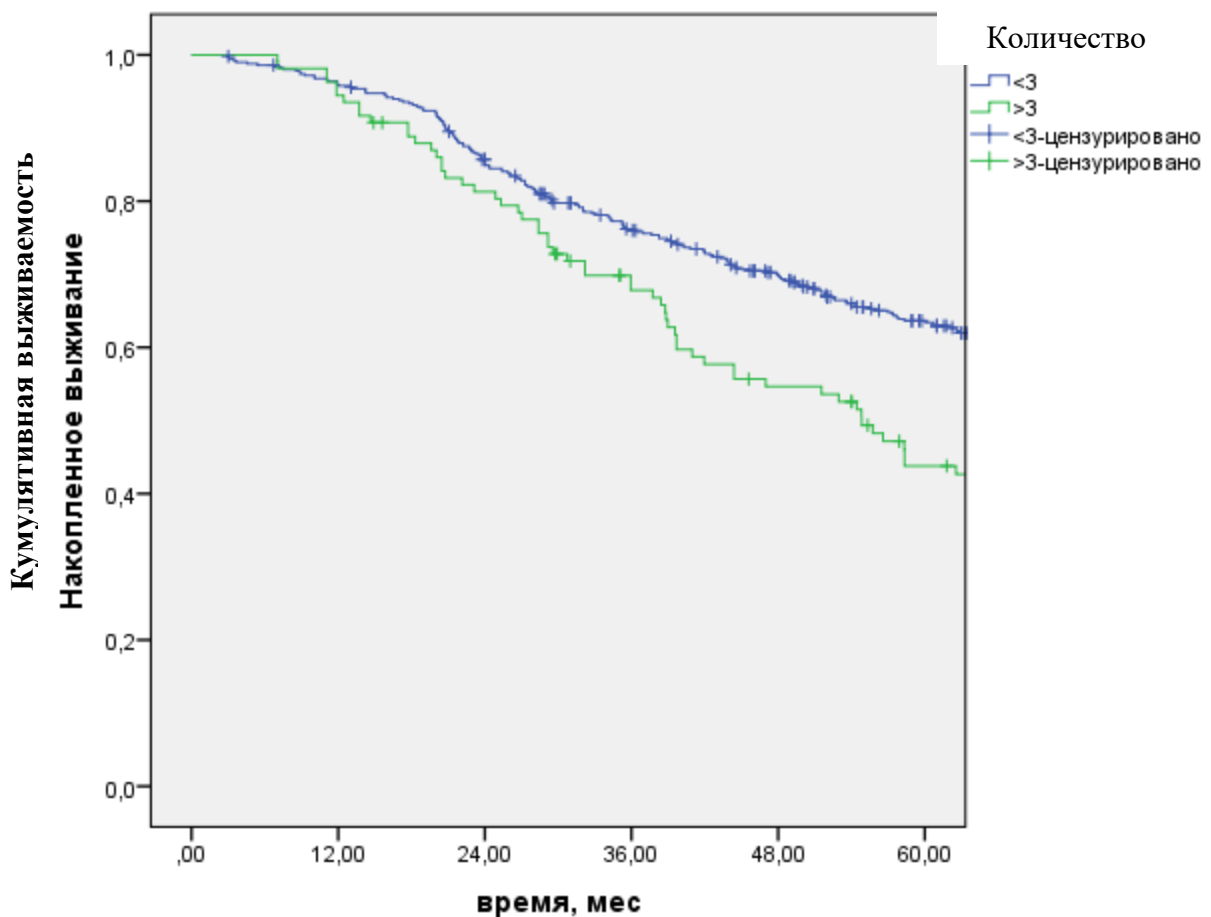
**Рисунок 17** — Выживаемость без прогрессирования в исследуемой группе в зависимости от размеров метастатических очагов

Тем не менее, тенденция к более низкой ВБП, безусловно, была у пациентов с более крупными метастатическими очагами.

Другим параметром, который учитывается при принятии решения о резектабельности метастатических очагов, является их количество. Исследуемая группа была разделена на пациентов, у которых по данным КТ отмечалось 3 и менее или более 3 метастатических очагов в лёгких (Таблица 14). Как следует из таблицы 14, число метастатических очагов оказалось значимым прогностическим фактором для ОВ и ВБП. Графически ОВ в зависимости от числа метастазов в лёгких представлена на рисунке 18.

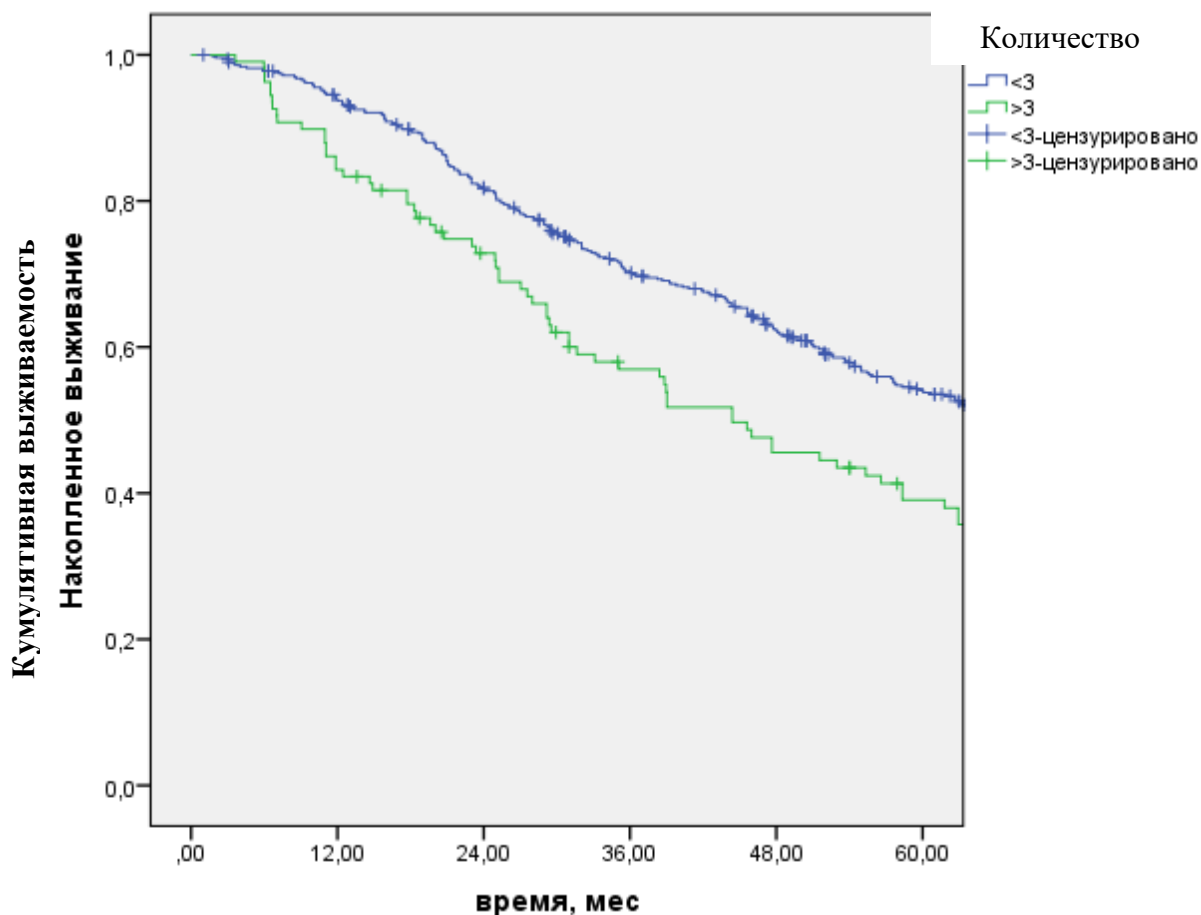
**Таблица 14** — Выживаемость больных с метастазами в лёгких в зависимости от количества метастатических очагов в грудной полости

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



**Рисунок 18** — Общая выживаемость в исследуемой группе в зависимости от числа метастатических очагов

Различия в ОВ при наличии более 3 метастазов в лёгких составили более 20%. ВБП также была достоверно ниже в подгруппе пациентов с множественными метастазами в лёгких (Рисунок 19).



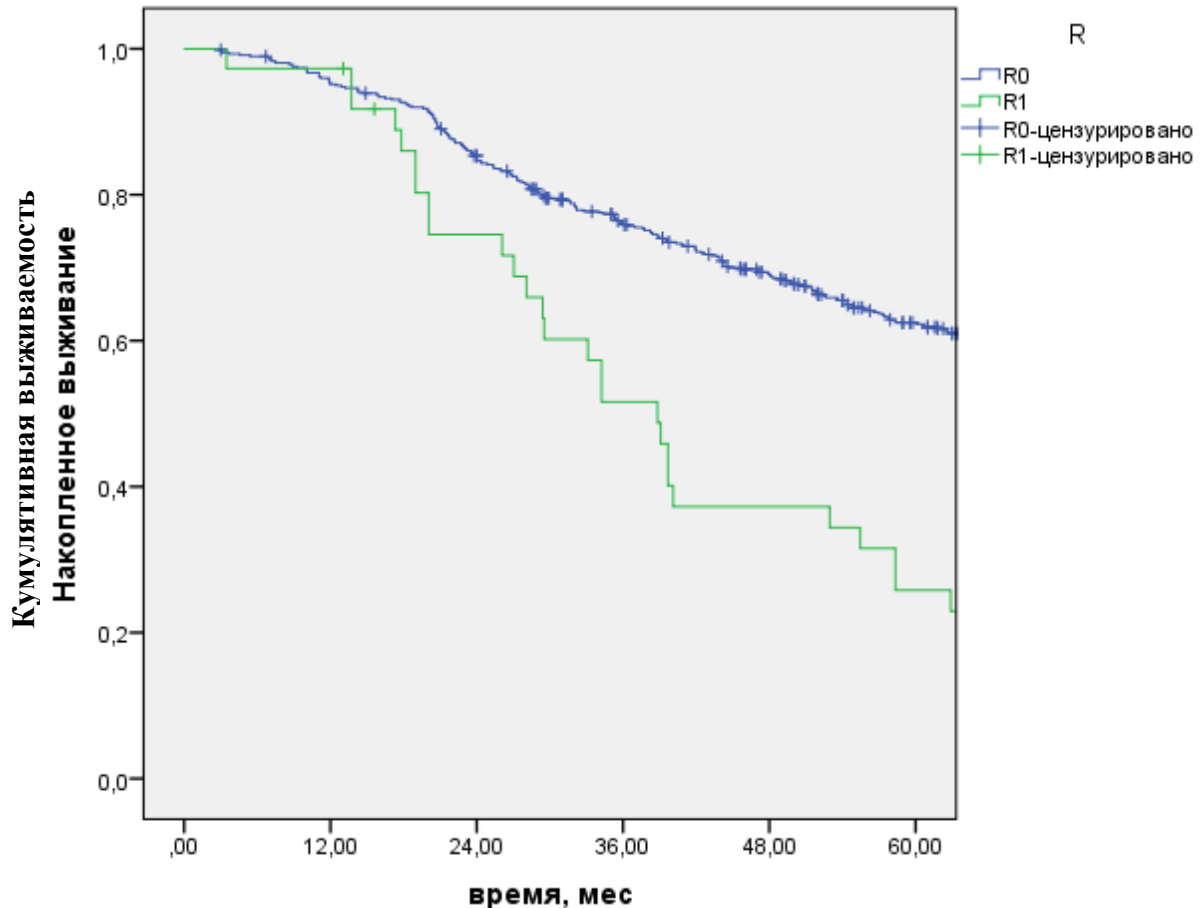
**Рисунок 19** — Выживаемость без прогрессирования в исследуемой группе в зависимости от числа метастатических очагов

Мы также проанализировали выживаемость в зависимости от радикальности удаления метастазов (Таблица 15).

**Таблица 15** — Выживаемость в зависимости от радикальности операции при удалении метастазов в лёгких

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

Как следует из таблицы 15, выполнение операции в объеме R0 было наиболее значимым из проанализированных нами параметров. Различия в ОВ составили около 40% (Рисунок 20).



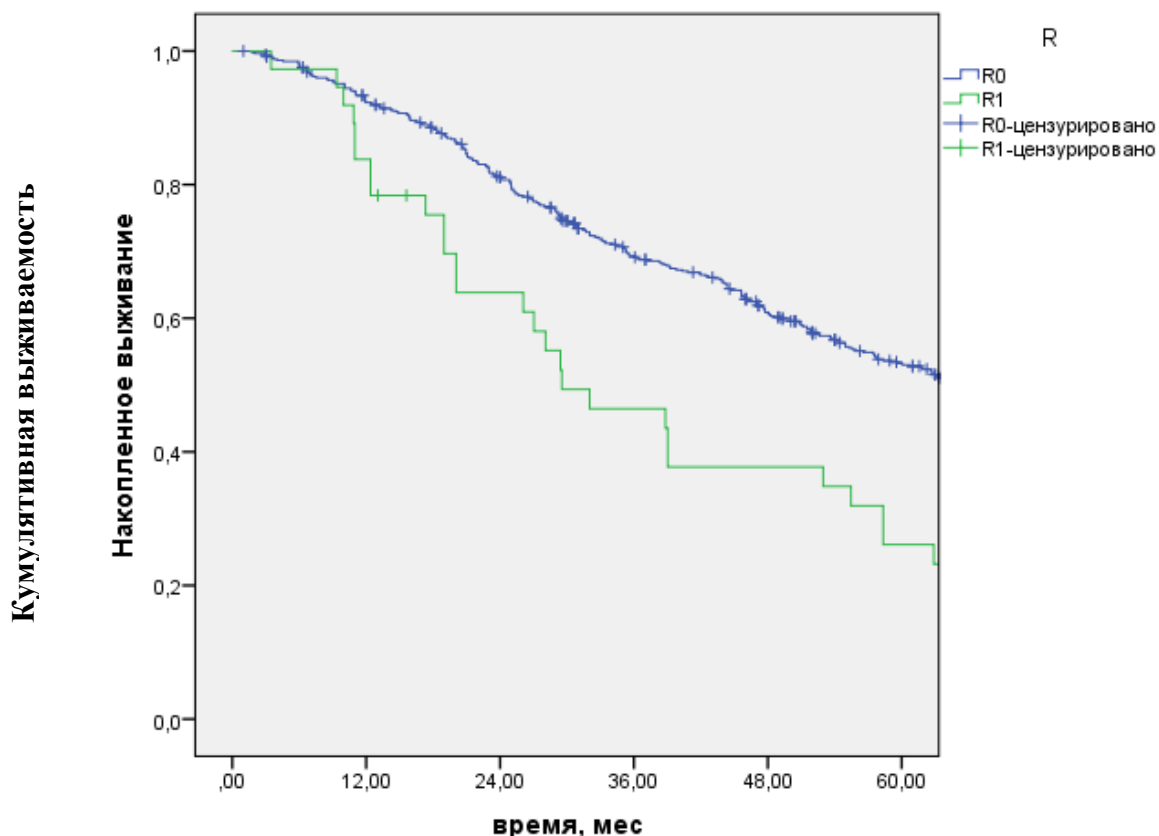
**Рисунок 20** — Общая выживаемость в зависимости от радикальности операции

На рисунке 20 можно отметить раннее и значимое расхождение кривых выживаемости.

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

Графически ВБП в зависимости от радикальности операции представлена на рисунке 21.





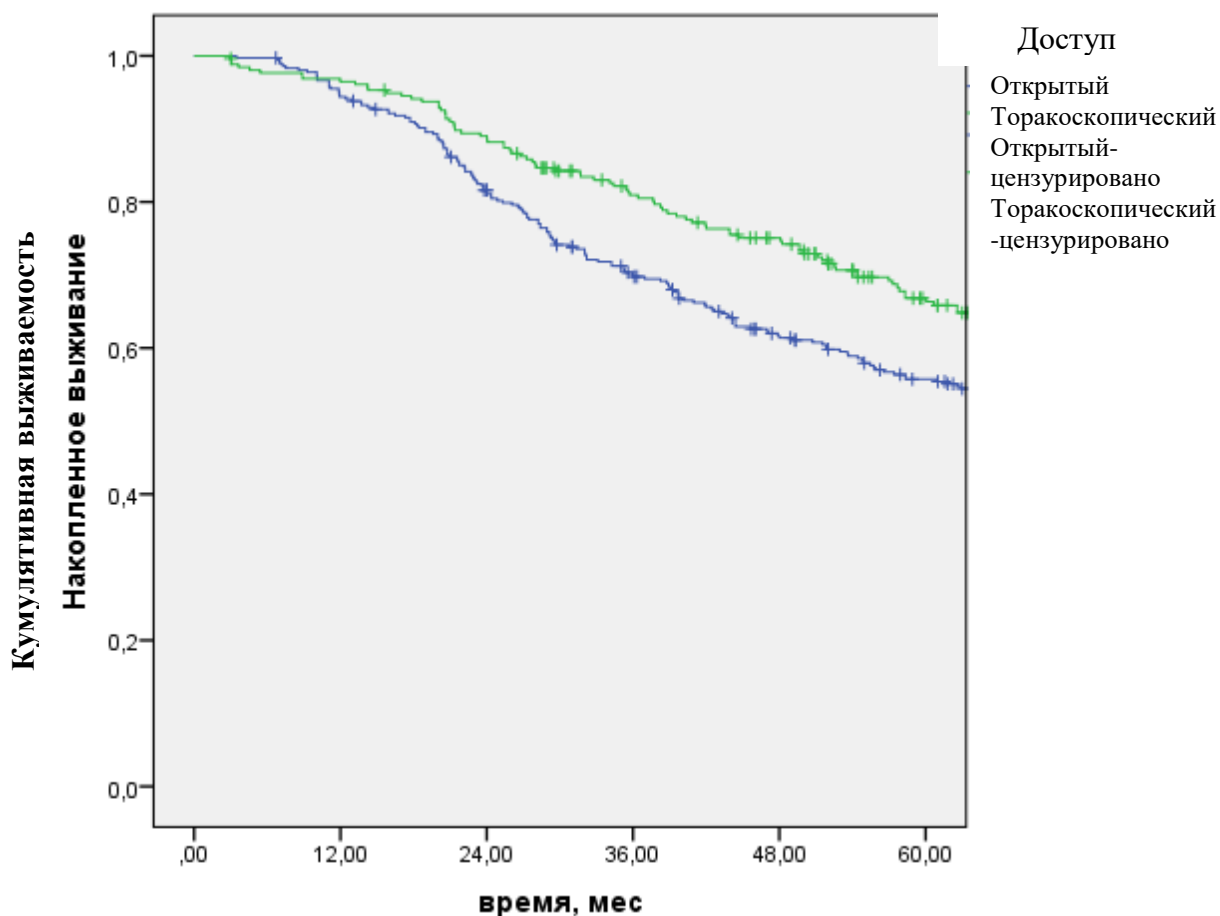
**Рисунок 21** — Выживаемость без прогрессирования в зависимости от радикальности операции

Значительной доле пациентов в нашей работе были выполнены операции из торакоскопического доступа. Возможность достижения оптимальных онкологических результатов при удалении метастазов из торакоскопического доступа до сих пор не была проанализирована в исследованиях III фазы, что делает анализ ОВ и ВБП в зависимости от данного параметра актуальным (Таблица 16).

**Таблица 16** — Выживаемость больных с метастазами в лёгких в зависимости от хирургического доступа

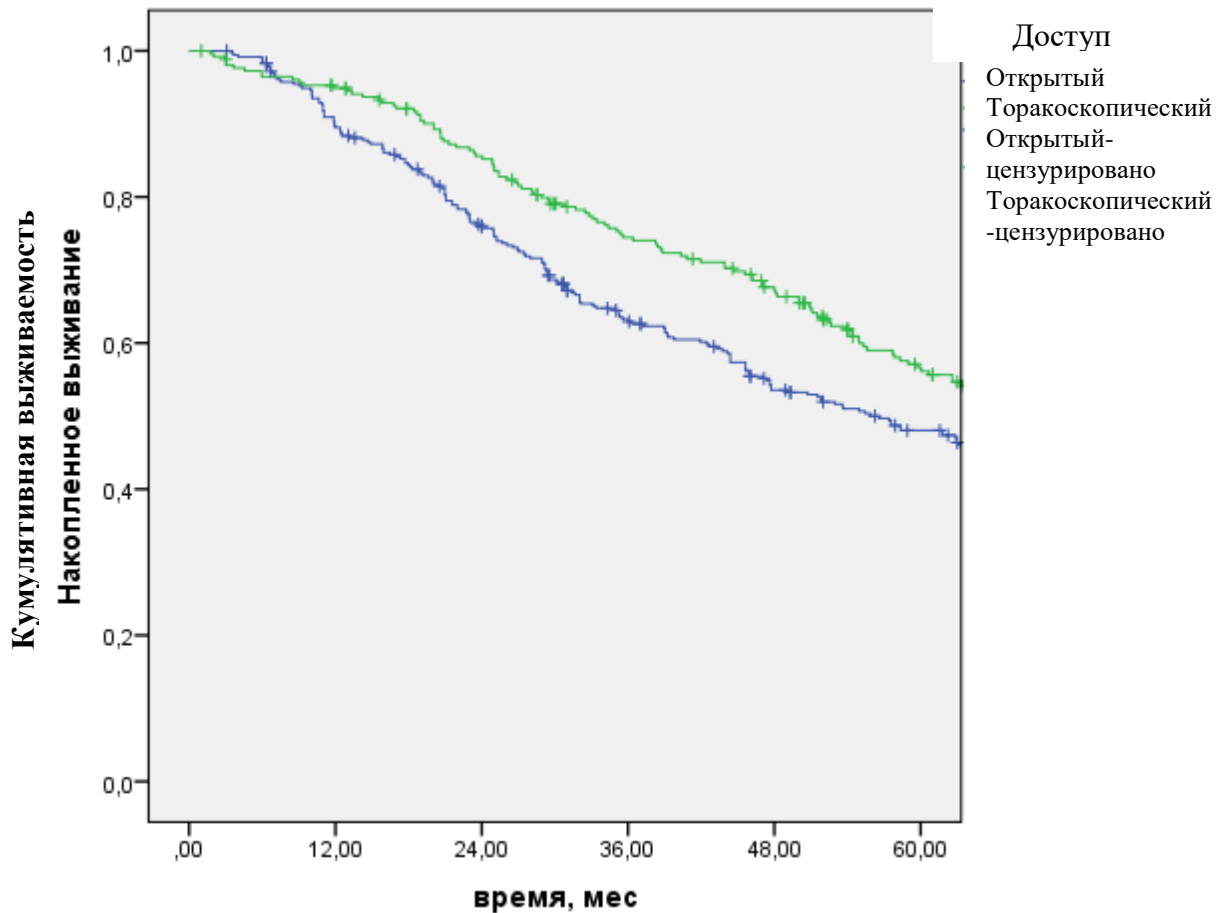
Хирургический доступ	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Торакоскопия	66,3	56,1
Открытый	55,4	47,4
p	0,012	0,03
ОР	0,74	0,787
95% ДИ	0,585-0,937	0,633-0,978

Как следует из таблицы 16, как ОВ, так и ВБП были достоверно выше в подгруппе пациентов, которым операции были выполнены из торакоскопического доступа. Учитывая ретроспективный характер нашей работы и невозможность учесть все факторы, которые влияли на выбор доступа на момент принятия решения об операции, следует с осторожностью интерпретировать данные находки. Тем не менее, это говорит в пользу выбора торакоскопического доступа при его технической выполнимости. График ОВ в исследуемой группе в зависимости от хирургического доступа представлен на рисунке 22.



**Рисунок 22** — Общая выживаемость в зависимости от хирургического доступа для удаления метастазов в лёгких

ОВ была выше в группе пациентов, которым были выполнены торакоскопические резекции метастазов в лёгких. Аналогичные данные получены и в отношении ВБП (Рисунок 23).



**Рисунок 23** — Выживаемость без прогрессирования в зависимости от хирургического доступа для удаления метастазов в лёгких

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

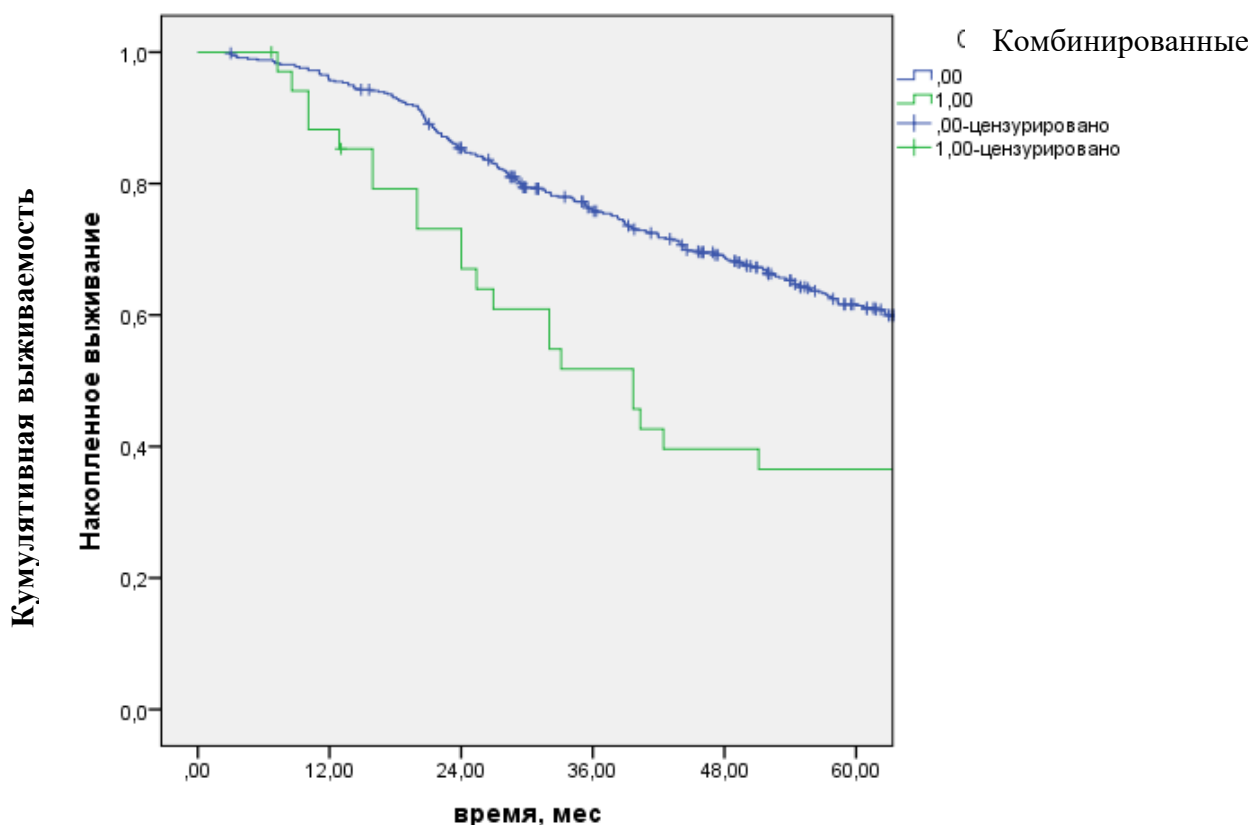
выживаемость в дальнейшем было проанализировано в рамках многофакторного анализа.

В рамках нашей работы проанализирован уникальный опыт выполнения расширенных и комбинированных операций у пациентов с метастатическим поражением лёгких (Таблица 17).

**Таблица 17** — Выживаемость больных с метастазами в лёгких в зависимости от выполнения стандартных или комбинированных операций

Объём операции	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Стандартные	61,4	52,5
Комбинированные и пневмонэктомии	36,6	28,5
p	0,002	0,006
ОР	1,946	1,76
95% ДИ	1,271-2,978	1,171-2,646

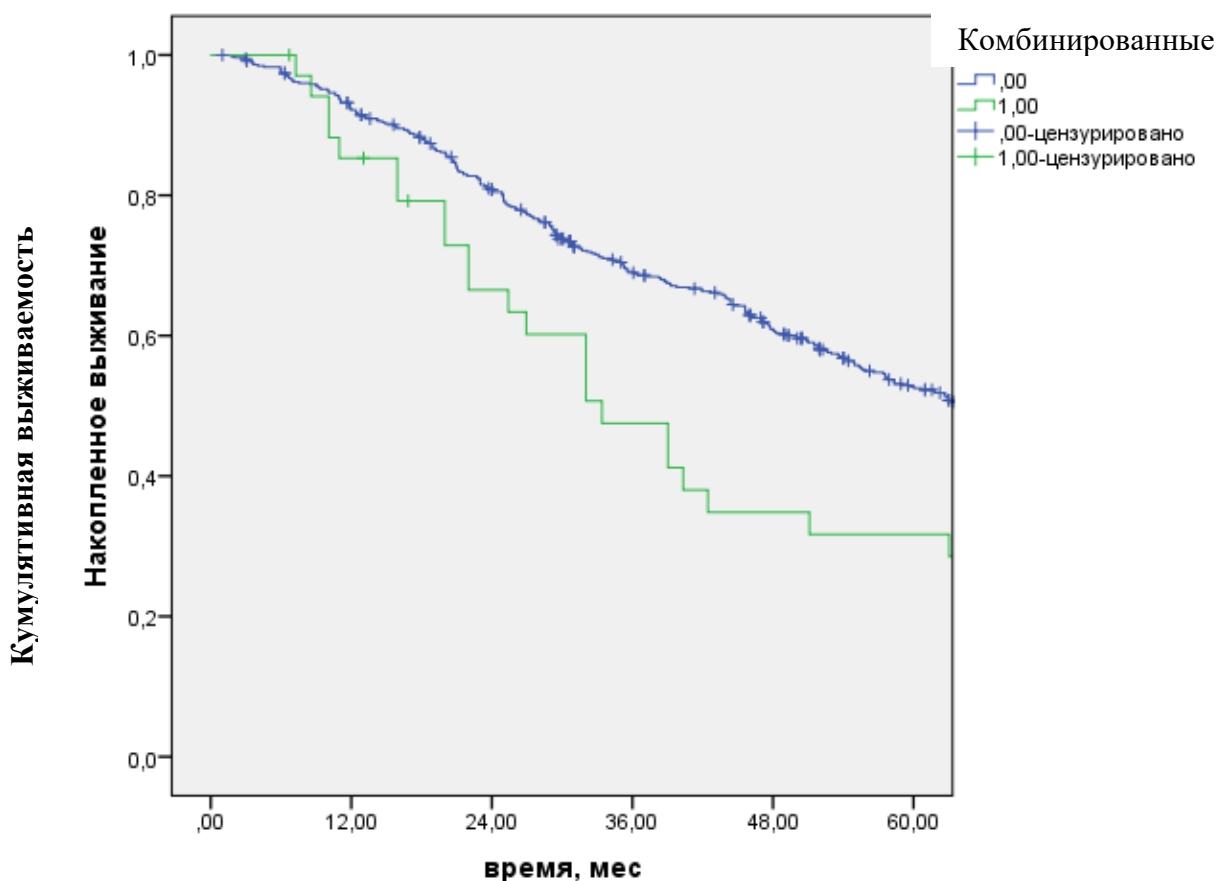
Резекция метастазов, требующих выполнения комбинированных операций в каждом случае была индивидуальным решением. Части пациентов операции выполняли в связи с выраженными симптомами заболевания, части — учитывая полную резистентность к лекарственной терапии и отсутствие других ресурсов лечения, части — по решению мультидисциплинарной команды с учётом совокупности клинических факторов и особенности течения опухолевого процесса. Только анализ многолетнего опыта клиники может позволить оценить целесообразность выполнения подобных операций. Мы провели сравнительный анализ ОВ после резекций метастатических очагов без или с резекцией соседних органов (Рисунок 24).



**Рисунок 24** — Общая выживаемость при выполнении стандартных и расширенных объёмов операций по поводу метастазов ЗНО в лёгких

Безусловно, ОВ в группе пациентов, которым были выполнены комбинированные операции, оказалась достоверно ниже. Тем не менее, более чем треть пациентов прожили более 5 лет, что является очень высоким показателем для группы пациентов, которые исходно были кандидатами на паллиативное лечение. Также был проведён анализ ВВП в данных подгруппах (Рисунок 25).

Как следует из рисунка 25, ВВП также была достоверно ниже при расширенных оперативных вмешательствах, но достигала 28,5% при пятилетнем периоде наблюдения.



**Рисунок 25** — Выживаемость без прогрессирования при выполнении стандартных и расширенных объёмов операций по поводу метастазов ЗНО в лёгких

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

Результаты многофакторного анализа параметров, влияющих на ОВ, представлены в таблице 18. Все отобранные параметры, кроме числа метастазов, подтвердили своё достоверное влияние на ОВ. Достоверность различий сохранялась при включении в модель локализации первичной опухоли.

**Таблица 18** — Многофакторный анализ параметров, влияющих на ОВ пациентов с метастазами ЗНО в лёгких

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

Результаты многофакторного анализа параметров ВБП представлены в таблице 19.

**Таблица 19** — Многофакторный анализ параметров, влияющих на ВБП пациентов с метастазами ЗНО в лёгких

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

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

### 3.5 Обсуждение

В данной главе были проанализированы только общие результаты хирургического лечения метастазов ЗНО в лёгких, которые можно экстраполировать на опыт выполнения этих операций при любых формах заболеваний. Преимущество подобного обобщённого анализа состоит в попытке выявления универсальных прогностических факторов [8]. Безусловно, подобный

анализ подвержен значительному субъективному влиянию за счёт разнородности включённых групп пациентов. Сравнение описанных здесь результатов с данными анализа нозологических подгрупп, приведённого ниже, позволит лучше понять уникальные характеристики каждого из изученных заболеваний. Также подобный анализ позволил нам проанализировать безопасность данных операций и частоту послеоперационных осложнений, которые в меньшей степени зависят от конкретного вида ЗНО и первоисточника метастатического поражения лёгких.

В нашей работе выделены два универсально значимых прогностических фактора — длительность безрецидивного периода и радикальность операции. Значимость этих факторов также была продемонстрирована в мета-анализе Cheung F.P. с соавт. При этом значимость безрецидивного интервала была продемонстрирована в 42 из 56 включённых в мета-анализ исследованиях, в то время как радикальность операции расценивается как ключевой фактор во всех работах [8, 191].

Послеоперационные осложнения в нашем исследовании отмечены у 48 (7,8%) пациентов, послеоперационная летальность составила менее 1% (в исследовании GECMP-CCR-SEPAR [192] — 15,6% осложнений и 0,4% летальность, в исследовании Casiraghi M с соавт [191] — 13,8% осложнений и 0% летальность).

Целесообразность выполнения расширенных и комбинированных операций при удалении метастазов в лёгких является наименее изученным вопросом [193]. По нашему опыту, в данной группе пациентов было достоверно более высокое число осложнений ( $p=0,01$ ) и высокая послеоперационная летальность (7,3%). Сравнительный анализ данного опыта сложен. Casiraghi M. с соавт. представили опыт выполнения 29 комбинированных операций (3 резекции грудной стенки, 1 резекция v.azygos, 1 резекция диафрагмы, 4 операции с резекциями магистральных сосудов, 6 операций с резекцией крупного бронха и 14 пневмонэктомий) у пациентов с метастазами в лёгких. Частота осложнений составила 38%, летальность 0%. Авторы не отметили различий в ОВ при медиане наблюдения 27 месяцев по сравнению со стандартными операциями [194]. Tanju



S. с соавт. представили опыт 25 комбинированных операций у пациентов с метстазами в лёгких, которые включали 1 резекцию предсердия и 1 резекцию верхней полой вены. Частота осложнений составила 20%, летальность 0%. Актуаральная 5-летняя ОВ после расширенных операций составила 16,3% [195]. Оценка сложности выполненных комбинированных операций всегда будет в значительной мере субъективна. Это ограничивает возможность экстраполяции полученных данных в широкой клинической практике и снижает информативность сравнения с данными других авторов с точки зрения доказательной медицины. Однако, возможность достижения 5-летней ОВ у 36,6% пациентов после подобных операций в нашей группе является обоснованием оправданности выполнения данных операций у отобранной группы пациентов.

## **ГЛАВА 4. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВНУТРИГРУДНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ ГЕРМИНОГЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ**

### **4.1 Вступление**

Вопрос хирургического лечения метастазов герминогенных опухолей яичка начал рассматриваться ещё в 1970-х годах [196]. Операции выполнялись по поводу остаточных проявлений заболевания после химиотерапевтического лечения или по поводу резистентных к химиотерапии тератом. Уже тогда были описаны случаи образования зрелых тератом в процессе доброкачественного перерождения герминогенных опухолей.

Удаление метастазов в лёгких — обычно один из поздних этапов лечения больных герминогенными опухолями яичка. Практически для всех пациентов первым этапом является системная химиотерапия. К моменту развития метастазов в лёгких в анамнезе часто уже бывает хирургическое лечение первичной опухоли и забрюшинная лимфодиссекция. Для герминогенных опухолей яичка характерно множественное поражение лёгких, однако, учитывая высокую чувствительность опухоли к химиотерапии, большинство очагов регрессирует на фоне эффективного лечения. Другой особенностью является возможность различного морфологического строения метастатических очагов при множественном поражении (и, соответственно, эти очаги могут проявлять различную чувствительность к лекарственному лечению).

Таким образом, роль торакального хирурга в лечении больных герминогенными опухолями яичка заключается в удалении остаточных проявлений заболевания после успешной химиотерапии. Возможно выполнение операции с целью морфологического изучения резистентных к химиотерапии очагов заболевания (с учётом возможного изменения морфологии отдельных очагов опухоли в процессе лечения). В редких случаях операции могут носить симптоматический характер, при наличии клинически значимых проявлений со стороны метастазов.

В рамках диссертационной работы пациенты получали лечение в высокоспециализированном центре и обращались для проведения хирургического лечения только после врачебного консилиума с участием химиотерапевта и лучевого терапевта. Решение о необходимости хирургического лечения принимали на мультидисциплинарном консилиуме в соответствии с критериями, описанными в главе «Материалы и методы». Лечение до удаления внутригрудных метастазов проводили в соответствии с действовавшими клиническими рекомендациями. Решение вопроса о хирургическом лечении внутригрудных метастазов принимали только после оптимального химиотерапевтического лечения с использованием цисплатин-содержащих режимов (этопозид и цисплатин или блеомицин, этопозид и цисплатин или цисплатин, этопозид и ифосфамид). В качестве второй линии химиотерапии стандартно назначали режимы, содержащие ифосфамид, цисплатин и винбластин или паклитаксел, ифосфамид и цисплатин. Решение вопроса об операции принимали после проведения 3-4 курсов химиотерапии. Выполняли удаление остаточной опухоли при размере более 1 см после первой линии ХТ и остаточной опухоли любых размеров после второй и последующих линий химиотерапии. Операцию (при отсутствии противопоказаний) выполняли в срок 4-6 недель после завершения химиотерапии. При наличии жизнеспособной остаточной опухоли после операции проводили 2-4 курса химиотерапии (ифосфамид, цисплатин и винбластин или паклитаксел, ифосфамид и цисплатин).

#### **4.2. Общая характеристика исследуемой группы больных герминогенными опухолями яичка**

В исследование было включено 102 пациента. Медиана возраста постановки диагноза составила 29 лет (от 14 до 53 лет). Пациенты получали лечение в период с 1995 по 2014 год. Общая характеристика исследуемой группы представлена в таблице 20.

**Таблица 20** — Общая характеристика больных герминогенными опухолями яичка

Характеристика	Число больных	%
<b><i>Период лечения</i></b>		
До 2005 г.	51	50
После 2005 г.	51	50
<b><i>Стадия (на момент постановки диагноза)</i></b>		
I-II	18	17,6
IIIА	14	13,7
IIIВ	44	43,1
IIIС	26	25,5
<b><i>Гистологическое строение первичной опухоли</i></b>		
Семинома	3	2,9
Эмбриональный рак	18	17,6
Незрелая тератома	14	13,7
Зрелая тератома	7	6,9
Хорионкарцинома	13	12,7
Опухоль желточного мешка	6	5,9
Герминогенная опухоль смешанного строения	41	40,2
<b><i>Проявления заболевания на момент постановки диагноза</i></b>		
Только первичная опухоль	25	24,5
Первичная опухоль с метастазами в забрюшинных лимфоузлах	14	13,7
Первичная опухоль с метастазами в лёгких	16	15,7
Первичная опухоль с метастазами в лёгких и забрюшинных лимфоузлах	36	35,3
Первичная опухоль с метастазами в лёгких и других органах (M1b)	11	10,7
<b><i>Предшествующее лечение</i></b>		
Орхиэктомия и 1 линия химиотерапии	37	36,2
Орхиэктомия и 2 линии химиотерапии	59	57,8
>2 линий химиотерапии	6	5,9
Забрюшинная лимфодиссекция	77	75,4
<b><i>Прогностическая группа IGCCCG</i></b>		
Хороший прогноза	44	43,1
Промежуточный прогноз	34	33,3
Плохой прогноз	24	23,5

У подавляющего большинства пациентов (68,6%) на момент постановки диагноза уже была ПИВ–ШС стадия заболевания. У 65,7% пациентов исходно определялись метастазы в лёгких. Медиана времени до выявления метастазов в лёгких у остальных пациентов составила 8 месяцев (от 2 до 56 месяцев). В исследуемую группу включались пациенты с любым морфологическим строением опухоли, единственным критерием отбора было наличие показаний к удалению внутригрудных метастатических очагов. Тем не менее, у 99 из 102 (97,1%) пациентов были несеминозные герминогенные опухоли, что позволяет проводить сравнительный анализ результатов лечения именно с данной категорией пациентов.

Был проведён анализ данных о распространённости поражения лёгких на основании рентгенографии, КТ и СКТ (Таблица 21).

**Таблица 21** — Данные рентгенологических методов обследования о поражении лёгких у больных герминогенными опухолями яичка

Характеристика поражения	Число больных	%
Поражение л/у корня лёгкого	11	10,8
Поражение л/у средостения	42	41,2
Поражение плевры	9	8,8
Плевральный выпот	3	2,9

Почти у половины пациентов были поражены лимфатические узлы средостения.

У большинства пациентов отмечалось двухстороннее поражение лёгких, что характерно для метастазов герминогенных опухолей. У 79,5% пациентов очаги располагались субплеврально, у 39,2% — помимо субплевральных отмечались очаги и в паренхиме лёгких. На момент выявления у трети пациентов отмечалось множественное поражение лёгких. У подавляющего большинства пациентов размеры очагов были более 1 см (Таблица 22).

**Таблица 22** — Характеристика метастатических очагов герминогенных опухолей в лёгких

Характеристика	Число больных	%
<b><i>Локализация поражения</i></b>		
Одностороннее поражение лёгких	27	26,5
Двухстороннее поражение лёгких	58	56,9
Поражение только лимфоузлов средостения	17	16,7%
<b><i>Расположение в легком</i></b>		
Субплевральное	41	40,2
В толще паренхимы	4	3,9
Субплеврально и в толще паренхимы	40	39,2
Врастание в прикорневые структуры	4	3,9
Нет данных	13	12,7
<b><i>Количество метастазов</i></b>		
Одиночные	19	18,6
Единичные (до 3)	41	40,2
Множественные	35	34,3
Конгломераты	2	2
Нет данных	5	4,9
<b>Максимальный размер метастазов</b>		
0–1 см	10	9,8
1–3 см	56	54,9
3–5 см	30	29,4
>5 см	6	5,9

Была проанализирована дополнительная диагностическая ценность КТ и СКТ в диагностике метастазов герминогенных опухолей в лёгких.

Выполнение КТ после рентгенографии органов грудной клетки позволило получить дополнительные диагностические данные у 17,6% пациентов: у 17

(16,7%) выявлены дополнительные метастатические очаги, у 1 (1%) пациента размеры метастатических очагов оказались меньше.

Выполнение СКТ после КТ грудной клетки позволило получить дополнительную диагностическую информацию у 20,6% пациентов: у 18 (17,6%) выявлены дополнительные метастатические очаги, у 3 (2,9%) пациентов размеры метастатических очагов были оценены в большую сторону.

В исследуемой группе был проведён анализ уровней опухолевых маркеров АФП, ХГ, ЛДГ. Уровень АФП составил от 2 до 47 000 МЕ/мл (медиана — 1000 МЕ/мл). Уровень ХГ составил от 0 до 2 340 000 мМЕ/мл (медиана — 330 мМЕ/мл). Уровень ЛДГ составил от 150 до 6000 Ед/л (медиана 500 Ед/л). Исходно хотя бы один из опухолевых маркеров был повышен у 76 (74,5%) пациентов.

В соответствии с классификацией IGCCCG (International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group) [197] (Таблица 23) распределение по прогностическим группам с учётом клинической картины, гистологической формы заболевания и показателей онкомаркеров было следующим: 44 (43,1%) пациента были отнесены к группе хорошего прогноза, 34 (33,3%) — промежуточного и 24 (23,5%) — плохого. Данное распределение было в дальнейшем использовано при проведении многофакторного анализа. До проведения хирургического вмешательства по поводу метастазов в лёгких все пациенты получали химиотерапевтическое лечение. 37 (36,2%) пациентов получили только 1 линию ХТ, 59 (57,8%) получили 2 линии ХТ, 6 (5,9%) пациентов получили более 2 линий химиотерапии.

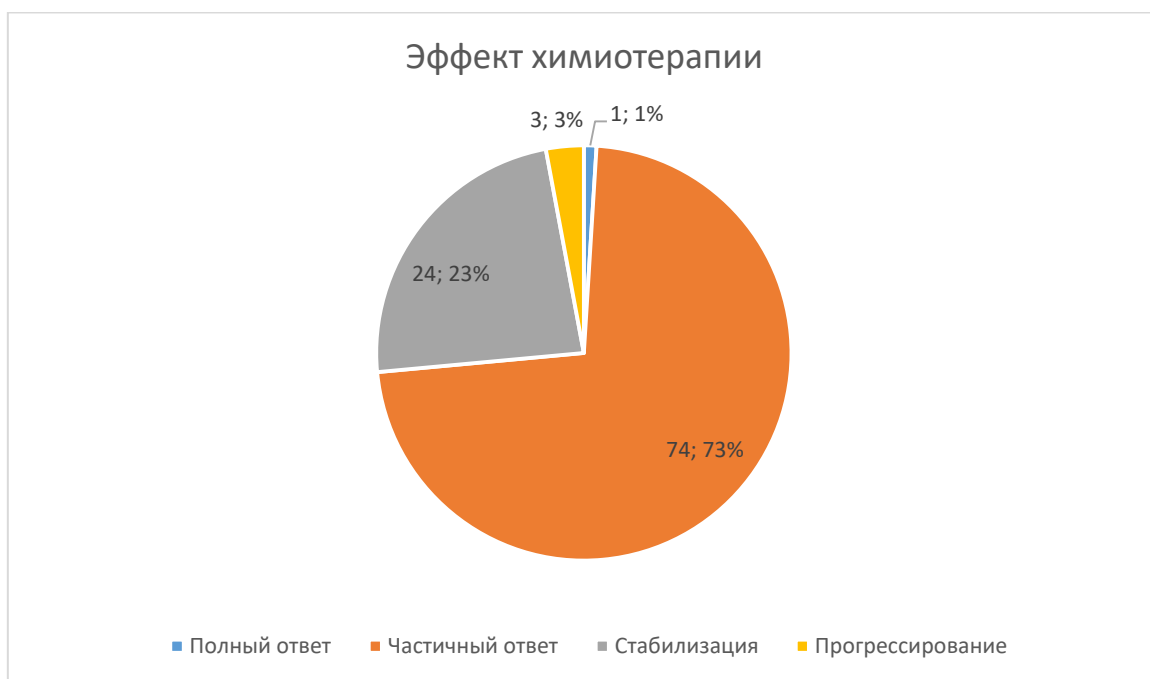
**Таблица 23** — Классификация IGCCCG (для опухолей IS, II и III стадий по TNM, первичных опухолей забрюшинного пространства и средостения)

Прогностическая группа	Клинико-лабораторная характеристика пациентов	
	Несеминома	Семинома
Благоприятный прогноз 56% пациентов,	- Локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинном пространстве.	- Любая локализация первичной опухоли. - Отсутствие нелегочных

5-летняя общая выживаемость - 92%	- Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов. - АФП < 1000 нг/мл <*>, ХГЧ < 5000 мМЕ/мл и ЛДГ < 1,5 ВГН	висцеральных метастазов.  - Нормальный уровень АФП, любые уровни ХГЧ и ЛДГ
Промежуточный прогноз 28% пациентов, 5-летняя общая выживаемость - 80%	- Локализация первичной опухоли в яичке или забрюшинном пространстве. - Отсутствие нелегочных висцеральных метастазов. - АФП 1000–10000 нг/мл <*> и/или - ХГЧ 5000 - 50000 мМЕ/мл и/или - ЛДГ 1,5 - 10 ВГН	- Любая локализация первичной опухоли. - Наличие нелегочных висцеральных метастазов
Неблагоприятный прогноз 16% пациентов, 5-летняя общая выживаемость - 48%	- Локализация первичной опухоли в средостении и/или - наличие нелегочных висцеральных метастазов и/или - АФП > 10000 нг/мл <*> и/или - ХГЧ > 50000 мМЕ/мл и/или - ЛДГ > 10 ВГН	Варианта неблагоприятного прогноза для семиномы не предусмотрено
Примечание. АФП - альфа-фетопротеин; ВГН - верхняя граница нормы; ЛДГ - лактатдегидрогеназа; ХГЧ - хорионический гонадотропин человека. <*> Для пересчета уровня АФП из МЕ/мл в нг/мл необходимо значение в МЕ/мл умножить на поправочный коэффициент 1,21 (например, 1000 МЕ/мл = 1210 нг/мл).		

На момент операции эффект от химиотерапии расценивался как полный у 1 (1%) пациента, частичный ответ — у 74 (72,5%) пациентов, стабилизация — у 24 (23,5%) пациентов, прогрессирование — у 3 (2,9%) пациентов (Рисунок 26).





**Рисунок 26** — Эффект химиотерапии на момент операции у больных герминогенными опухолями

Перед проведением операции ни в одном случае не потребовалось выполнение трансторакальной пункции. Диагноз всегда устанавливали на основании рентгенологической картины, данных анамнеза, учитывали показатели опухолевых маркеров.

#### **4.3 Хирургическое лечение метастазов герминогенных опухолей яичка в лёгких и лимфатических узлах грудной полости**

Показанием к операции в подавляющем большинстве случаев (у 96 (94,1%) пациентов) было то, что очаги в лёгких оставались единственным проявлением заболевания после комплексного лечения. Двум (2%) пациентам резекцию метастазов герминогенных опухолей выполнили на фоне прогрессирования опухолевого процесса, в связи с тем, что были исчерпаны ресурсы химиотерапевтического лечения. У 3 (2,9%) пациентов очаги в лёгких были симптомными, вызывали кровохаркание, отмечался распад опухоли, из-за чего потребовалось их удаление с симптоматической целью. Этим 5 пациентам (с симптомными метастазами и с исчерпанными ресурсами химиотерапии) было ранее проведено более 2 линий химиотерапевтического лечения. Одному

пациенту удаление было произведено с диагностической целью, для подтверждения полного ответа на лечение.

У 17 (16,7%) пациентов выполнена только медиастинальная лимфодиссекция в связи с метастатическим поражением данной группы лимфатических узлов.

Общая характеристика выполненных операций представлена в таблице 24.

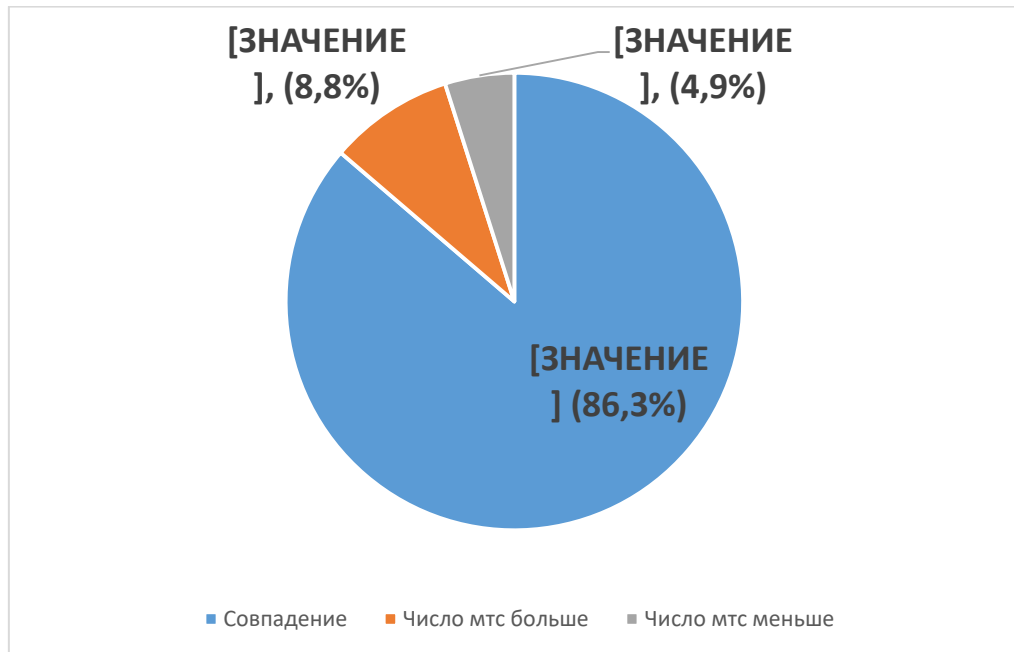
**Таблица 24** — Характеристика выполненных операций у больных герминогенными опухолями

Характеристика	Число больных	%
<b><i>Вид операции</i></b>		
Односторонняя	73	71,6
Двухсторонняя одномоментная	5	4,9
Двухсторонняя последовательная	8	7,8
Только лимфодиссекция	17	16,7
<b><i>Хирургический доступ</i></b>		
Торакотомия	64	62,7
Видеоторакоскопия	30	29,4
Стернотомия	8	7,8
<b><i>Лимфодиссекция</i></b>		
Корня легкого	2	2
Средостения	32	31,4
Корня лёгкого и средостения	5	4,9
Без лимфодиссекции	63	61,8

Операции преимущественно выполнялись из торакотомного доступа. У 8 (7,8%) пациентов была выполнена стернотомия. У 39 (38,2%) пациентов была выполнена лимфодиссекция, при этом у 17 (16,7%) — как самостоятельная процедура. Благодаря выраженному эффекту системной химиотерапии, несмотря на то, что более чем у половины пациентов исходно отмечалось двухсторонне

поражение лёгких, у 71,6% пациентов необходимо было выполнение операции только на одной стороне.

Несмотря на то, что всем пациентам до выполнения операции было проведено подробное обследование, интраоперационные находки не всегда совпадали с диагностическими данными (Рисунок 27).



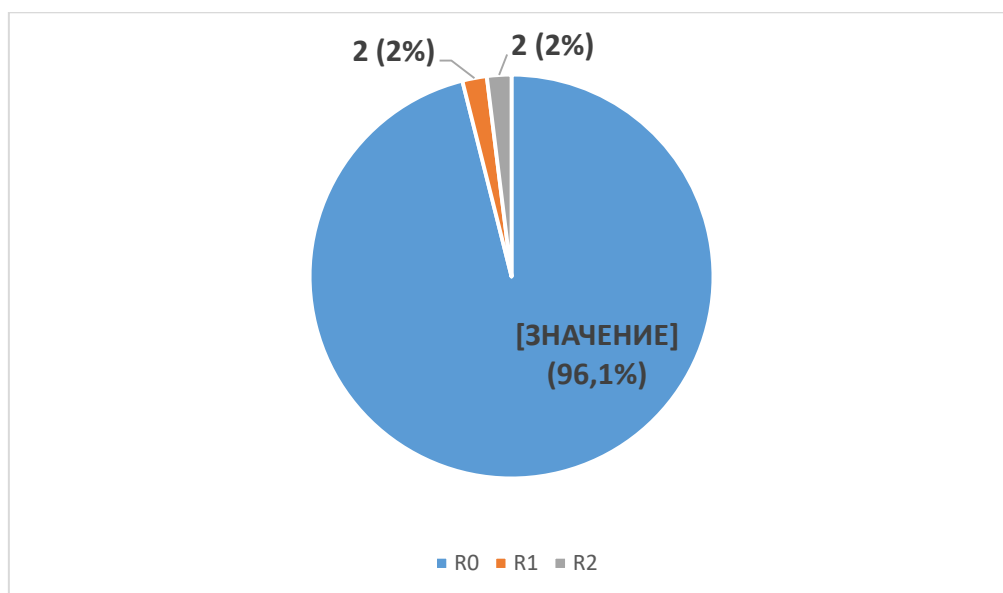
**Рисунок 27** — Сопоставление диагностических данных с интраоперационной картиной у больных герминогенными опухолями

Как показано на рисунке 27, в подавляющем большинстве случаев данные МСКТ совпадали с данными интраоперационной ревизии. Примечательно, что со схожей частотой количество выявленных интраоперационно метастазов было как больше, так и меньше ожидаемого.

У 98 (96,1%) пациентов операции были выполнены в объёме R0 (Рисунок 28).

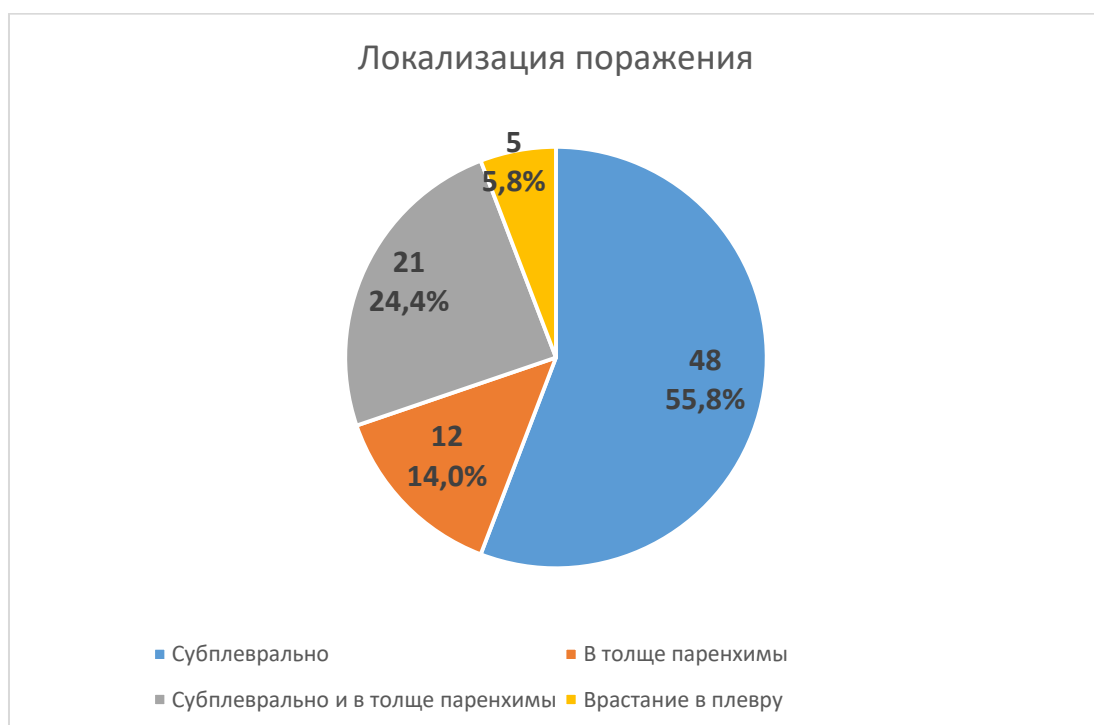
Из 2 пациентов, которым операции были выполнены в объёме R2, у одного изначально планировалась только биопсия опухоли с диагностической целью. При этом был установлен полный морфологический ответ опухоли на лечение. У другого пациента операция проводилась с паллиативной целью на фоне

прогрессирования. При интраоперационной ревизии лимфатические узлы корня лёгкого и средостения были нерезектабельными.



**Рисунок 28** — Радикализм операций у больных герминогенными опухолями

На рисунке 29 представлена характеристика локализации и местного распространения метастатических очагов в лёгких.



**Рисунок 29** — Локализация метастатического поражения лёгких у больных герминогенными опухолями

Более чем у половины пациентов метастазы герминогенных опухолей локализовались только субплеврально. Был проанализирован выбор хирургического доступа в зависимости от локализации и распространения метастатических очагов (Таблица 25).

**Таблица 25** — Выбор хирургического доступа в зависимости от локализации и распространения метастатических очагов у больных герминогенными опухолями

Локализация метастазов	Хирургический доступ			Всего
	торакотомия	стернотомия	видео-торакоскопия	
Только внутригрудные лимфоузлы	6 (37,5%)	4 (25%)	6 (37,5%)	16 (100%)
Субплевральные	22 (45,8%)	2 (4,2%)	24 (50%)	48 (100%)
В толще паренхимы	12 (100%)	0	0	12 (100%)
Субплевральные и в толще паренхимы	21 (100%)	0	0	21 (100%)
Врастание в плевру	3 (60%)	2 (40%)	0	5 (100%)
Всего	64 (62,7%)	8 (7,8%)	30 (29,4%)	102 (100%)

Видеоторакоскопический доступ наиболее часто выбирался для субплеврально расположенных метастатических очагов (чаще, чем другие виды доступов) и для выполнения лимфодиссекции при поражении лимфатических узлов средостения (одинаково часто использовалась торакотомия и видеоторакоскопия). Для метастатических очагов, располагающихся в толще паренхимы лёгкого, использовался только торакотомный доступ.

Также был проанализирован объём выполненных операций в зависимости от локализации метастазов (Таблица 26).

**Таблица 26** — Объем операций на лёгких в зависимости от локализации внутригрудных метастазов герминогенных опухолей

Локализация метастазов	Объём операции			Всего
	билобэктомия	лобэктомия	атипичная резекция	
Субплевральные	0	2 (4,2%)	46 (95,8%)	48 (100%)
В толще паренхимы	0	8 (66,7%)	4 (33,3%)	12 (100%)
Субплевральные и в толще паренхимы	2 (9,5%)	2 (9,5%)	17 (81%)	21 (100%)
Врастание в плевру	0	1 (20%)	4 (80%)	5 (100%)
Всего	2 (2,3%)	13 (15,1%)	71 (82,6%)	86 (100%)

Как следует из таблицы 26, у большинства (82,6%) пациентов, которым проводились операции по поводу метастатических очагов в лёгких, объём операции удавалось ограничить выполнением атипичной резекции. Поводом для выполнения лобэктомии было расположение очагов в толще паренхимы лёгкого.

У 11 (10,8%) пациентов были выполнены комбинированные операции: у 4 — с резекцией перикарда, у 2 — с резекцией верхней полой вены, у 2 — с резекцией позвоночника, у 2 — с резекцией диафрагмы, у 1 — с резекцией пищевода. Все расширенные операции выполнялись из торакотомного или стернотомного доступа и были выполнены в объёме R0.

#### 4.4. Интраоперационные осложнения и послеоперационный период

У одного пациента во время видеоторакоскопической операции потребовалась конверсия (3,3%). У одного пациента во время выполнения медиастинальной лимфодиссекции возникло кровотечение из магистральных сосудов, приведшее к интраоперационной смерти пациента. Других интраоперационных осложнений не отмечено.

Послеоперационные осложнения отмечены у 12 (11,8%) пациентов. Классификация осложнений по Clavien Dindo представлена в таблице 27.

**Таблица 27** — Послеоперационные осложнения у больных герминогенными опухолями

Осложнение	Число больных	%
<i>I степени</i>		
Лимфорейя	1	1
<i>II степени</i>		
Пневмония	5	4,9
Почечная недостаточность	2	2
<i>III степени</i>		
Гемоторакс	2	2
Продувание по дренажу	1	1
<i>IV степени</i>		
Отек головного мозга	1	1

У одного пациента отмечалась лимфорейя более 5 суток, потребовавшая только наблюдения. У 5 пациентов развилась пневмония, успешно купированная антибактериальной терапией. У 2 исходно ослабленных пациентов отмечались признаки почечной недостаточности, не потребовавшие проведения гемодиализа. У 1 пациента было продувание по дренажу и у 2 — гемоторакс. Данные осложнения были купированы редренированием, без повторной операции. Наиболее опасное из отмеченных осложнений — отек головного мозга — было купировано в условиях ОРИТ.

При однофакторном анализе параметров, которые могли повлиять на риск послеоперационных осложнений, были получены следующие данные:

Год лечения ОР 0,457 (95%ДИ 0,129-1,628,  $p=0,227$ )

Возраст ОР 0,981 (95%ДИ 0,904-1,064,  $p=0,644$ )

Гистологическое строение ОР 1,058 (95%ДИ 0,788-1,421,  $p=0,709$ )

Количество метастазов ОР 0,872 (95%ДИ 0,449-1,694,  $p=0,685$ )

Размер метастазов ОР 1,043 (95%ДИ 0,457-2,379,  $p=0,921$ )

Объём операции ОР 2,814 (95%ДИ 0,96-8,242,  $p=0,059$ )

Хирургический доступ ОР 0,681 (95%ДИ 0,295-1,575,  $p=0,369$ )

Таким образом, только объём операции (но не хирургический доступ) имел выраженную тенденцию к влиянию на риск послеоперационных осложнений.

Также была проанализирована продолжительность использования наркотических анальгетиков и госпитализации в зависимости от хирургического доступа (Таблица 28).

Как следует из таблицы 28, стернотомия была наиболее травматичным хирургическим доступом. Пациенты, которым была выполнена стернотомия, носят специальный постстернотомический бандаж, ограничивающий движения, дольше остальных нуждаются в использовании наркотических анальгетиков и им требуется более длительное пребывание в стационаре. После торакоскопических операций, напротив, пациенты выписывались наиболее рано, наркотические анальгетики у большинства пациентов использовались не более 2 дней.

**Таблица 28** — Послеоперационный период у больных герминогенными опухолями в зависимости от хирургического доступа

Характеристика	Хирургический доступ		
	торакотомия	стернотомия	видео-торакоскопия
Продолжительность использования наркотических анальгетиков, сут., медиана (min-max)	3 (1-6)	4 (3-5)	2 (1-5)
Послеоперационный койко-день, сут., медиана (min-max)	8 (5-20)	10 (9-10)	5 (3-10)

Частота лечебного патоморфоза метастазов герминогенных опухолей представлена в таблице 29. Как следует из представленных в таблице данных, у большинства пациентов отмечался полный лечебный патоморфоз метастазов герминогенных опухолей.



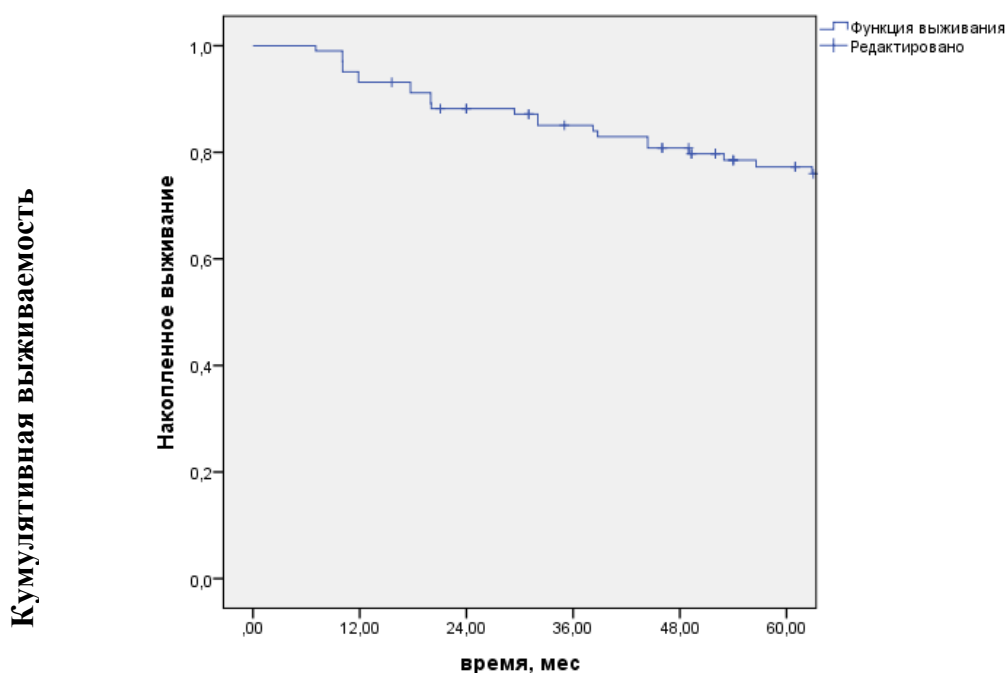
**Таблица 29** — Лечебный патоморфоз метастазов герминогенных опухолей в легких по Г.А.Лавниковой

Степень лечебного патоморфоза	Число больных	%
Нет патоморфоза	6	5,9
Слабый (более 50% жизнеспособных клеток опухоли)	12	11,8
Умеренный (20-50% жизнеспособных клеток опухоли)	4	3,9
Выраженный (менее 20% жизнеспособных клеток опухоли)	15	14,7
Полный лечебный патоморфоз	65	63,7

#### 4.5 Отдалённые результаты лечения больных с метастазами герминогенных опухолей в лёгких

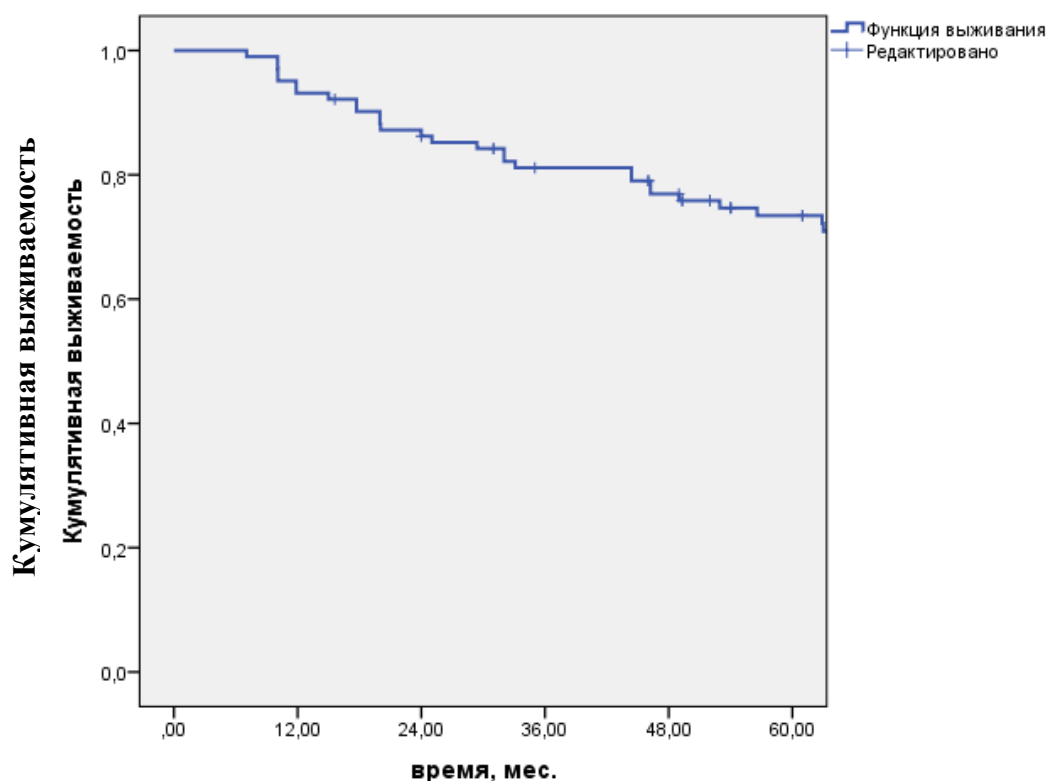
Медиана наблюдения в исследуемой группе составила 81 мес. (от 7,1 мес. до 306 мес.). Ни один из пациентов не выбыл из-под наблюдения в течение первого года после лечения.

Общая 5-летняя выживаемость составила 76,4% (Рисунок 30).



**Рисунок 30** — Общая выживаемость больных герминогенными опухолями после резекции метастазов в лёгких

5-летняя выживаемость без прогрессирования в исследуемой группе составила 73,4% (Рисунок 31).



**Рисунок 31** — Выживаемость без прогрессирования больных герминогенными опухолями после резекции метастазов в лёгких

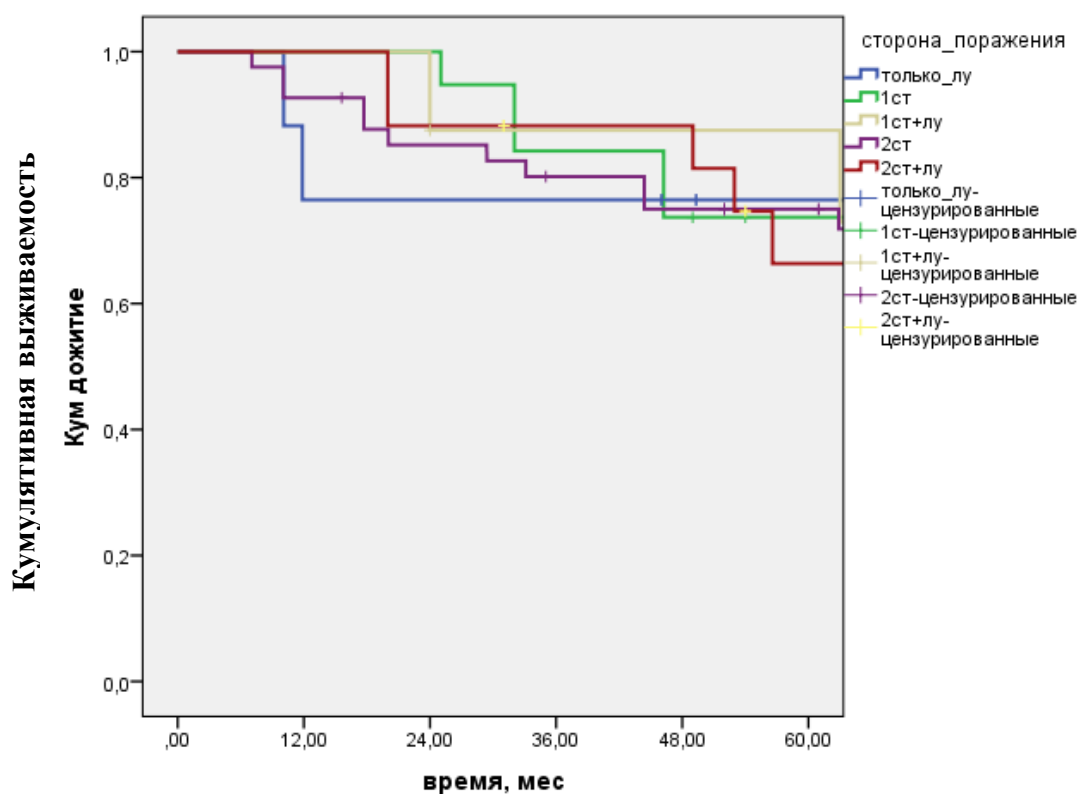
Все погибшие пациенты умерли от прогрессирования опухолевого процесса, что сделало подсчёт опухолевоспецифичной выживаемости нецелесообразным.

Ниже представлены результаты проведённого однофакторного анализа факторов, представляющих наибольший интерес. В таблице 30 представлены данные анализа ОВ и ВБП в зависимости от распространённости опухолевого поражения лёгких.

Отмечена выраженная тенденция к более низким показателям выживаемости в подгруппе пациентов с двухсторонним поражением лёгких и медиастинальных лимфоузлов, однако различия не достигли статистической достоверности (Рисунок 32).

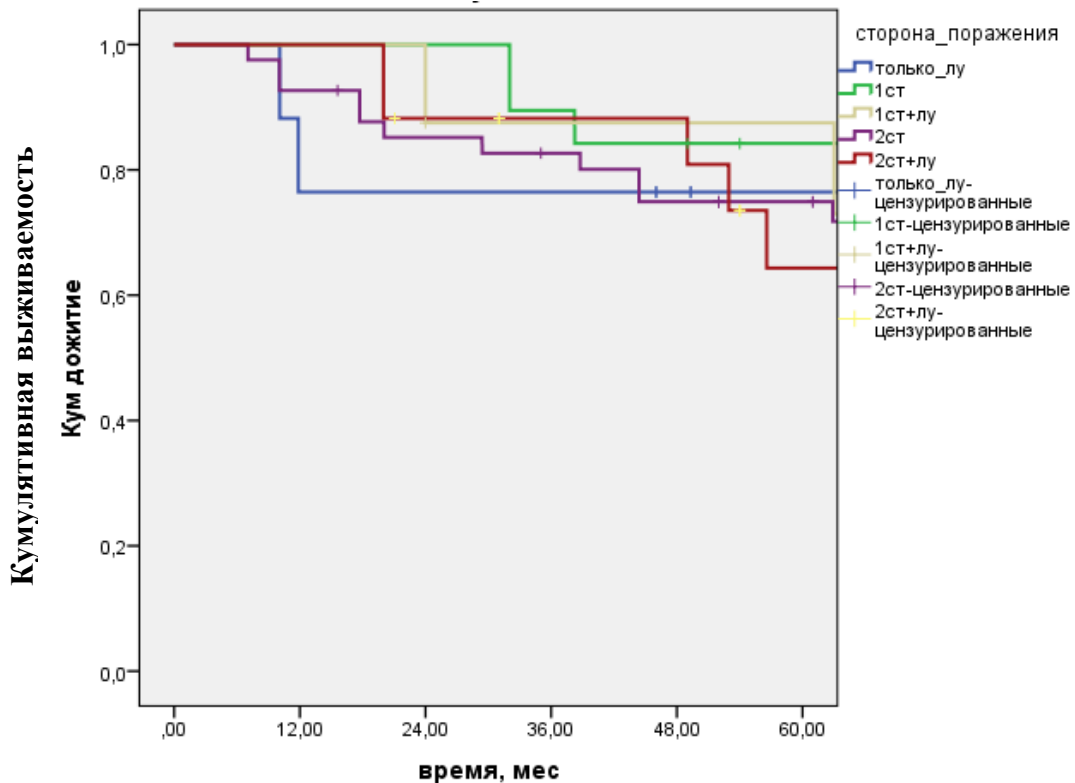
**Таблица 30** — Выживаемость в зависимости от распространённости поражения лёгких

Распространённость поражения	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Только медиастинальные лимфоузлы	76,5%	76,5%
Унилатеральное поражение лёгких	84,2%	84,2%
Унилатеральное поражение лёгких и медиастинальных лимфоузлов	72,9	72,9%
Билатеральное поражение лёгких	74,9%	71,9%
Билатеральное поражение лёгких и медиастинальных лимфоузлов	64,3%	64,3%
p	0,881	0,292
OR	1,166	1,174
95% ДИ	0,857-1,587	0,871-1,574



**Рисунок 32** — Общая выживаемость больных герминогенными опухолями в зависимости от распространённости опухолевого поражения в лёгких

Также была отмечена выраженная тенденция к снижению ВБП в группе пациентов с двухсторонним поражением лёгких (Рисунок 33).



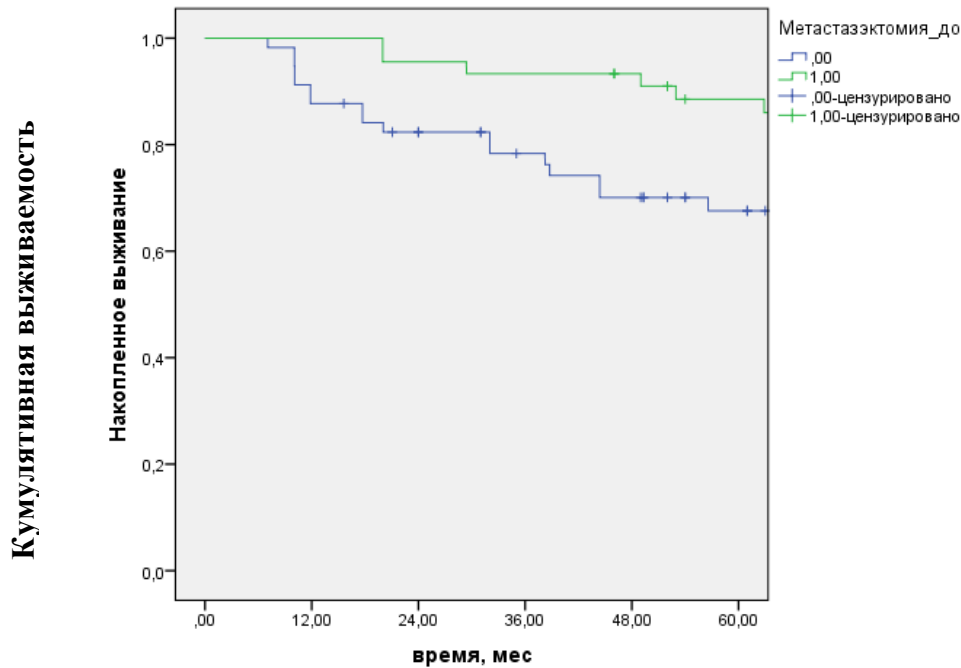
**Рисунок 33** — Выживаемость без прогрессирования больных герминогенными опухолями в зависимости от распространённости опухолевого поражения в лёгких

Также оценено влияние на ОВ и БПВ предшествующего удаления метастазов в забрюшинных лимфоузлах (Таблица 31).

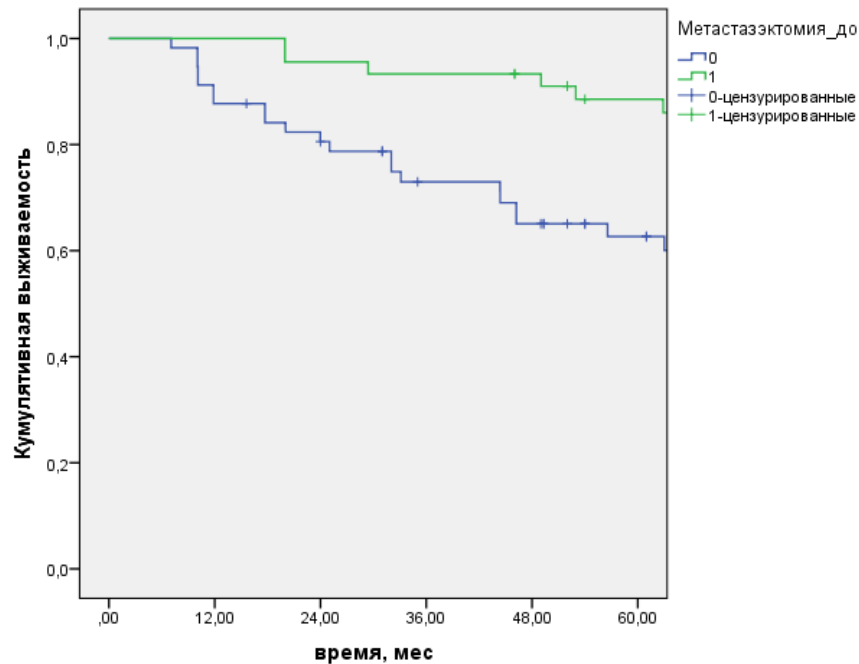
**Таблица 31** — Выживаемость в зависимости от предшествующего удаления метастазов в забрюшинных лимфоузлах

Предшествующее удаление метастазов	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Нет	66,1%	62,7%
Есть	88,5%	88,5%
p	0,023	0,009
ОР	0,398	0,387
95% ДИ	0,175-0,907	0,184-0,811

Как следует из таблицы 31, предшествующее хирургическое лечение по поводу метастазов в забрюшинных лимфатических узлах было связано с более высокими показателями ОВ и ВБП (Рисунки 34 и 35).



**Рисунок 34** — Общая выживаемость больных герминогенными опухолями в зависимости от предшествующего удаления метастазов в забрюшинных лимфатических узлах



**Рисунок 35** — Выживаемость без прогрессирования больных герминогенными опухолями в зависимости от предшествующего удаления метастазов в забрюшинных лимфатических узлах

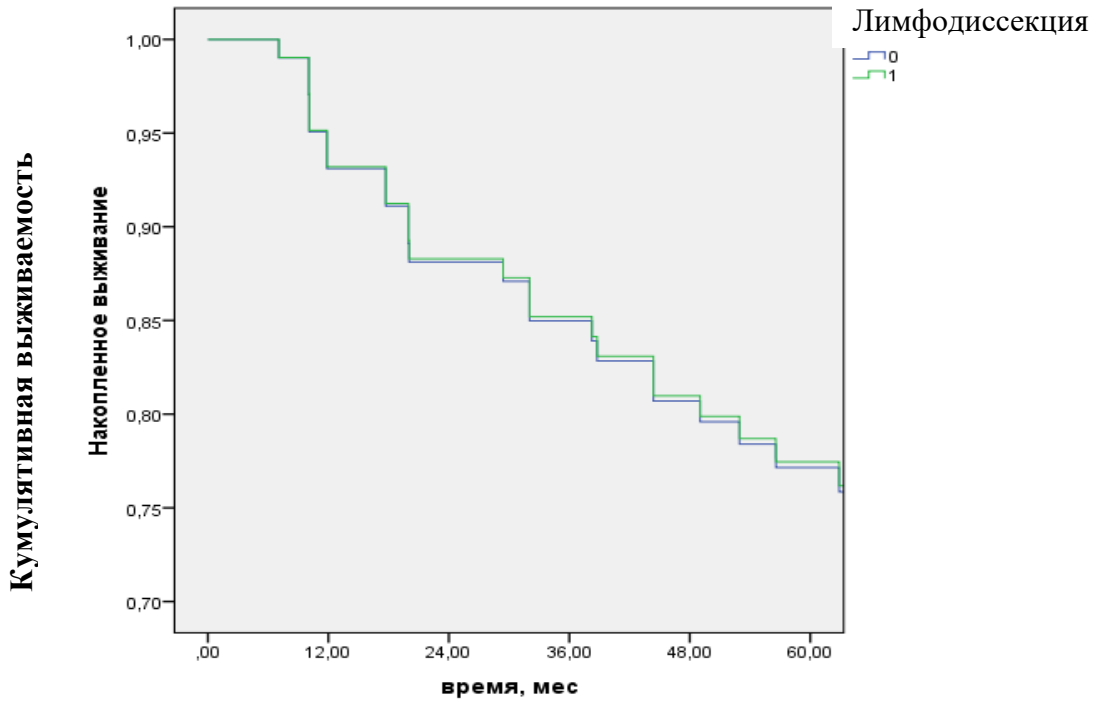
Пациентам с поражением внутригрудных лимфатических узлов выполняли лимфодиссекцию. Мы проанализировали выживаемость в зависимости от поражения внутригрудных лимфатических узлов (Таблица 33).

**Таблица 33** — Выживаемость больных герминогенными опухолями в зависимости от метастатического поражения внутригрудных лимфоузлов

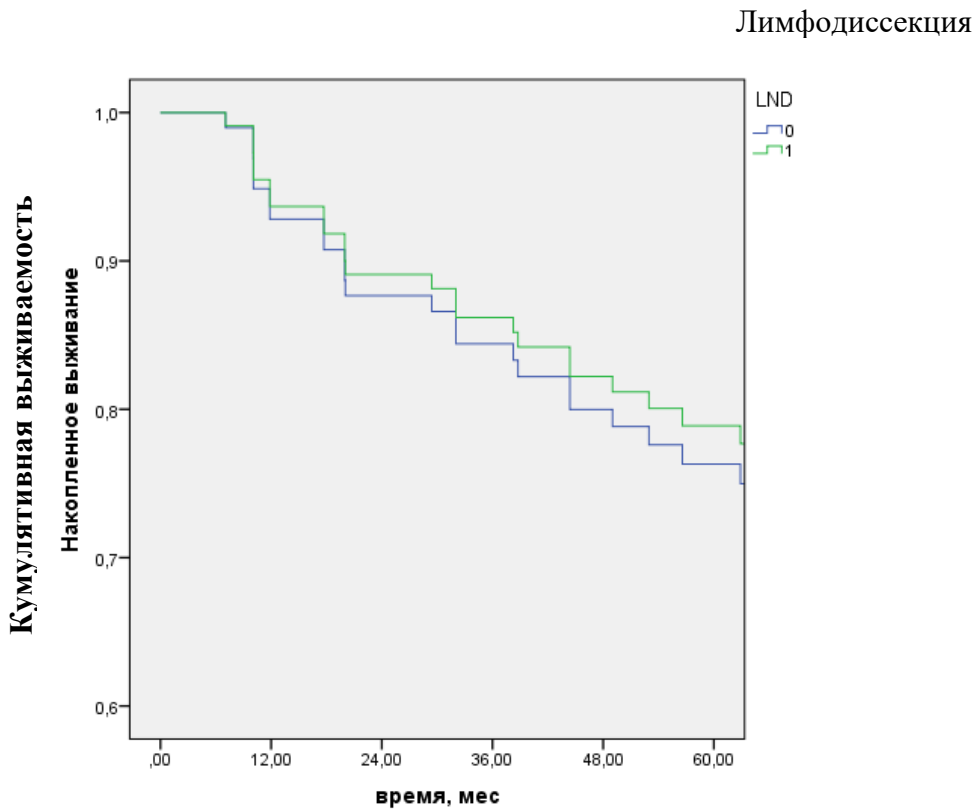
Поражение лимфоузлов	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Есть	76,4%	76,4%
Нет	77,6%	77,6%
p	0,072	0,171
ОР	0,471	0,578
95% ДИ	0,203-1,094	0,264-1,266

Выполнение лимфодиссекции при наличии показаний практически не оказывало влияния на ОВ больных герминогенными опухолями. Однако в рамках ретроспективного анализа невозможно проанализировать все факторы, которые потенциально могли играть роль при принятии решения о выполнении лимфодиссекции. График общей выживаемости в зависимости от выполнения лимфодиссекции представлен на рисунке 36.

Также не отмечено значимого влияния лимфодиссекции на ВБП (Рисунок 37).



**Рисунок 36** — Общая выживаемость больных герминогенными опухолями в зависимости от выполнения лимфодиссекции



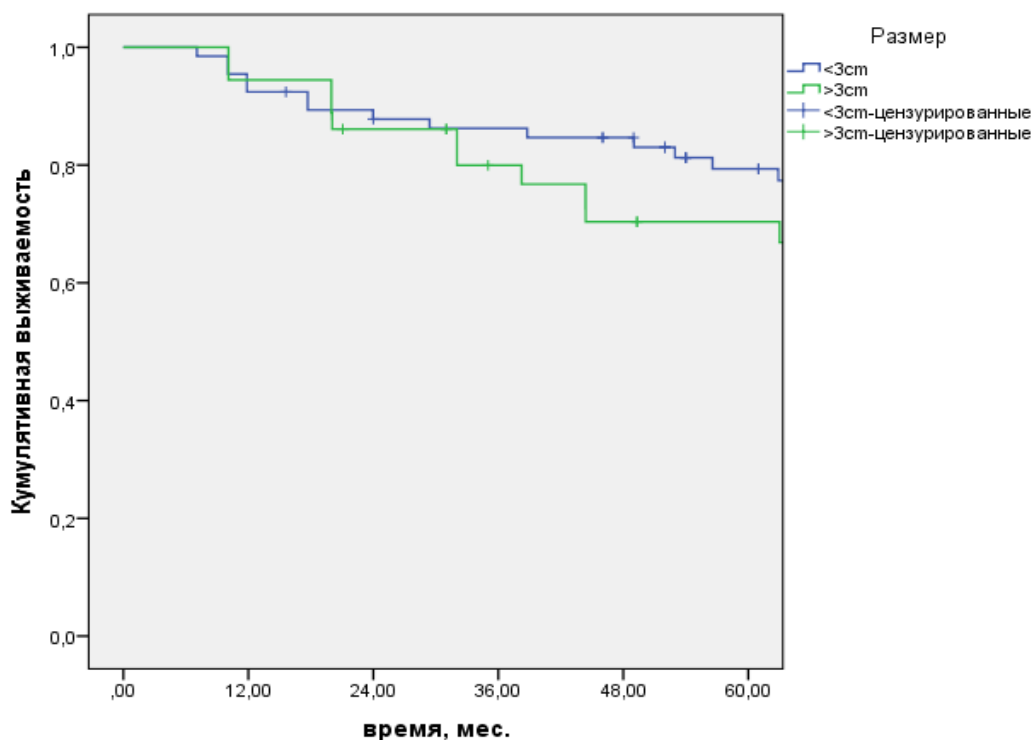
**Рисунок 37** — Выживаемость без прогрессирования больных герминогенными опухолями в зависимости от выполнения лимфодиссекции

В таблице 33 представлены данные однофакторного анализа влияния максимального размера метастатических очагов на ОВ и ВП больными герминогенными опухолями.

**Таблица 33** — Выживаемость больных герминогенными опухолями в зависимости от максимального размера метастатических очагов

Максимальный размер очагов	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Менее 3 см	79,4%	76,1%
Более 3 см	71,2%	70,4%
p	0,097	0,276
ОР	1,869	0,612
95% ДИ	0,881-3,965	0,285-1,314

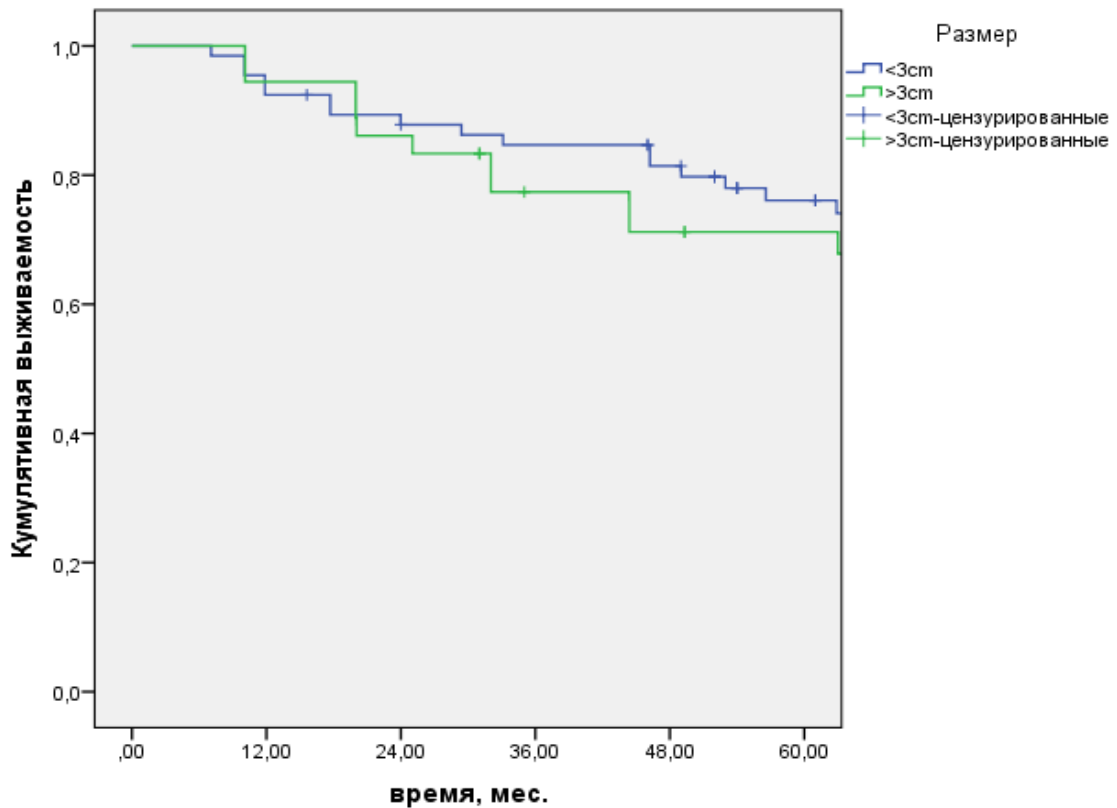
Как следует из таблицы 33, размер метастатических очагов не оказывал достоверного влияния на показатели выживаемости. Влияние размера метастатических очагов на показатели ОВ представлено на рисунке 38.



**Рисунок 38** — Общая выживаемость в зависимости от максимального размера метастатических очагов



Несмотря на то, что влияние размера метастатических очагов на показатели ОВ не достигло статистической значимости, тенденция к более низкой ОВ была в группе пациентов с метастазами, превышающими 3 см в диаметре. Аналогичные результаты получены и при анализе ВБП (Рисунок 39).



**Рисунок 39** — Выживаемость без прогрессирования больных герминогенными опухолями в зависимости от максимального размера метастатических очагов

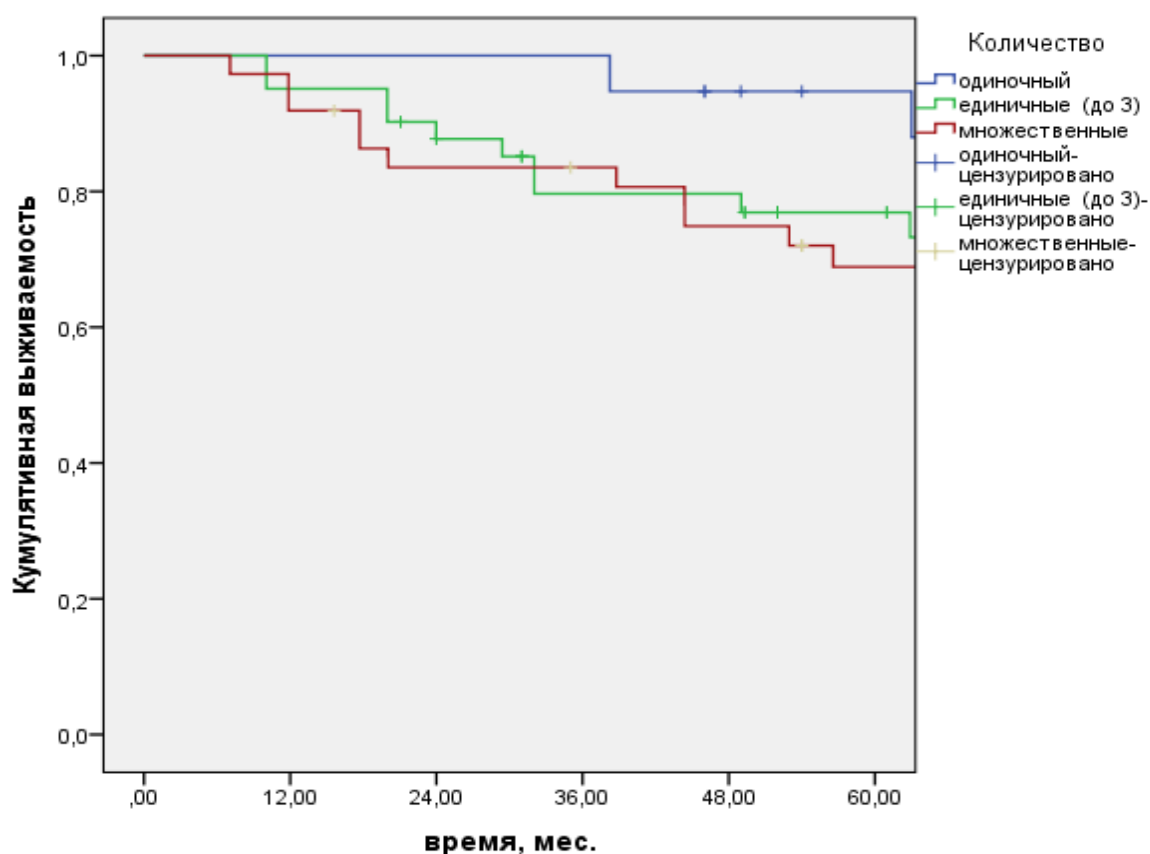
Максимальный размер метастатических очагов также не явился независимым фактором, влияющим на отдалённые результаты лечения.

Одним из факторов, который часто расценивают как прогностический, является количество метастатических очагов в лёгких.

В таблице 34 и на рисунке 40 представлен анализ выживаемости в зависимости от количества метастатических очагов у больных герминогенными опухолями.

**Таблица 34** — Выживаемость больных герминогенными опухолями в зависимости от количества метастатических очагов в лёгких

Количество метастазов в лёгких	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Один	94,7%	82,9%
Меньше или равно 3	76,9%	74,8%
Больше 3	68,9%	68,9%
p	0,296	0,404
OR	2,068	2,227
95% ДИ	1,097-3,897	1,18-4,203



**Рисунок 40** — Общая выживаемость в зависимости от количества очагов в грудной клетке у больных герминогенными опухолями

Как следует из рисунка 40, ОВ была ниже у пациентов, у которых было более 1 очага в лёгких, однако эти различия не достигли достоверных значений.

Данные ВБП представлены на рисунке 41.

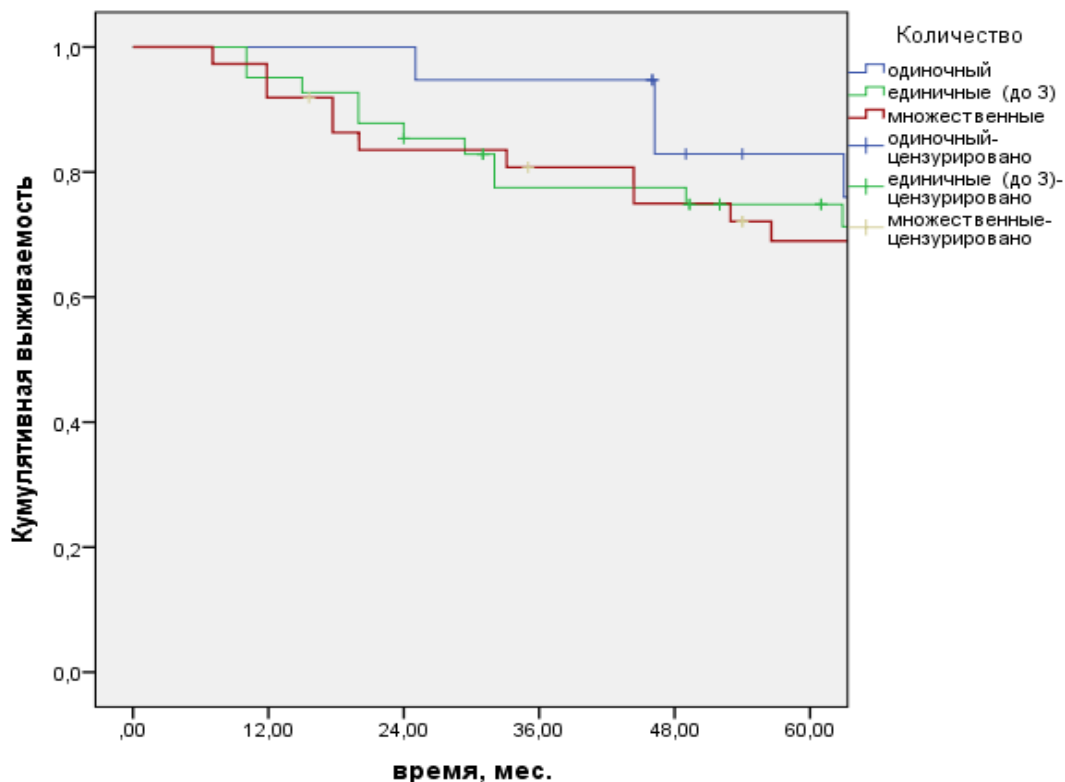


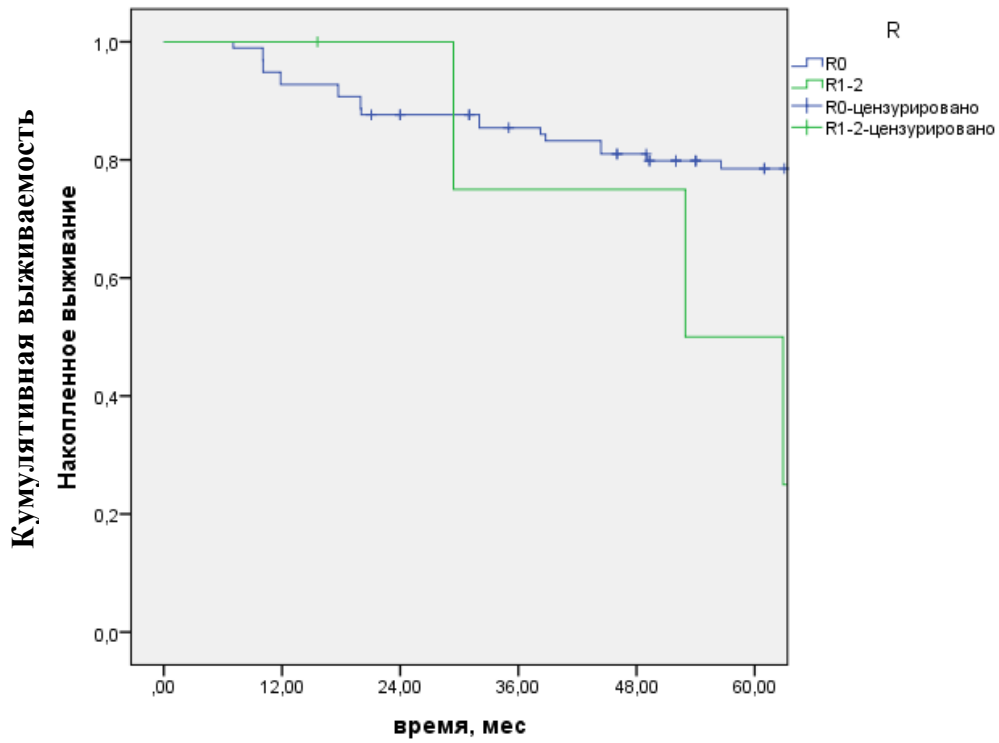
Рисунок 41 — Выживаемость без прогрессирования в зависимости от количества очагов в грудной клетке у больных герминогенными опухолями

ВБП также достоверно не различалась в исследуемых группах

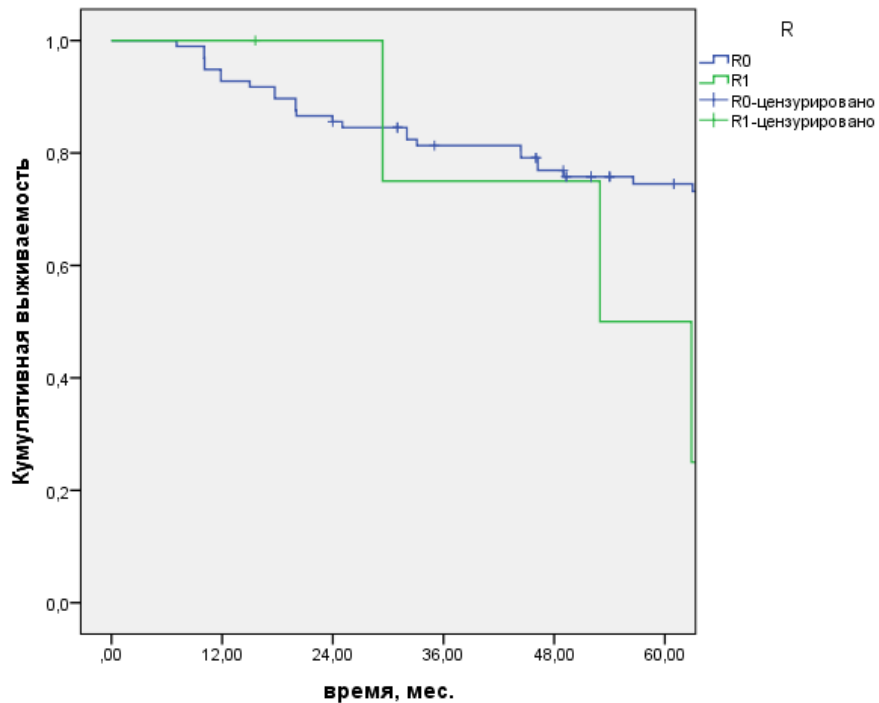
Также была проанализирована выживаемость больных герминогенными опухолями в зависимости от радикальности операции (Таблица 35, Рисунки 42 и 43).

**Таблица 35** — Выживаемость больных герминогенными опухолями в зависимости от радикальности операции

Радикальность операции	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
R0	77,6%	74,5%
R1-2	50%	50%
p	0,05	0,1
OR	0,3	0,302
95% ДИ	0,089-0,99	0,09-0,98



**Рисунок 42** — Общая выживаемость больных герминогенными опухолями в зависимости от радикальности выполненной операции



**Рисунок 43** — Выживаемость без прогрессирования больных герминогенными опухолями в зависимости от радикальности выполненной операции

У пациентов после операций, выполненных в объёме R1-R2 ОВ была ниже. Аналогичные данные были получены и для ВБП, однако они не достигли статистической достоверности.

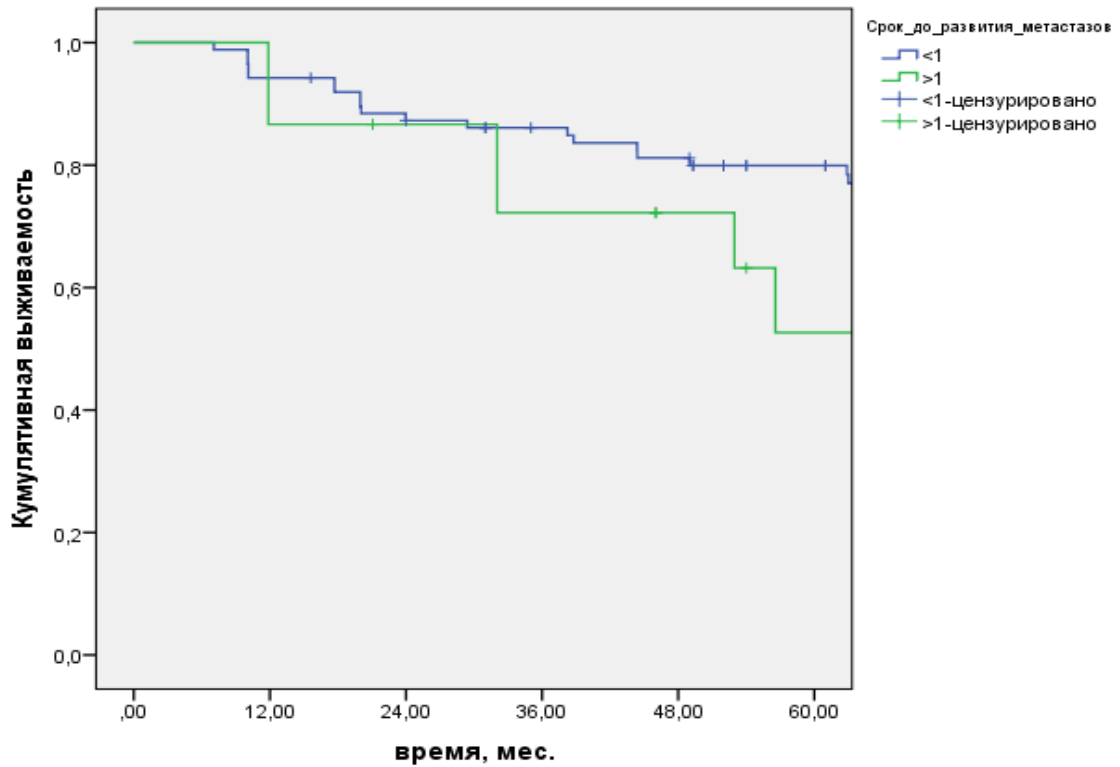
Таким образом, выполнение резекции в объёме R0 было одним из значимых факторов прогноза ОВ и ВБП, включённым в дальнейшем в многофакторный анализ.

Нами был также проведён анализ выживаемости в зависимости от сроков развития метастазов в лёгких у больных герминогенными опухолями. Для формирования репрезентативных исследуемых подгрупп было произведено разделение пациентов на тех, у кого метастатическое поражение лёгких было диагностировано ранее 12 месяцев (или присутствовало на момент постановки диагноза) и позже 12 месяцев с момента начала лечения (Таблица 36).

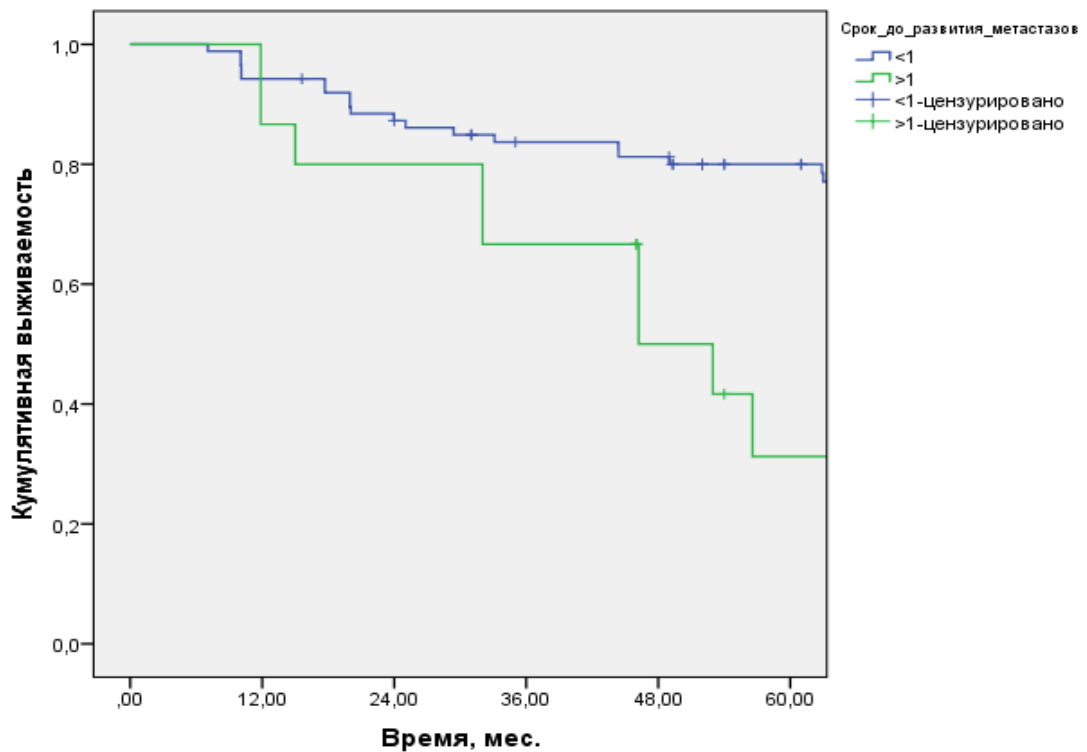
**Таблица 36** — Выживаемость больных герминогенными опухолями в зависимости от длительности периода от постановки диагноза до выявления метастазов в лёгких

Срок до выявления метастазов в лёгких	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Более 12 мес.	52,7%	31,3%
Менее 12 мес.	79,5%	78,1%
p	0,21	0,007
ОР	0,494	0,34
95% ДИ	0,197-1,24	0,155-0,744

В исследуемой группе у большинства пациентов метастазы в лёгких уже определялись на момент постановки диагноза. В период до 1 года прогрессирование было отмечено у 87 (85,3%) пациентов (включая тех, у кого они определялись исходно), после — у 15 (14,7%) пациентов. Данные ОВ и ВБП больных герминогенными опухолями представлены на рисунках 44 и 45.



**Рисунок 44** — Общая выживаемость в зависимости от сроков развития метастазов в лёгких у больных герминогенными опухолями



**Рисунок 45** — Выживаемость без прогрессирования в зависимости от сроков развития метастазов в лёгких у больных герминогенными опухолями

Отмечена недостоверная тенденция к худшей ОВ у больных, у которых метастатическое поражение было диагностировано спустя более года от момента установки диагноза

Аналогичные различия в отношении ВБП достигли достоверных значений.

Большинство больных герминогенными опухолями до резекции опухолей получали химиотерапевтическое лечение. Эффект химиотерапии также был одним из факторов, включённых в анализ (Таблица 37). Учитывая, что только у 1 пациента в исследуемой группе был зарегистрирован полный ответ на лечение на момент операции и только у 3 – прогрессирование заболевания, эти пациенты были исключены из анализа.

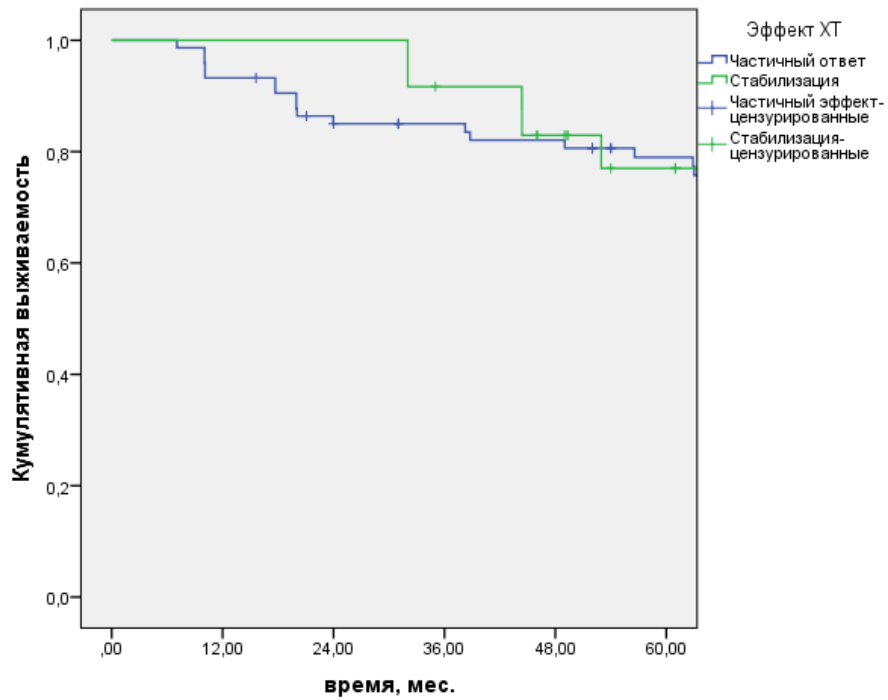
**Таблица 37** — Выживаемость больных герминогенными опухолями в зависимости от эффекта предшествующего химиотерапевтического лечения

Эффект предшествующего лекарственного лечения	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Стабилизация	77%	77%
Частичный ответ	79%	76,3%
p	0,746	0,489
ОР	0,922	0,842
95% ДИ	0,562-1,515	0,518-1,369

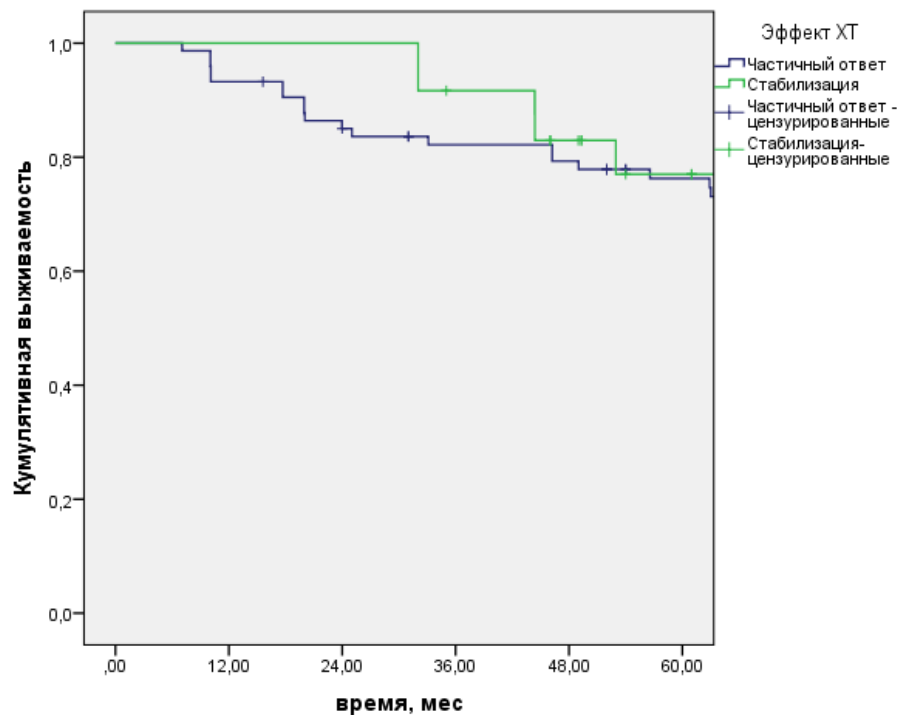
Как следует из таблицы 37, эффект предшествующего лекарственного лечения не оказывал достоверного влияния на ОВ и ВБП. Так, ни один пациент, у которого отмечалось прогрессирование на фоне химиотерапии, не пережил 5-летний рубеж наблюдения.

На рисунке 46 представлены показатели ОВ в зависимости от ответа на предшествующее химиотерапевтическое лечение.

Как следует из данных, представленных на рисунке 46, ОВ не зависела от эффекта предшествующего химиотерапевтического лечения в нашей исследуемой группе. Аналогичные данные были получены и для ВБП (Рисунок 47).



**Рисунок 46** — Общая выживаемость больных герминогенными опухолями в зависимости от ответа на химиотерапию



**Рисунок 47** — Выживаемость без прогрессирования больных герминогенными опухолями в зависимости от ответа на химиотерапию

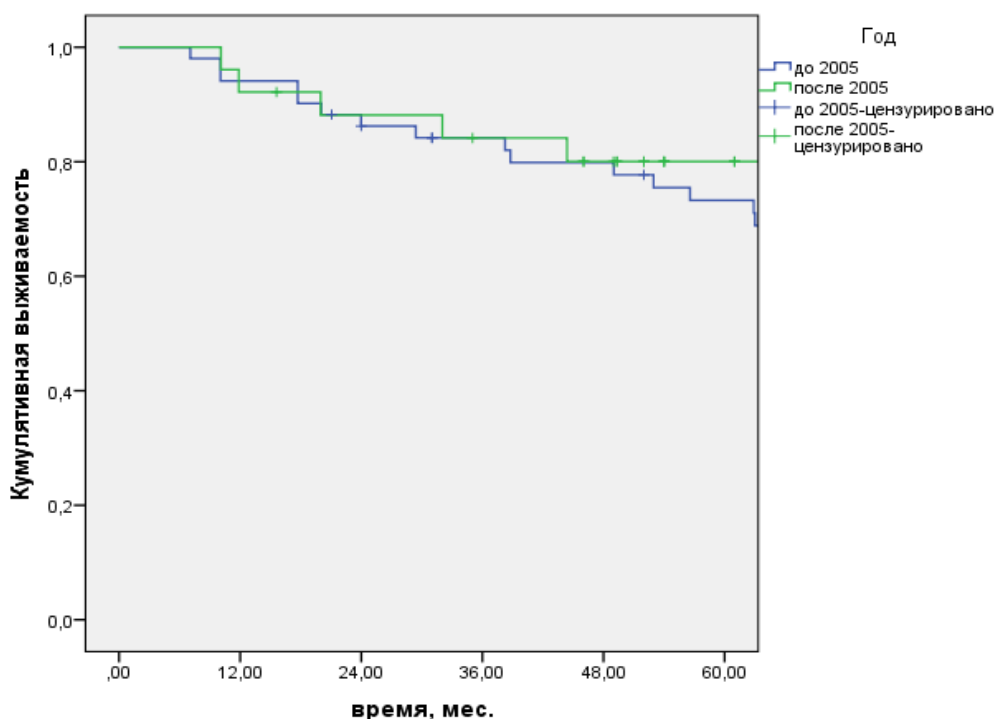


Также проведён анализ влияния периода проведения лечения (до 2005 г. или после 2005 г.) на отдалённые результаты (Таблица 38).

**Таблица 38** — Анализ влияния периода проведения лечения на отдалённые результаты

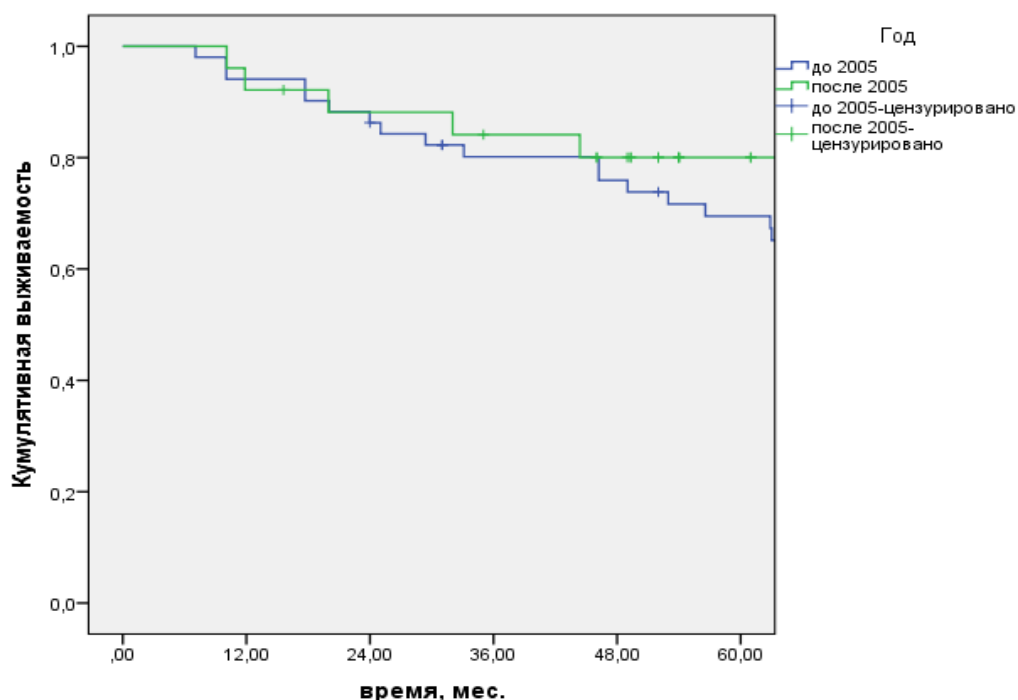
Период лечения	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
До 2005 г.	75%	68,8%
После 2005 г.	80%	77,1%
p	0,945	0,841
ОР	1,029	0,929
95% ДИ	0,462-2,292	0,453-1,904

Несмотря на, что в проведённом исследовании был охвачен значительный по продолжительности временной период, отдалённые результаты лечения достоверно не различались в зависимости от года начала лечения. Графики ОВ практически идентичны для групп пациентов (Рисунок 48). Различия в 5-летней ОВ составили всего 5% и не были статистически достоверны.



**Рисунок 48** — Общая выживаемость пациентов с герминогенными опухолями в зависимости от времени начала лечения

Различия в 5-летней ВБП составили 8,3% и также не были статистически достоверны (Рисунок 49).

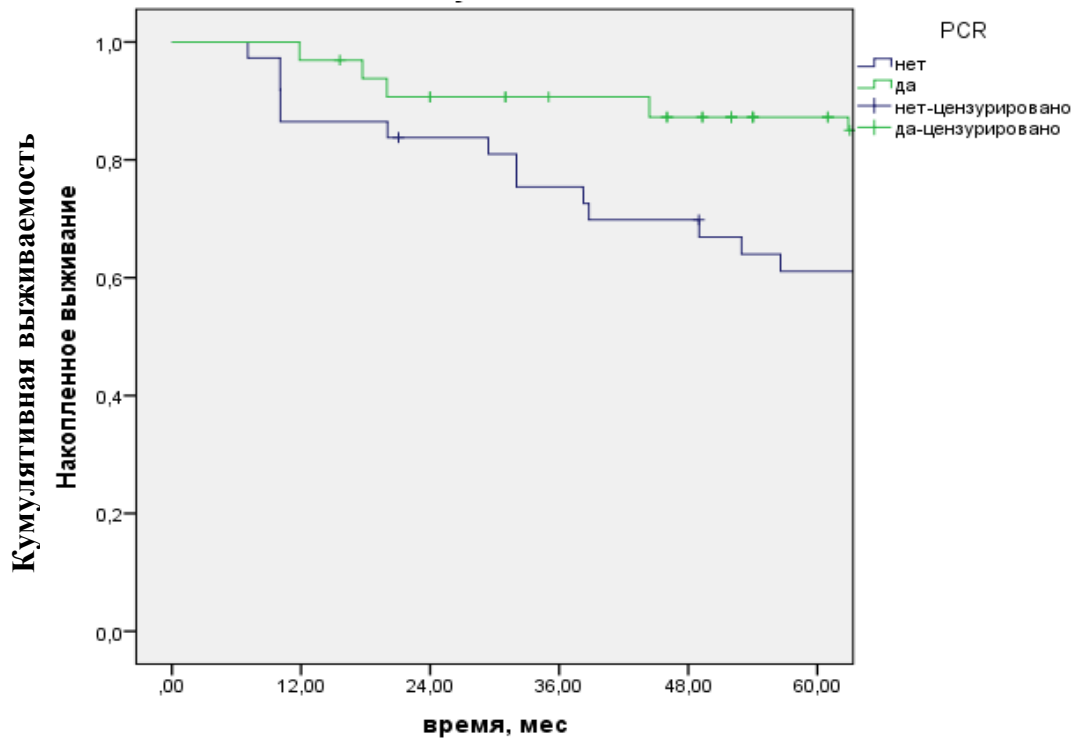


**Рисунок 49** — Выживаемость без прогрессирования пациентов с герминогенными опухолями в зависимости от года начала лечения

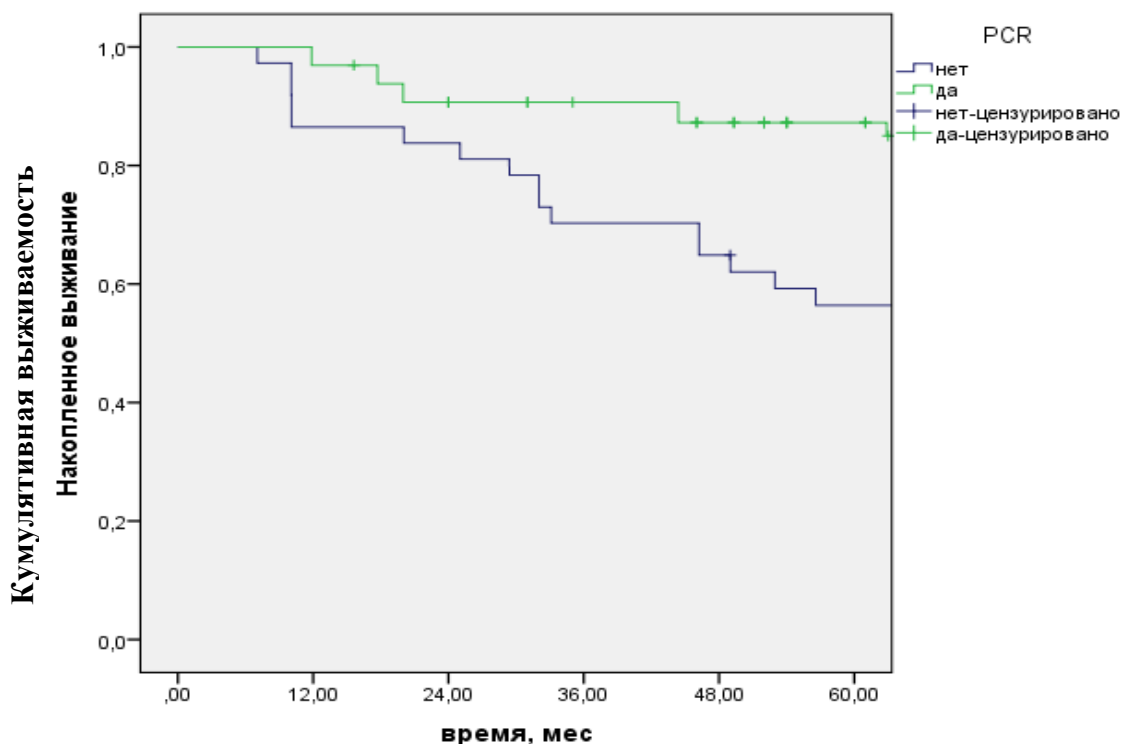
Наличие полного морфологического ответа (pCR) оказалось ещё одним из наиболее значимых факторов, влияющих на ОВ больных герминогенными опухолями (Таблица 39, Рисунки 50 и 51). Достоверное влияние полного морфологического ответа установлено и в отношении ВБП (Рисунок 51).

**Таблица 39** — Выживаемость больных герминогенными опухолями в зависимости от наличия полного морфологического ответа на лечение

Полный морфологический ответ (pCR)	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Да	85%	85%
Нет	61,1%	59,2%
p	0,031	0,001
ОР	2,383	3,44
95% ДИ	1,081-5,255	1,648-7,182



**Рисунок 50** — Общая выживаемость больных герминогенными опухолями в зависимости от наличия полного морфологического ответа метастазов в лёгких



**Рисунок 51** — Выживаемость без прогрессирования больных герминогенными опухолями в зависимости от наличия полного морфологического ответа метастазов в лёгких

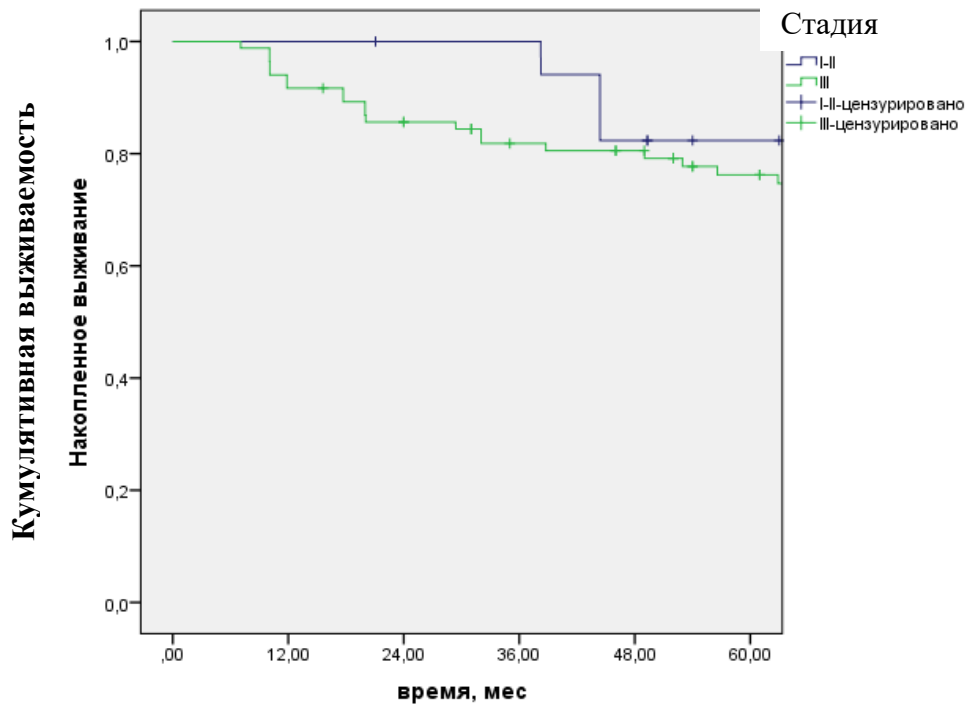
В группе пациентов с полным морфологическим ответом на проведённое химиотерапевтическое лечение ВБП была на 25,8% выше.

Также проанализирована выживаемость в зависимости от исходной стадии заболевания (Таблица 40).

**Таблица 40** — Выживаемость больных герминогенными опухолями в зависимости от исходной стадии заболевания

Стадия заболевания	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
I–II	82,4%	72,2%
III	77,7%	76,3%
p	0,381	0,821
ОР	1,715	0,902
95% ДИ	0,513-5,732	0,369-2,206

Как следует из таблицы 40, исходная стадия не оказывала достоверного влияния на отдалённые результаты лечения при наличии у пациентов внутригрудных метастазов. График ОВ в зависимости от исходной стадии заболевания представлен на рисунке 52.



**Рисунок 52** — Общая выживаемость больных герминогенными опухолями после резекции метастазов в лёгких в зависимости от исходной стадии заболевания

Также проанализирована выживаемость в зависимости от хирургического доступа (Таблица 41).

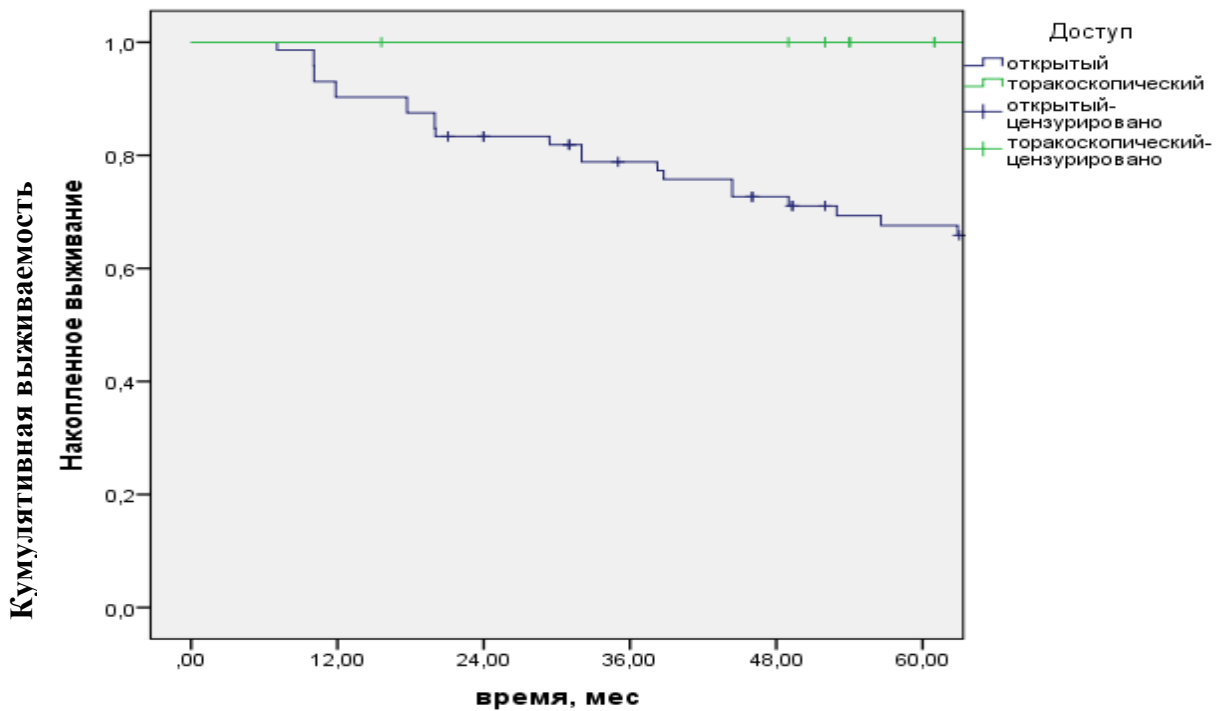
**Таблица 41** — Выживаемость больных герминогенными опухолями в зависимости от хирургического доступа

Хирургический доступ	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Торакоскопия	100%	93,1%
Открытый	69,3%	68%
p	0,037	0,006
ОР	40,017	7,489
95% ДИ	1,259-1272.358	1.785-31,414

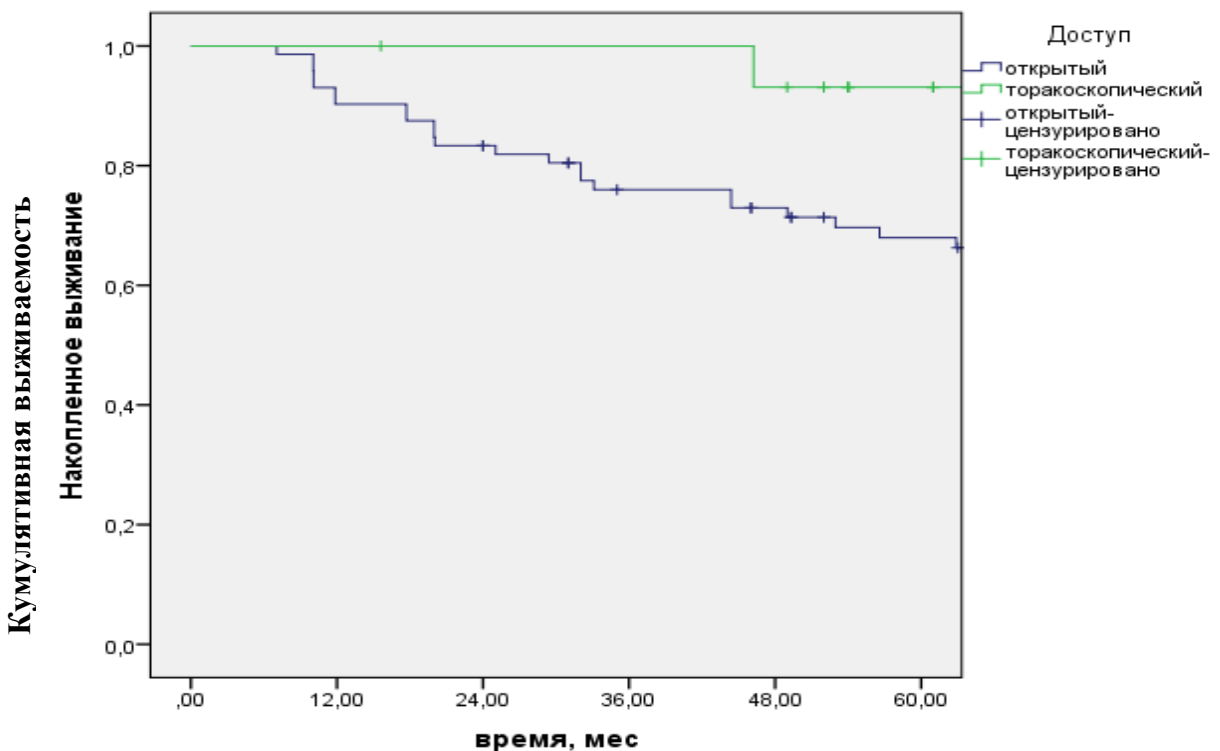
Отмечены более высокие отдалённые результаты лечения в группе пациентов после торакоскопических операций. Однако, учитывая ретроспективный характер проведённого анализа, невозможно установить факторы, которые послужили причиной выбора того или иного хирургического доступа. Вероятно, пациенты с наличием более благоприятных клинических факторов, отбирались для проведения малоинвазивных операций. Тем не менее, данный критерий был включён в многофакторный анализ.

ОВ в зависимости от выбранного хирургического доступа, графически представлена на рисунке 53.

Как следует из рисунка 53, за 5-летний период наблюдения ни один из пациентов не погиб в группе торакоскопических операций, только пятеро выбыли из-под наблюдения. Данные ВВП представлены на рисунке 54.



**Рисунок 53** — Общая выживаемость больных герминогенными опухолями в зависимости от использованного хирургического доступа для резекции внутригрудных метастазов



**Рисунок 54** — Выживаемость без прогрессирования больных герминогенными опухолями в зависимости от использованного хирургического доступа для резекции внутригрудных метастазов

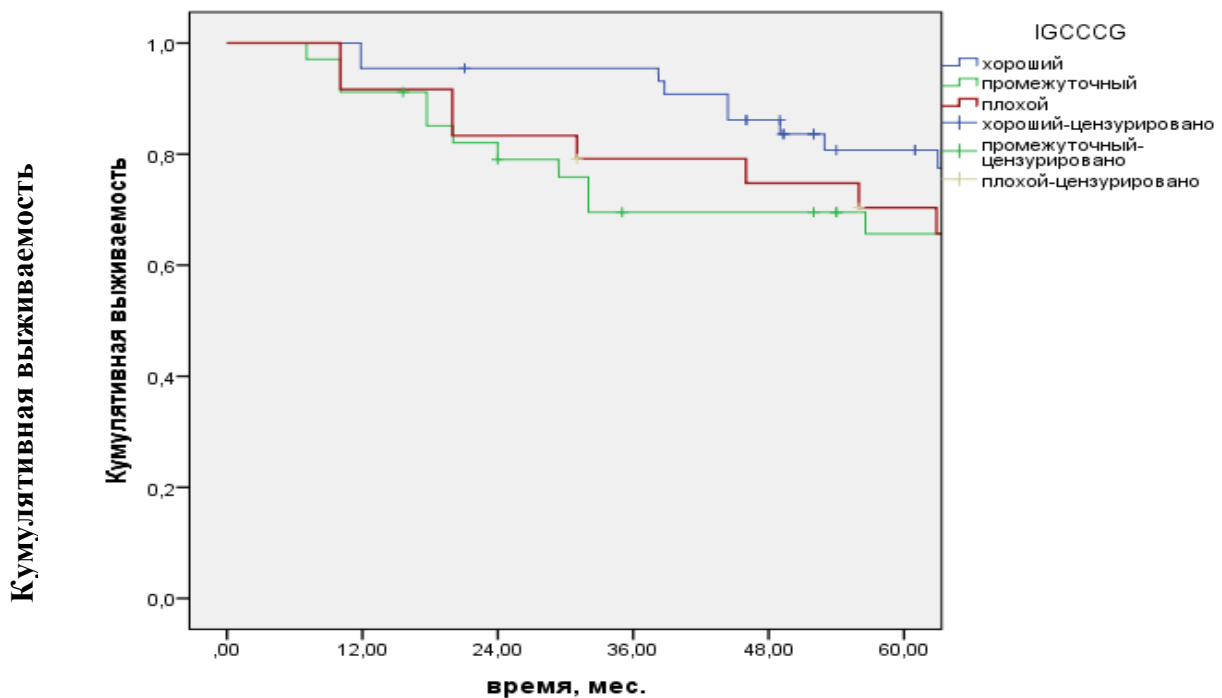
Только у 1 пациента отмечено прогрессирование опухолевого процесса в течение 5 лет после торакоскопической резекции метастазов герминогенных опухолей.

Была проанализирована выживаемость в зависимости от прогностической группы по классификации IGCCCG (Таблица 42).

**Таблица 42** — Выживаемость больных герминогенными опухолями различных прогностических групп (по классификации IGCCCG)

Прогноз	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Хороший	80,7	76,3
Промежуточный	65,7	65,7
Неблагоприятный	70,4	62,5
p	0,145	0,212
OR	1,157	1,062
95% ДИ	0,718-1,866	0,688-1,637

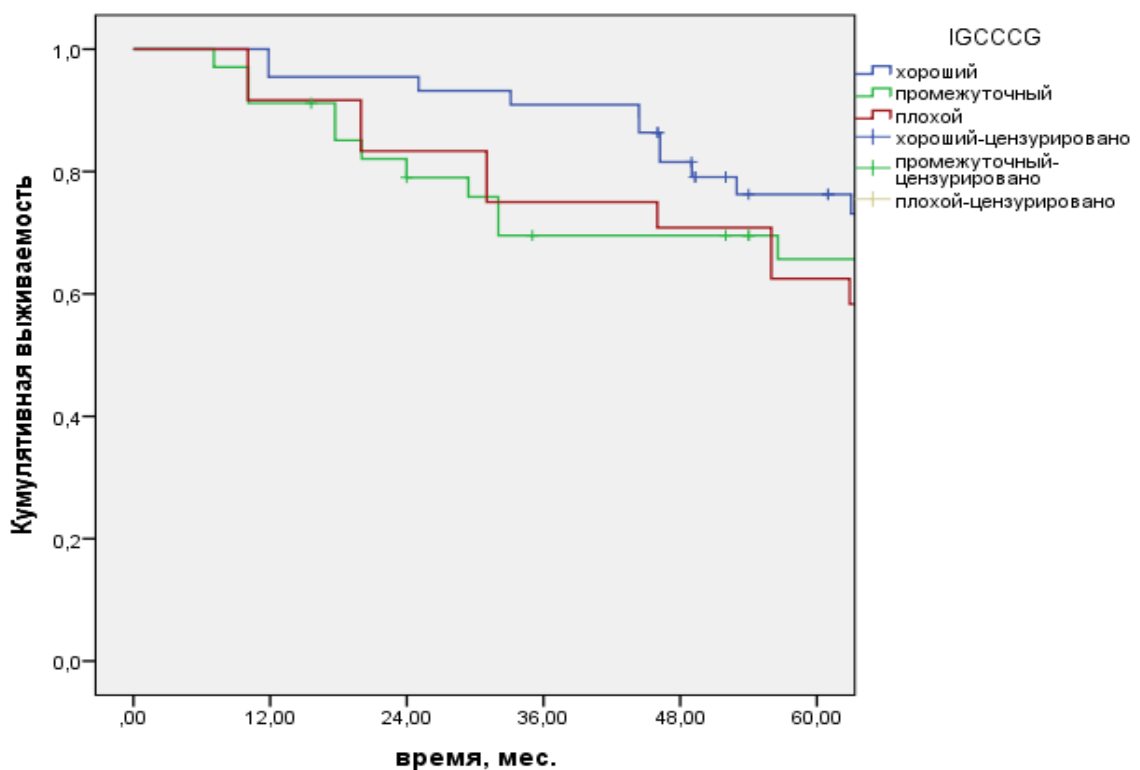
Графически данные ОВ и ВБП представлены на рисунках 55 и 56.



**Рисунок 55** — Общая выживаемость больных герминогенными опухолями в зависимости от прогностической группы IGCCCG

Как следует из рисунка 55, достоверные различия в ОВ между прогностическими группами отсутствовали. Тенденция к наиболее высоким показателям была в группе хорошего прогноза. Сравнительно высокий уровень ОВ в группе пациентов с плохим прогнозом с наибольшей вероятностью объясняется тем, что эта группа была очень малочисленной, что делает результаты наименее достоверными.

Показатели ВБП в зависимости от прогностической группы были аналогичны показателям ОВ (Рисунок 56).



**Рисунок 56** — Выживаемость без прогрессирования больных герминогенными опухолями в зависимости от прогностической группы IGCCCG

По данным проведённого анализа выявлено, что непосредственное влияние на показатели ОВ и ВБП имеют только следующие факторы: наличие предшествующей операции по поводу метастатического заболевания, радикальность выполненной операции, хирургический доступ, наличие полного морфологического ответа в удалённых метастазах. Все эти параметры были использованы для проведения многофакторного анализа.



При многофакторном анализе только выполнение предшествующего удаления метастазов ОР 0,218 (95%ДИ 0,078-0,607,  $p=0,004$ ), удаление метастазов в объёме R0 ОР 5,72 (95%ДИ 1,29-25,35,  $p=0,022$ ) и хирургический доступ ОР 0,056 (95%ДИ 0,008-0,421,  $p=0,005$ ) были достоверными факторами прогноза ОВ. Наличие полного морфологического ответа на предшествующую химиотерапию не имело достоверного влияния на ОВ: ОР 0,906 (95%ДИ 0,41-2,04,  $p=0,807$ ).

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

#### 4.6 Обсуждение

История хирургического лечения метастазов герминогенных опухолей насчитывает более 40 лет [197]. В данной работе представлен анализ результатов подобных операций, выполненных в НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина за 24 года. Мы подробнее остановимся на обсуждении наиболее значимых находок, полученных в процессе анализа представленных результатов.

У больных герминогенными опухолями резекции лёгкого редко проводятся на фоне прогрессирования заболевания. В нашем исследовании таких пациентов было 3, во всех случаях показанием к операции было наличие единственного проявления заболевания. Тем не менее, ни у одного из этих пациентов не удалось достичь длительного периода без прогрессирования. Однако небольшое количество подобных наблюдений в нашем исследовании не позволяет делать однозначных выводов. Так, другие авторы отмечали случаи длительной безрецидивной выживаемости после резекции метастазов герминогенных опухолей в лёгких на фоне прогрессирования [198]. Подобные решения могут приниматься мультидисциплинарной командой в отдельных случаях.

У 74% пациентов был частичный или полный ответ на химиотерапевтическое лечение по критериям RECIST. В аналогичных исследованиях данный показатель составляет от 70% до 85% [199-201].

Частота R0 резекций в нашем исследовании — 96,1% — выше или на уровне аналогичных показателей, опубликованных в литературе [199-201].

Частота послеоперационных осложнений (11,8%) в нашем исследовании также аналогично публикуемым в других работах — 10,5% у Horvath L.G. с соавт., 11,4% у Kessler K.A. с соавт., 17,5% у Sarkania I.S. с соавт. [199-201].

При анализе факторов, которые влияют на выживаемость больных несеминомными герминогенными опухолями, Sarkania I.S. с соавт. отметили, на основании 28-летнего опыта Memorial sloan-kettering cancer center, что на долгосрочные результаты лечения могут оказывать влияние: наличие полного морфологического ответа на лечение ( $p = 0.001$ ), R0 резекция ( $p = 0.03$ ), нормализация или снижение уровня опухолевых маркеров перед операцией ( $p < 0.001$ ), стадия заболевания I/II ( $p = 0.03$ ), проведение лечения после 2000 года по сравнению с более ранним периодом ( $p = 0.01$ ) [199]. По данным Kesler K.A. с соавт. также полный морфологический ответ на лечение был одним из важнейших предикторов выживаемости при многофакторном анализе ( $p = 0,001$ ) [200]. Аналогичные результаты были получены Pfannschmidt J с соавт., хотя роль полного морфологического ответа была отмечена только при однофакторном, но не многофакторном анализе. Вероятно, это было связано с небольшим объёмом исследуемой группы — 52 пациента [43]. В нашем исследовании была подтверждена роль полного морфологического ответа на лечение и R0 резекции. Однако исходная стадия заболевания, временной период, в который было выполнено лечение не оказывали влияния на окончательные результаты. Из-за ретроспективного характера работы и отсутствия части данных в архивной документации нам не удалось оценить влияние уровня маркеров на параметры выживаемости.

Несмотря на исходное наличие метастазов в лёгких или внутригрудных лимфатических узлах, общая выживаемость в исследуемой нами группе больных

составила 76%. Это согласуется с данными других авторов [43]. В целом пациенты с метастазами герминогенных опухолей — наиболее прогностически благоприятная группа среди всех пациентов, которым проводится хирургическое лечение по поводу внутригрудных метастазов [202]. При этом ни размер опухолевых очагов, ни исходная стадия заболевания не оказывали достоверного влияния на отдалённые результаты лечения. Это даёт обоснование для использования агрессивной хирургической тактики у больных герминогенными опухолями с метастазами в лёгких и внутригрудных лимфатических узлах.

В нашем исследовании ОВ и ВБП пациентов были достоверно выше после торакоскопических операций по сравнению с открытыми. Этот факт следует интерпретировать, безусловно, как признак безопасности использования торакоскопии при технической возможности удаления опухоли из данного доступа. Однако улучшение выживаемости в полученных результатах, более вероятно, является признаком селекции пациентов для выполнения торакоскопических вмешательств. Влияние данного фактора на отдалённые результаты подтверждено при многофакторном анализе. Кроме того, в нашем исследовании были подтверждены известные преимущества торакоскопического доступа — снижение длительности дренирования плевральной полости, потребности в наркотических анальгетиках и уменьшение сроков госпитализации, что служит дополнительным обоснованием для его более широкого применения при технической возможности.

Таким образом, хирургическое лечение внутригрудных метастазов герминогенных опухолей может обеспечить долгосрочную выживаемость у больных герминогенными опухолями. Торакоскопический доступ является предпочтительным при технической выполнимости.

## ГЛАВА 5. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВНУТРИГРУДНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА

### 5.1 Вступление

Рак толстой кишки входит в тройку наиболее распространённых онкологических заболеваний в России и мире [203], на долю рака прямой кишки в 2017 году пришлось 4,9% всех впервые выявленных злокачественных новообразований [204]. Чуть более четверти пациентов начинают лечение уже местнораспространенного заболевания, имея высокий риск развития отдалённых проявлений заболевания. У 20% пациентов на начало лечения отмечаются отдалённые метастазы [205], из них большая часть локализуется в печени (до 70%) и грудной клетке (до 47%), при этом метастазы в легких чаще развиваются синхронно с метастазами в печени (до 73% всех случаев) [206]. Показатели 5-летней выживаемости без лечения у данной группы пациентов весьма низки и достигают не более 5% [207, 208]. Только хирургическое лечение с полным удалением всех проявлений заболевания даёт значимый шанс на долгосрочную выживаемость: общая выживаемость пациентов после удаления метастазов в лёгких может достигать 56%, 5-летняя безрецидивная выживаемость — 67,2% [209, 210]. В клиническую практику внедряются новые технологии: возможности локального воздействия на метастатические очаги стереотаксической лучевой терапией, также начал шире применяться торакоскопический доступ для хирургического удаления солитарных метастазов. Вопрос о том, какую тактику избрать непосредственно у пациента в момент обращения: хирургическую на первом этапе или химиотерапевтическое лечение с последующим хирургическим вмешательством, либо химиотерапевтическое лечение с применением локальных методов лечения — пока не решён. Во многом сложность выбора оптимального метода лечения пациентов с метастазами колоректального рака в лёгких заключается в том, что, как уже было сказано выше, подобные проявления чаще всего отмечаются синхронно с метастазами в других органах. По этой причине у данной группы пациентов зачастую ограничено применение хирургического

метода. В тех случаях, когда речь заходит об оперативном удалении метастазов в лёгких, встаёт вопрос об обязательной точной оценке целесообразности данного вмешательства: операция должна быть функционально переносимой, очаги должны быть резектабельными в объёме R0, первичная опухоль наряду с иными метастатическими проявлениями удалены или асимптомны. Сложность классификации групп пациентов для определения показаний к хирургическому удалению метастазов в лёгких и отсутствие достоверных данных о преимуществе того или иного метода лечения предполагает продолжение научных изысканий и проведение клинических исследований.

Учитывая отсутствие единых стандартов лечения пациентов с метастазами КРР в лёгких, решение о тактике лечения каждый раз принимали индивидуально на врачебном консилиуме. Тем не менее, использование ряда общих принципов лечения, принятых в клинике, позволило собрать относительно гомогенную исследуемую группу. Мы экстраполировали те же принципы отбора пациентов, которые используют при решении вопроса об удалении метастазов КРР в печени. При наличии резектабельных очагов в лёгких приоритет отдавали хирургическому методу лечения. По решению мультидисциплинарного консилиума, с учётом ряда дополнительных прогностических факторов (размер и количество метастазов в лёгких, уровень онкомаркера РЭА) резекцию выполняли либо сразу, либо после 3-4 месяцев химиотерапевтического лечения. В качестве химиотерапии 1 линии назначали оксалиплатин-содержащие схемы (XELOX или mFOLFOX6) с возможным добавлением таргетных препаратов. Во второй линии назначали схемы лечения с иринотеканом (FOLFIRI или XELIRI). В случае прогрессирования на фоне химиотерапии 1 линии, если очаги оставались резектабельными, выполняли их удаление (учитывая высокий риск дальнейшего прогрессирования и на 2 линии лечения). После удаления метастазов в лёгких в объёме R0 назначали адъювантную химиотерапию с использованием оксалиплатин-содержащих схем до суммарной продолжительности лечения 6 месяцев. Наличие синхронных резектабельных очагов в печени не рассматривали как противопоказание к хирургическому лечению.

## 5.2 Общая характеристика группы больных колоректальным раком

В исследование вошли данные 211 пациентов. Пациенты получали лечение в период с 1994 по 2014 годы.

Пациенты были условно разделены на тех, кто получал лечение до и после 2005 г. Данный параметр в дальнейшем использовался как прогностический, с учётом совершенствования методик как лекарственного, так и хирургического лечения с течением времени. У 22,7% больных метастазы определялись уже на момент постановки диагноза, у остальных — развились метакронно, после предшествующего лечения. У 10,47% пациентов исходно определялись метастазы в лёгких. Медиана времени до выявления метастазов в лёгких у остальных пациентов составила 28 месяцев (от 1 до 138 месяцев). Медиана возраста в исследуемой группе составила 61 г. (от 27 до 86 лет). Мужчин было 95 (45%), женщин — 116 (55%), что соответствует распределению заболеваемости по полу в общей популяции. На момент удаления метастазов в лёгких первичная опухоль была удалена у всех пациентов.

Общая характеристика исследуемой группы представлена в таблице 43.

**Таблица 43** — Общая характеристика больных колоректальным раком

Характеристика	Число больных	%
Год лечения		
До 2005 г.	23	10,9
После 2005 г.	188	89,1
Стадия (на момент постановки диагноза)		
I	9	4,3
II	77	36,5
III	77	36,5
IV	48	22,7
Степень дифференцировки опухоли		
G1	29	13,7
G2	160	75,8
G3	22	10,4

Проявления заболевания на момент постановки диагноза		
Только первичная опухоль	163	76,8
Первичная опухоль с метастазами в лёгких	22	10,47
Первичная опухоль с метастазами в печени	21	10
Первичная опухоль с метастазами в лёгких и печени (M1b)	5	2,4
Локализация первичной опухоли		
Правые отделы ободочной кишки	27	12,8
Левые отделы ободочной кишки	84	39,8
Прямая кишка	100	47,4
Длительность безрецидивного периода		
До 24 месяцев	103	48,8
Более 24 месяцев	108	51,2
Химиотерапия до удаления метастазов в лёгких		
Нет	61	28,9
1 линия ХТ	128	60,7
2 линии ХТ	22	10,4

Как следует из таблицы 43, у половины (51,2%) пациентов безрецидивный период до развития метастазов в лёгких составил более 2 лет, что является благоприятным прогностическим признаком. Хирургическое лечение мы рассматривали как приоритетное при наличии резектабельных очагов в лёгких, поэтому большинству (89,6%) пациентов удаление метастазов было выполнено либо сразу (28,9%), либо после проведения 1 линии химиотерапии (60,7%), что также отражает селекцию пациентов с более благоприятным прогнозом. У 21 (10%) пациента исходно были метастазы в печени, которые были удалены в объёме R0. Метастазы в лёгких развились позже как первое проявление прогрессирования опухолевого процесса. У 5 (2,4%) пациентов исходно были единичные резектабельные метастазы как в печени, так и в лёгких. Было выполнено их последовательное удаление, метастазы в лёгких удаляли вторым этапом. У большинства (76,8%) пациентов в исследуемой группе метастазы в лёгких развились метакронно после первичного радикального лечения неметастатического КРР. Был проведён анализ данных предоперационного

обследования о поражении внутригрудных лимфатических узлов, а также о наличии плеврита на основании рентгенографии, КТ и СКТ (Таблица 44).

**Таблица 44** — Данные рентгенологических методов обследования о поражении лёгких у больных колоректальным раком

Характеристика	Число больных	%
Поражение л/у корня лёгкого	3	1,4
Поражение л/у средостения	4	1,9
Поражение плевры	0	0
Плевральный выпот	0	0

Как следует из таблицы 44, пациенты с поражением внутригрудных лимфатических узлов крайне редко рассматривались как кандидаты на хирургическое лечение. Наличие опухолевого плеврита и плеврального выпота считалось противопоказанием к хирургическому лечению метастазов в лёгких. Характеристика метастатических очагов в лёгких представлена в таблице 45.

**Таблица 45** — Характеристика метастатических очагов колоректальных опухолей в лёгких

Характеристика	Число больных	%
Сторона поражения		
Одностороннее поражение лёгкого	179	84,8
Двухстороннее поражение лёгких	32	15,2
Расположение в легком		
Субплевральное	88	41,7
В толще паренхимы	83	39,3
Субплеврально и в толще паренхимы	40	19
Количество		
Одиночные	149	70,6
Единичные (до 3)	39	18,5



Множественные	23	10,9
Размер		
0-1 см	24	11,4
1-3 см	148	70,1
3-5 см	24	11,4
>5 см	15	7,1

У большинства пациентов отмечалось одностороннее поражение лёгких, с наличием одиночных очагов размерами до 3 см. Такие пациенты были наиболее вероятными кандидатами на долгосрочную выживаемость при условии успешного удаления метастатических очагов в лёгких. У 41,7% пациентов очаги располагались субплеврально, у 19% — помимо субплевральных отмечались очаги и в паренхиме лёгких. На момент выявления у большинства пациентов отмечалось солитарное поражение лёгких. У подавляющего большинства пациентов размеры очагов были более 1 см.

Была проанализирована дополнительная диагностическая ценность КТ и СКТ в диагностике метастазов колоректального рака в лёгких.

Выполнение КТ после рентгенографии органов грудной клетки позволило получить дополнительные диагностические данные у 24,7% пациентов: у 43 (20,4%) выявлены дополнительные метастатические очаги, у 9 (4,3%) пациентов размеры метастатических очагов оказались меньше.

Выполнение СКТ после КТ грудной клетки также позволило получить дополнительную диагностическую информацию у 4,3% пациентов: у 4 (1,9%) выявлены дополнительные метастатические очаги, у 5 (2,4%) пациентов размеры метастатических очагов были оценены в большую сторону.

Был проведён анализ прогностической значимости опухолевого маркера РЭА. Его значения составили от 0,3 до 201,8 нг/мл (медиана — 6 нг/мл). По степени повышения РЭА пациенты были разделены на 3 группы: группа с нормальными значениями — 103 (48,8%) пациента, повышение РЭА до 5 норм —

33 (15,6%) пациента, повышение РЭА более 5 норм — 75 (35,5%) пациентов. Данное деление в дальнейшем использовалось при проведении многофакторного анализа.

Химиотерапию до резекции внутригрудных метастазов получали 150 пациентов (71,1%). Среди этих пациентов полный ответ на лечение отмечен в 2 наблюдениях (1,3%), частичный ответ — у 28 (18,7%) пациентов, стабилизация — у 69 (46%) пациента. У трети получавших химиотерапию — 51 (34%) пациент — отмечалось прогрессирование КРР на фоне химиотерапии.

### **5.3 Хирургическое лечение метастазов колоректального рака в лёгких и лимфатических узлах грудной полости**

Показанием к операции в подавляющем большинстве случаев (у 190 (90%) пациентов) было то, что очаги в лёгких оставались единственным проявлением заболевания после комплексного лечения. У 13 (6,2%) пациентов операция выполнялась на фоне прогрессирования опухолевого процесса, по решению мультидисциплинарной команды, в связи с тем, что другие ресурсы лечения были исчерпаны. Операции на фоне прогрессирования мы считали допустимыми и у ряда пациентов с наличием ресурсов лекарственного лечения, но с низкой вероятностью достижения объективного ответа. У 2 (0,9%) пациентов очаги в лёгких были симптомными, вызывали кровохаркание, отмечался распад опухоли, из-за чего потребовалось их удаление с симптоматической целью. У 4 (1,9%) пациентов удаление было произведено с диагностической целью, для подтверждения полного ответа на лечение.

Общая характеристика выполненных операций представлена в таблице 46.

У 40 (18,9%) пациентов с поражением внутригрудных лимфоузлов была выполнена лимфодиссекция. У 203 (96,2%) пациентов операции были выполнены в объёме R0, у 4 (1,9%) — R1 и у 3 (1,4%) — R2. У 1 (0,5%) пациента операция была завершена диагностической торакоскопией в связи с выявлением множественных нерезектабельных очагов в лёгких. Всем 3 пациентам, которым

операции были выполнены в объёме R2, операции проводились с паллиативной целью на фоне прогрессирования.

**Таблица 46** — Характеристика выполненных операций у больных колоректальным раком

Характеристика	Число больных	%
Вид операции		
Односторонняя	196	92,9
Двухсторонняя одномоментная	8	3,8
Двухсторонняя последовательная	7	3,3
Хирургический доступ		
Торакотомия	92	43,6
Видеоторакоскопия	118	55,9
Двусторонняя видеоторакоскопия	1	0,5
Лимфодиссекция		
Производилась	40	18,9
Без лимфодиссекции	171	81

У большинства пациентов метастазы колоректального рака локализовались только субплеврально. Был проанализирован выбор хирургического доступа в зависимости от локализации и распространения метастатических очагов (Таблица 47).

**Таблица 47** — Выбор хирургического доступа в зависимости от локализации и распространения метастатических очагов у больных колоректальным раком

Локализация метастазов	Хирургический доступ		Всего
	торакотомия	видео-торакоскопия	
Субплевральные	20 (22,9%)	67 (77,01%)	87 (100%)
В толще паренхимы	51 (60,7%)	33 (39,2)	84 (100%)
Субплевральные и в толще паренхимы	21 (52,5%)	19 (47,5)	40 (100%)
Всего	92 (43,6%)	119 (56,3%)	211 (100%)

Видеоторакоскопический доступ наиболее часто выбирался для субплеврально расположенных метастатических очагов (чаще, чем другие виды доступов). Тем не менее, даже при расположении опухолевых очагов в толще паренхимы, в 39,2% случаев удавалось завершить операцию торакоскопически.

Также был проанализирован объём выполненных операций в зависимости от локализации метастазов (Таблица 48). Большинству (71,1%) пациентов, которым проводились операции по поводу метастатических очагов в лёгких, объём операции удавалось ограничить выполнением атипичной резекции. Поводом для выполнения лобэктомии чаще всего служило расположение очагов в толще паренхимы лёгкого.

**Таблица 48** — Объём операций на лёгких в зависимости от локализации внутригрудных метастазов колоректального рака

Локализация метастазов	Объём операции			Всего
	билоб-эктомия	лобэктомия	атипичная резекция	
Субплевральные	0	12 (13,6%)	76 (86,3%)	88 (100%)
В толще паренхимы	5 (6%)	29 (35%)	49 (59%)	83 (100%)
Субплевральные и в толще паренхимы	2 (5%)	13 (32,5%)	25 (62,5%)	40 (100%)
Всего	7 (3,3%)	54 (25,5%)	150 (71,1%)	211 (100%)

Особенности хирургического лечения и непосредственные результаты лечения отображены в таблице 49.

Как следует из таблицы 49, клинически значимые послеоперационные осложнения III-IV степени отмечены только у 4 пациентов (1,9%).

Послеоперационная летальность составила 0,48% (1 пациент, который умер после 3-й повторной торакоскопической резекции по поводу метастазов колоректального рака в лёгких с одномоментным АКШ).

**Таблица 49** — Послеоперационные осложнения у больных с метастазами КРР в лёгких по классификации Clavien-Dindo

Осложнение	Число больных	%
Не отмечалось	196	92,9
II степени		
Пневмония	9	4,3
Нарушение ритма сердца	2	0,9
IIIА степени		
Эмпиема плевры	1	0,5
Продувание по дренажу	2	0,9
IVА степени		
Острый тромбоз яремной вены	1	0,5

При однофакторном анализе параметров, которые могли повлиять на риск послеоперационных осложнений, были получены следующие данные:

Год лечения ОР 0,269 (95%ДИ 0,258-0,280,  $p = 0,193$ );

Возраст ОР 0,88 (95%ДИ 0,872-0,889,  $p = 1$ );

Количество метастазов ОР 0,076 (95%ДИ 0,071-0,081,  $p = 0,044$ )

Размер метастазов ОР 0,09 (95%ДИ 0,07-0,011,  $p = 0,01$ )

Вид операции ОР 0,533 (95%ДИ 0,524-0,543,  $p = 0,928$ )

Хирургический доступ ОР 0,186 (95%ДИ 0,295178-0,193,  $p = 0,876$ ).

При проведённом многофакторном анализе только размер и количество метастатических очагов показали достоверное влияние на развитие послеоперационных осложнений ( $p < 0,001$ ). Следует отметить, что, вероятно, пациенты с большим распространением опухолевого процесса могли также иметь более тяжёлое общее состояние перед операцией, что повлияло на полученные результаты.

Также была проанализирована продолжительность использования наркотических анальгетиков и госпитализации в зависимости от хирургического доступа (Таблица 50). Как следует из таблицы, торакотомия является более травматичным операционным доступом. Пациенты, которым была выполнена торакотомия, дольше остальных нуждались в использовании наркотических

анальгетиков ( $p < 0,001$ ) и им требовалось более длительное пребывание в стационаре ( $p < 0,001$ ).

**Таблица 50** — Послеоперационный период у больных с метастазами КРР в лёгких в зависимости от хирургического доступа

Характеристика послеоперационного периода	Хирургический доступ	
	торакотомия	видеоторакоскопия
Медиана длительности использования наркотических анальгетиков, сут., (min-max)	5 (2–10)	2 (1–6)
Медиана послеоперационного койко-дня, сут., (min-max)	9 (3–20)	6 (1–25)

Частота лечебного патоморфоза метастазов колоректального рака в лёгких после химиотерапевтического лечения представлена в таблице 51.

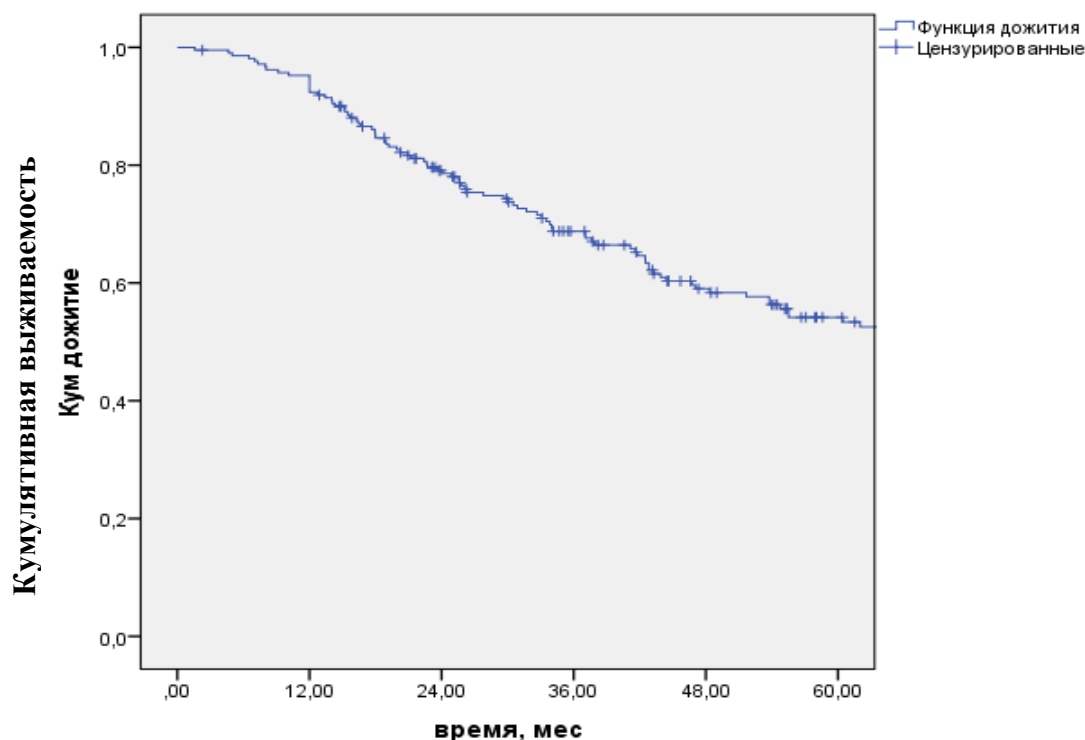
**Таблица 51** — Лечебный патоморфоз метастазов колоректального рака в лёгких

Степень лечебного патоморфоза	Число больных	%
Нет патоморфоза	61	28,8
Слабый (более 50% жизнеспособных клеток опухоли)	74	35,1
Умеренный (20-50% жизнеспособных клеток опухоли)	43	20,4
Выраженный (менее 20% жизнеспособных клеток опухоли)	28	13,3
Полный лечебный патоморфоз	5	2,4

Как следует из таблицы 51, клинически значимые показатели лечебного патоморфоза (3-4 степени) отмечены у 33 (15,7%) пациентов. Относительно низкая частота достижения выраженного лечебного патоморфоза служит дополнительным обоснованием для использования активной хирургической тактики в отношении данной категории пациентов.

#### 5.4 Отдалённые результаты лечения больных с метастазами колоректального рака в лёгких

Медиана времени наблюдения за пациентами составила 68,9 месяцев (от 3,65 до 223,4 месяцев), что позволяет полноценно анализировать 5-летние результаты лечения. Графически ОВ представлена на рисунке 57.

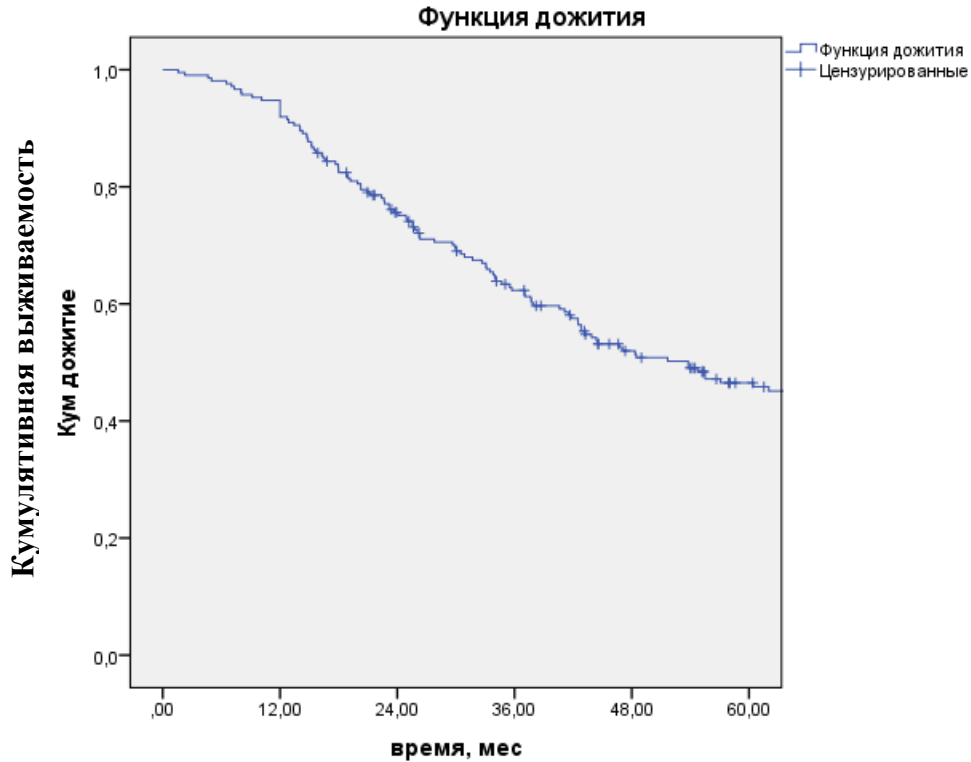


**Рисунок 57** — Общая выживаемость больных КРР

График ВБП представлен на рисунке 58.

5-летняя выживаемость без прогрессирования составила 45,8%. За время наблюдения погибли 98 пациентов (46,4%). Только 5 (2,4%) пациентов выбыли из-под наблюдения в срок до 1 года с момента операции на лёгких, что отражает высокую прослеженность в исследуемой группе.

Пятилетняя общая выживаемость достигла 52,7%,



**Рисунок 58** — Выживаемость без прогрессирования больных КРР

Для анализа влияния изменения лечебных подходов в клинике в разные временные периоды на отдалённые результаты лечения пациентов с метастазами КРР в лёгких был проведён анализ выживаемости пациентов, получавших лечение до и после 2005 года (Таблица 52).

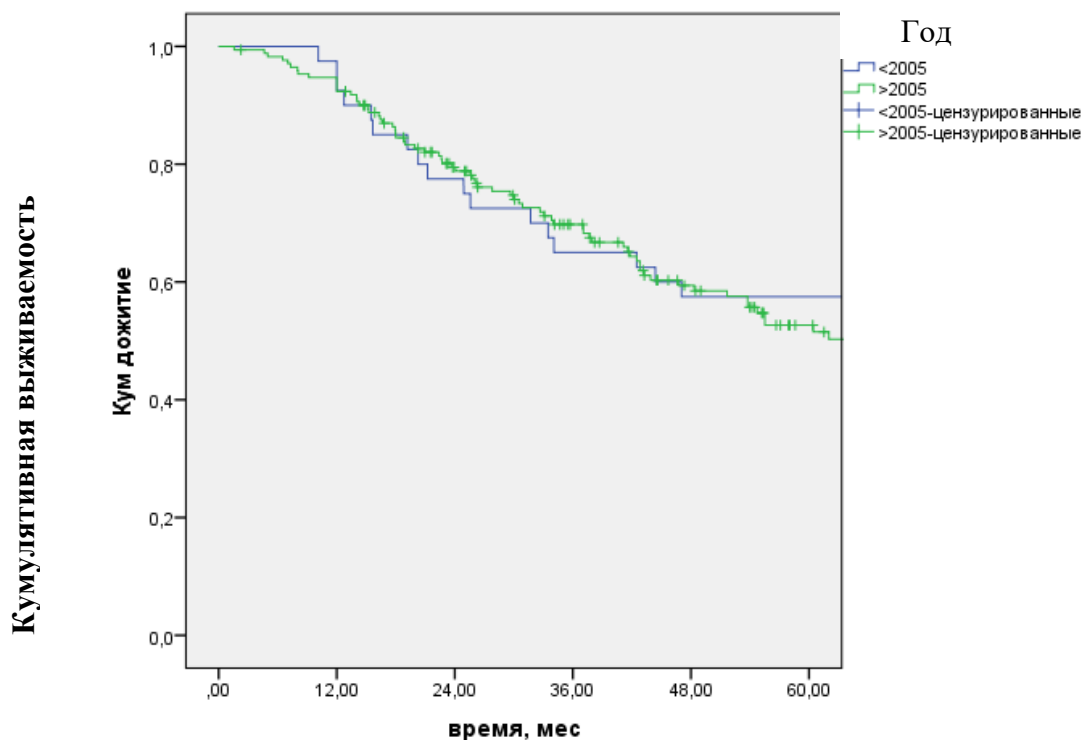
**Таблица 52** — Выживаемость в зависимости от периода лечения

Период лечения	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
До 2005 г.	57,5	54,9
После 2005 г.	51,5	42,3
p	0,413	0,074
ОР	1,237	1,568
95% ДИ	0,742-2,063	0,953-2,579

Несмотря на разницу в подходах к лечению в целом и в хирургических доступах, в частности, отдалённые результаты лечения достоверно не изменились.

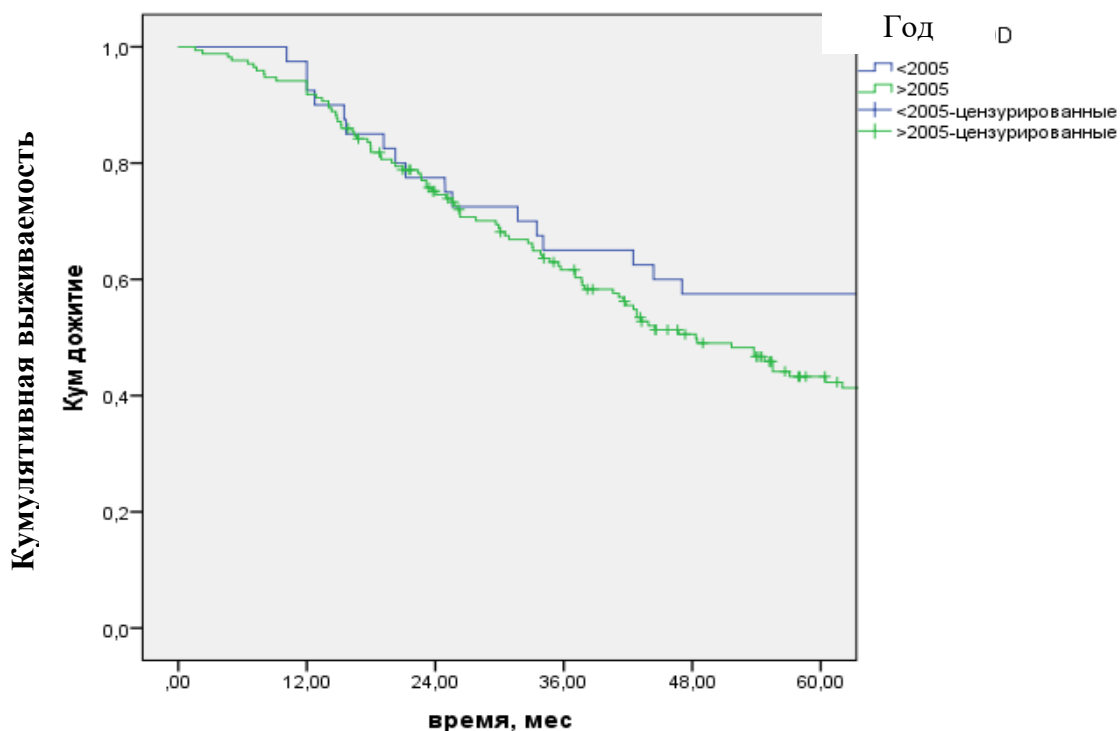


ОВ в различные временные периоды представлена на рисунке 59. ОВ была практически идентичной в разные временные периоды.



**Рисунок 59** — Общая выживаемость больных с метастазами КРР в зависимости от периода проведения лечения

ВБП представлена на рисунке 60. Была отмечена тенденция к более низкой ВБП пациентов, которые получали лечение после 2005 года, что может быть связано с расширением показаний и выполнением операций у пациентов с большей распространённостью опухолевого процесса в данный временной период.



**Рисунок 60** — Выживаемость без прогрессирования больных с метастазами КРР в зависимости от времени проведения лечения

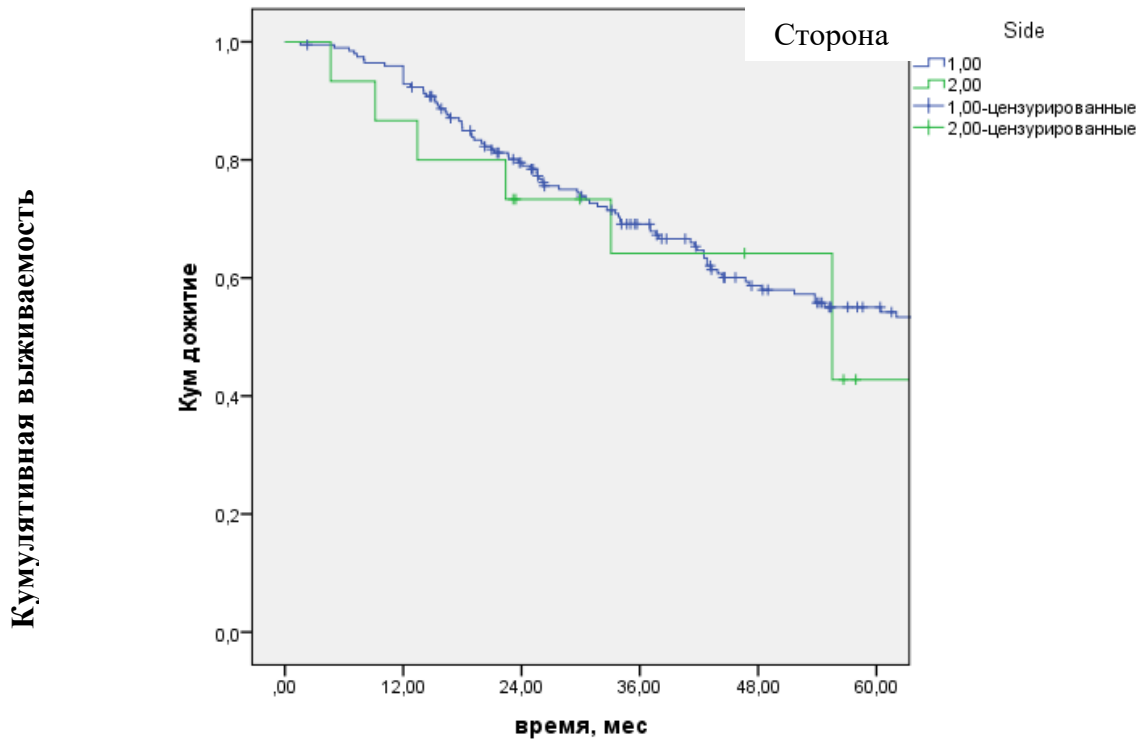
В таблице 53 представлен анализ выживаемости больных с метастазами КРР в лёгких в зависимости от наличия одно- или двухстороннего поражения лёгких.

**Таблица 53** — Выживаемость в зависимости от наличия одно- или двухстороннего поражения лёгких у больных колоректальным раком

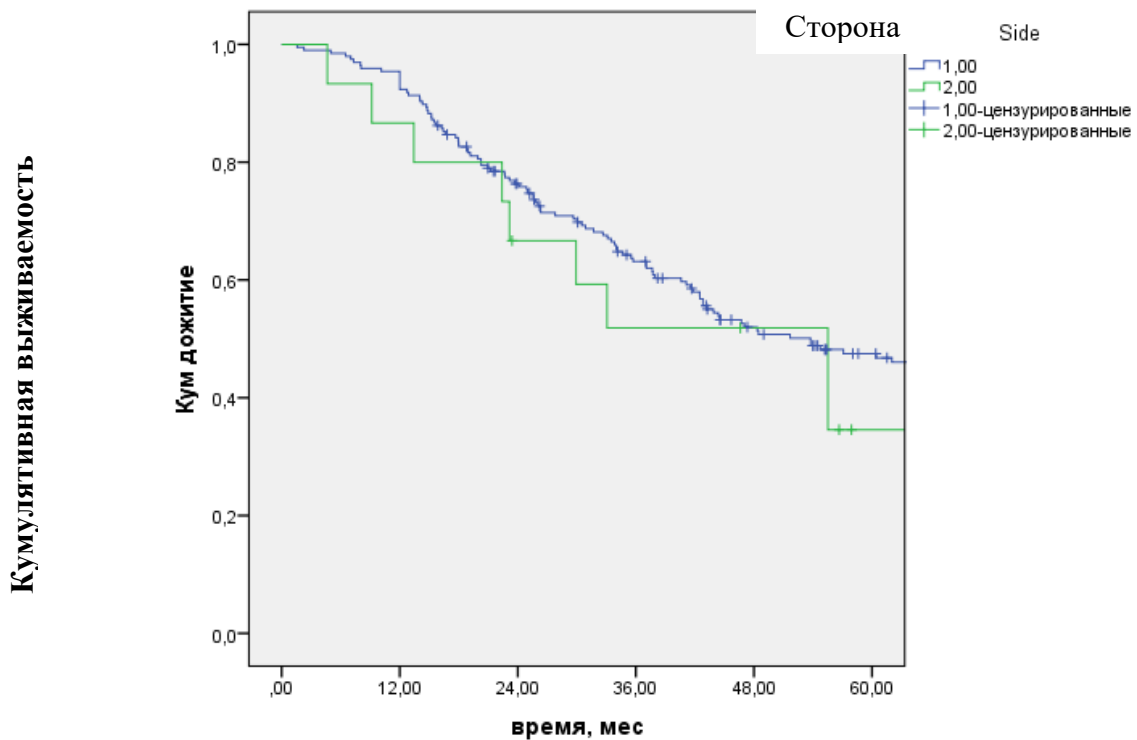
Поражение лёгких	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Одностороннее	54,5	46,8
Двухстороннее	42,8	34,6
p	0,632	0,481
OR	1,207	1,276
95% ДИ	0,558-2,609	0,646-2,523

Несмотря на предположение о возможном достоверном влиянии на показатели выживаемости, как общей, так и без прогрессирования, не было выявлено статистически значимой разницы между группами пациентов с односторонним и двусторонним поражением лёгких. ОВ выживаемость в зависимости от распространённости поражения лёгких представлена на рисунке

61. Незначительные различия в выживаемости (Рисунки 61 и 62) могут частично объясняться малой численностью группы пациентов с двухсторонним метастатическим поражением.



**Рисунок 61** — Общая выживаемость больных КРР в зависимости от распространённости поражения лёгких



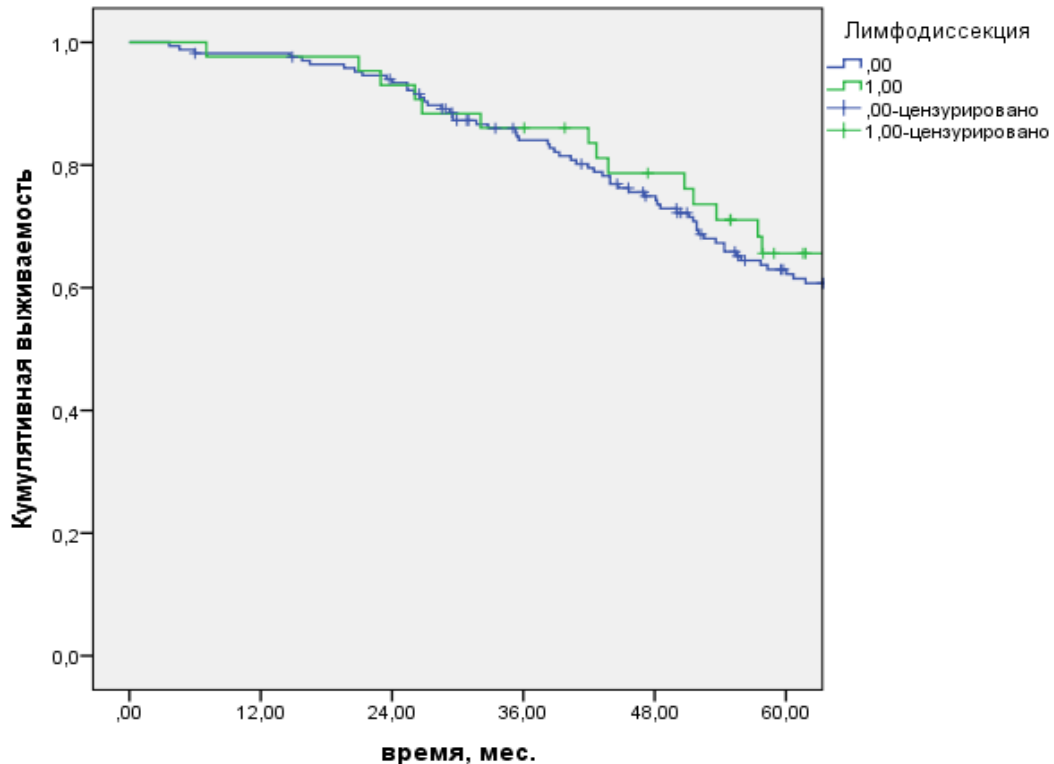
**Рисунок 62** — Выживаемость без прогрессирования больных КРР в зависимости от распространённости поражения лёгких

В таблице 54 приведён анализ выживаемости в зависимости от наличия поражения внутригрудных лимфатических узлов.

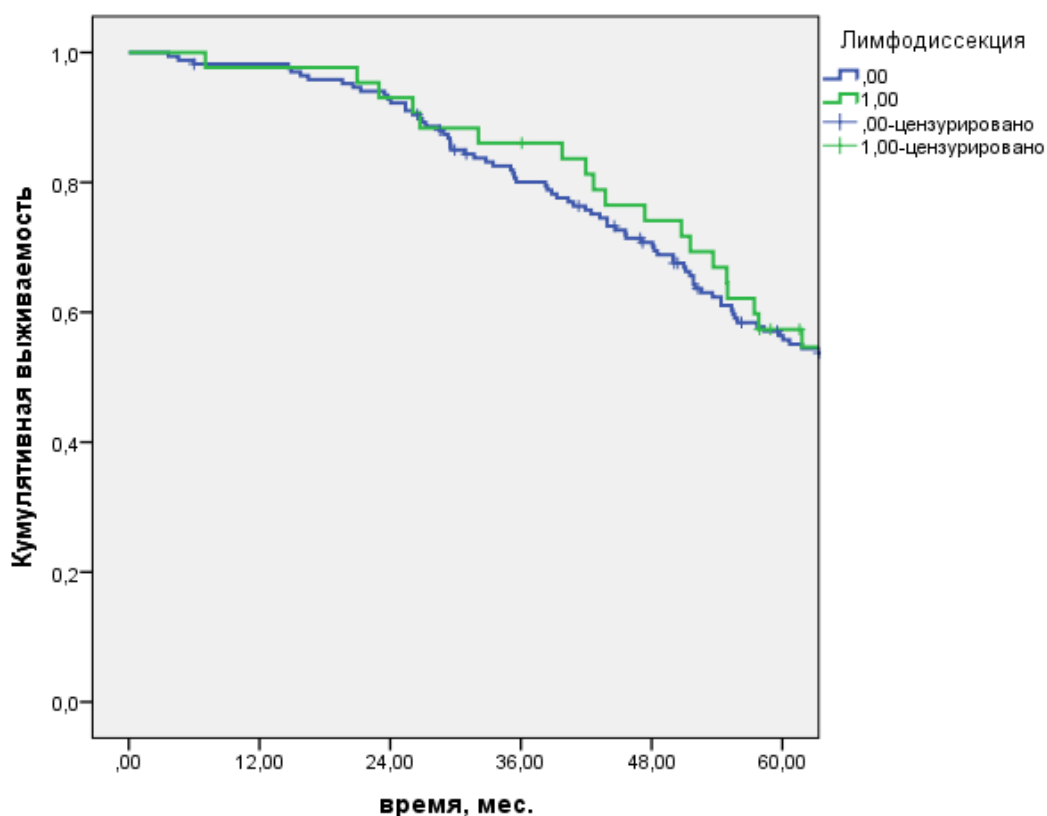
**Таблица 54** — Выживаемость больных КРР в зависимости от выполнения лимфодиссекции при операции на лёгких

Лимфодиссекция	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Проводилась	65,6%	57,4
Не проводилась	63%	56,4
p	0,698	0,491
ОР	1,321	1,396
95% ДИ	0,819-2,131	0,911-2,138

Удаление внутригрудных лимфатических узлов не привело к достоверному изменению показателей общей выживаемости (Рисунок 63) и выживаемости без прогрессирования (Рисунок 64).



**Рисунок 63** — Общая выживаемость пациентов с метастазами КРР в лёгких в зависимости от выполнения лимфодиссекции



**Рисунок 64** — Выживаемость без прогрессирования пациентов с метастазами КРР в лёгких в зависимости от выполнения лимфодиссекции

Различия в выживаемости между исследуемыми группами пациентов практически отсутствовали. Это можно объяснить тем, что лимфодиссекцию выполняли преимущественно с диагностической целью для более детального стадирования, процедура не носила лечебный характер.

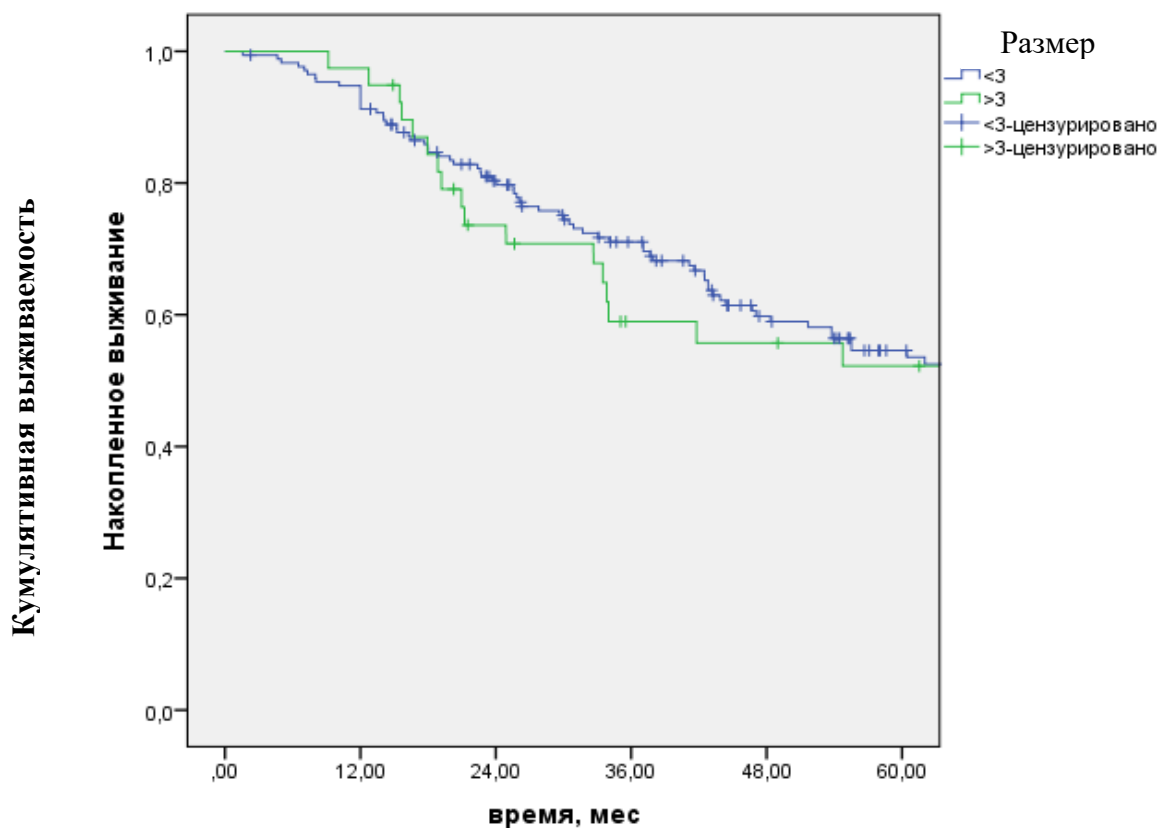
В таблице 55 представлен сравнительный анализ показателей выживаемости в подгруппах пациентов, у которых максимальный размер метастатических очагов составлял более или менее 3 см.

**Таблица 55** — Выживаемость больных с метастазами КРР в лёгких в зависимости от максимального размера метастатических очагов

Максимальный размер очагов	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Менее 3 см	53,5	45,6

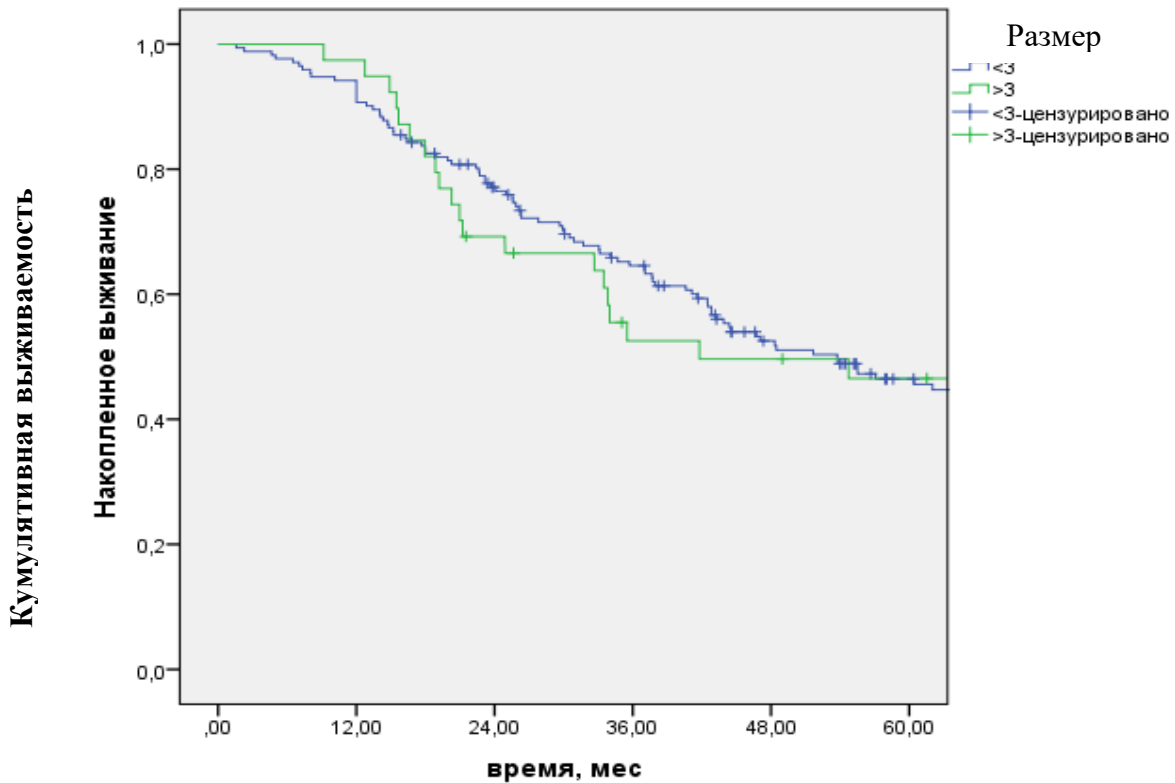
Более 3 см	52,2	46,5
p	0,871	0,972
ОР	1,044	0,992
95% ДИ	0,624-1,745	0,618-1,592

Показатели выживаемости незначительно различались в зависимости от размера опухолевых очагов. Графически ОВ представлена на рисунке 65.



**Рисунок 65** — Общая выживаемость больных с метастазами КРР в лёгких в зависимости от максимального размера метастатических очагов

Разница в показателях ОВ составила менее 2%. Аналогичные результаты получены и при анализе ВП (Рисунок 66). Показано, что, ВП была практически идентична у пациентов с различными размерами метастатических очагов. Данный фактор не имел прогностического значения в исследуемой группе.



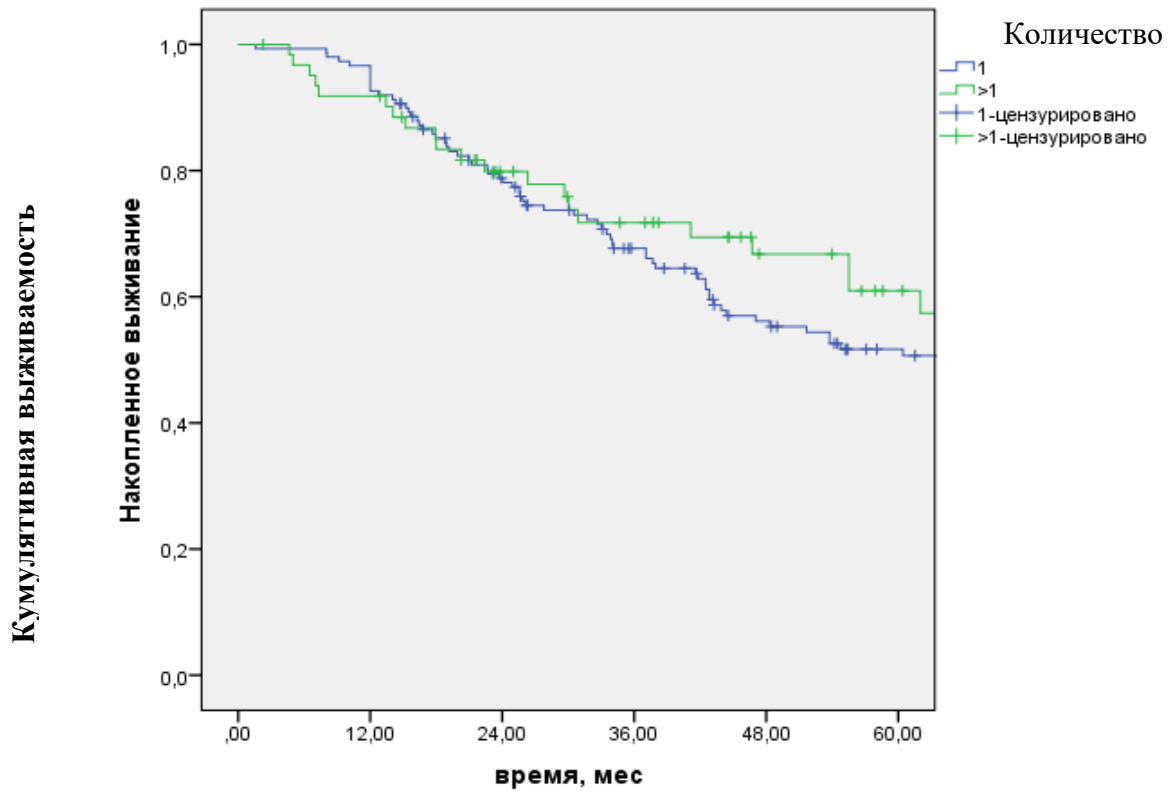
**Рисунок 66** — Выживаемость без прогрессирования больных с метастазами КРР в лёгких в зависимости от максимального размера метастатических очагов

Потенциальное влияние на выживаемость может иметь количество метастатических очагов (Таблица 56). У большинства пациентов в исследуемой группе были солитарные метастазы в лёгких. Мы разделили пациентов на тех, у кого отмечалась только один и больше одного метастаза.

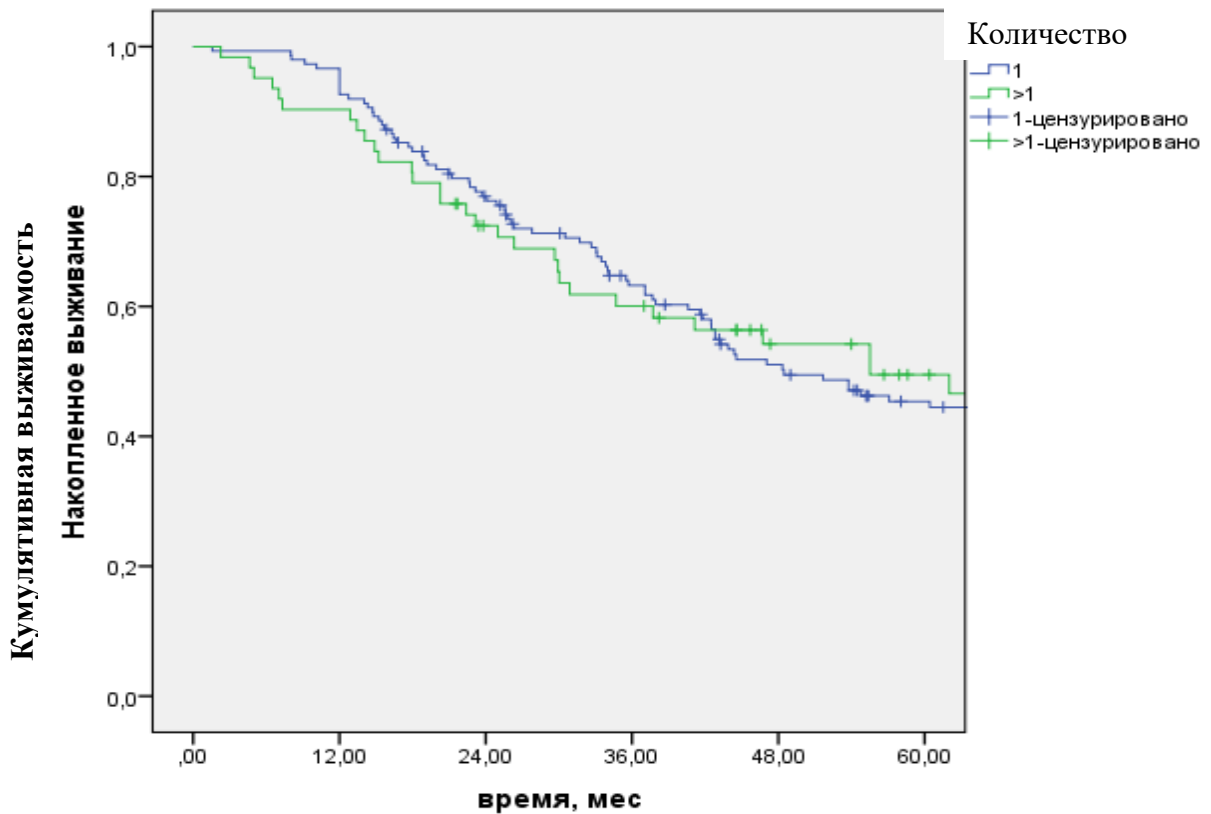
**Таблица 56** — Выживаемость больных с метастазами КРР в лёгких в зависимости от количества метастатических очагов в грудной полости

Количество метастазов в лёгких	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Один	52,1	44,5
Больше 1	60,5	51,2
p	0,408	0,912
OR	0,821	0,977
95% ДИ	0,531-1,313	0,65-1,469

Графически выживаемости пациентов в зависимости от количества метастатических очагов в лёгких представлена на рисунках 67 и 68.



**Рисунок 67** — Общая выживаемость больных с метастазами КРР в лёгких в зависимости от количества метастазов в лёгких



**Рисунок 68** — Выживаемость без прогрессирования больных с метастазами КРР в лёгких в зависимости от количества метастазов в лёгких



ОВ не зависела от количества метастатических очагов в лёгких. ВБП представлена на рисунке 68.

Ни ОВ, ни ВБП не зависели от количества метастатических очагов.

В таблице 57 представлены результаты анализа влияния сроков развития метастатического поражения лёгких у больных с метастазами КРР в лёгких на прогноз заболевания. Группа пациентов была разделена на тех, у кого метастазы были выявлены до и после 2-летнего периода наблюдения.

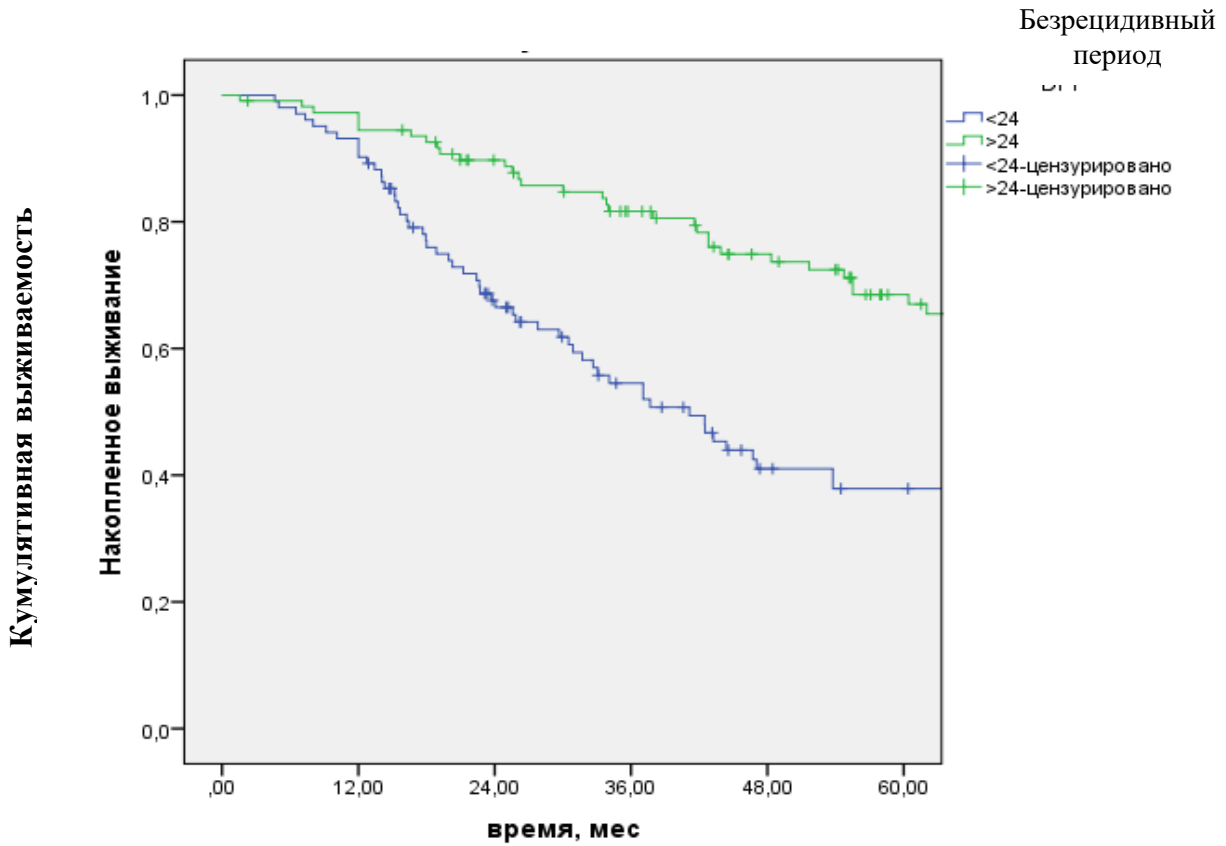
**Таблица 57** — Выживаемость в зависимости от сроков развития метастазов в лёгких у больных КРР

Срок до развития метастазов в лёгких	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Менее 24 мес.	37,9	28,8
Более 24 мес.	68,5	61,9
p	<0,0001	<0,0001
ОР	0,347	0,328
95% ДИ	0,227-0,53	0,222-0,483

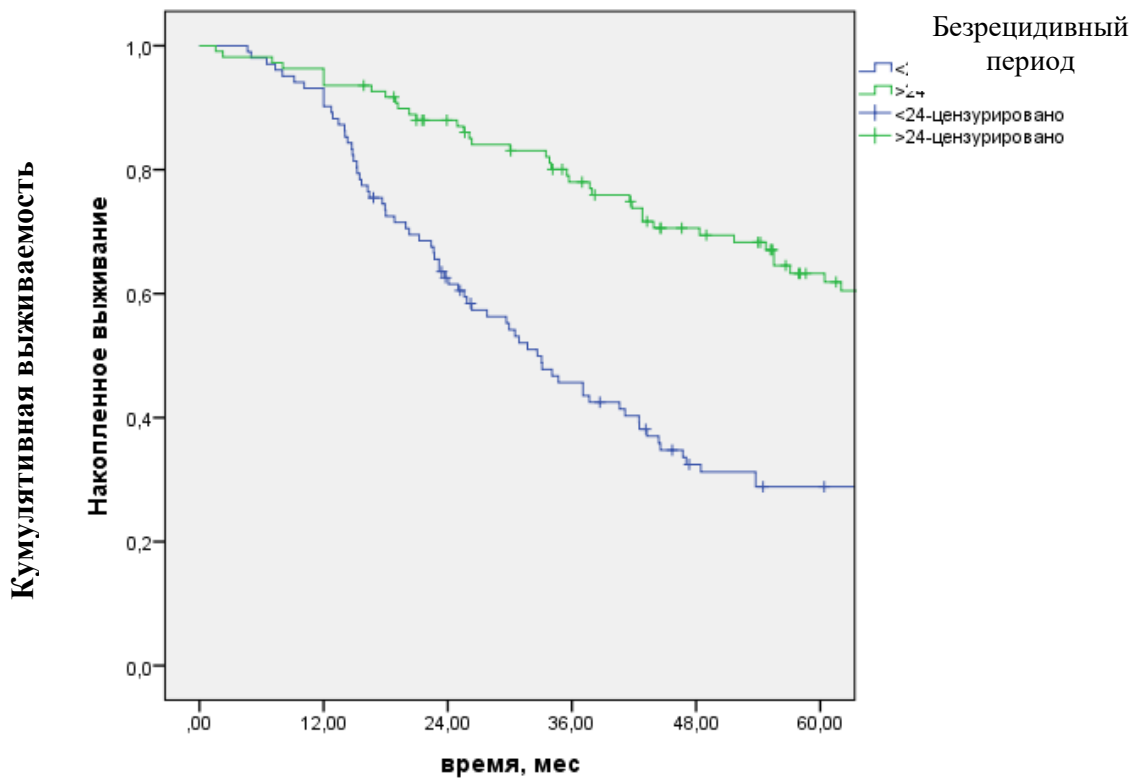
Выживаемость была достоверно выше в группе пациентов, у которых метастазы развились в срок более 2 лет с момента первичного хирургического лечения. График ОВ пациентов в зависимости от сроков развития метастазов в лёгких представлен на рисунке 69.

Аналогичная тенденция была отмечена и в отношении ВБП (Рисунок 70).

Различия в ВБП в зависимости от сроков развития прогрессирования у больных КРР составили более 30%.



**Рисунок 69** — Общая больных с метастазами КРР в лёгких в зависимости от сроков развития метастазов в лёгких



**Рисунок 70** — Выживаемость без прогрессирования больных с метастазами КРР в лёгких в зависимости от сроков развития метастазов в лёгких

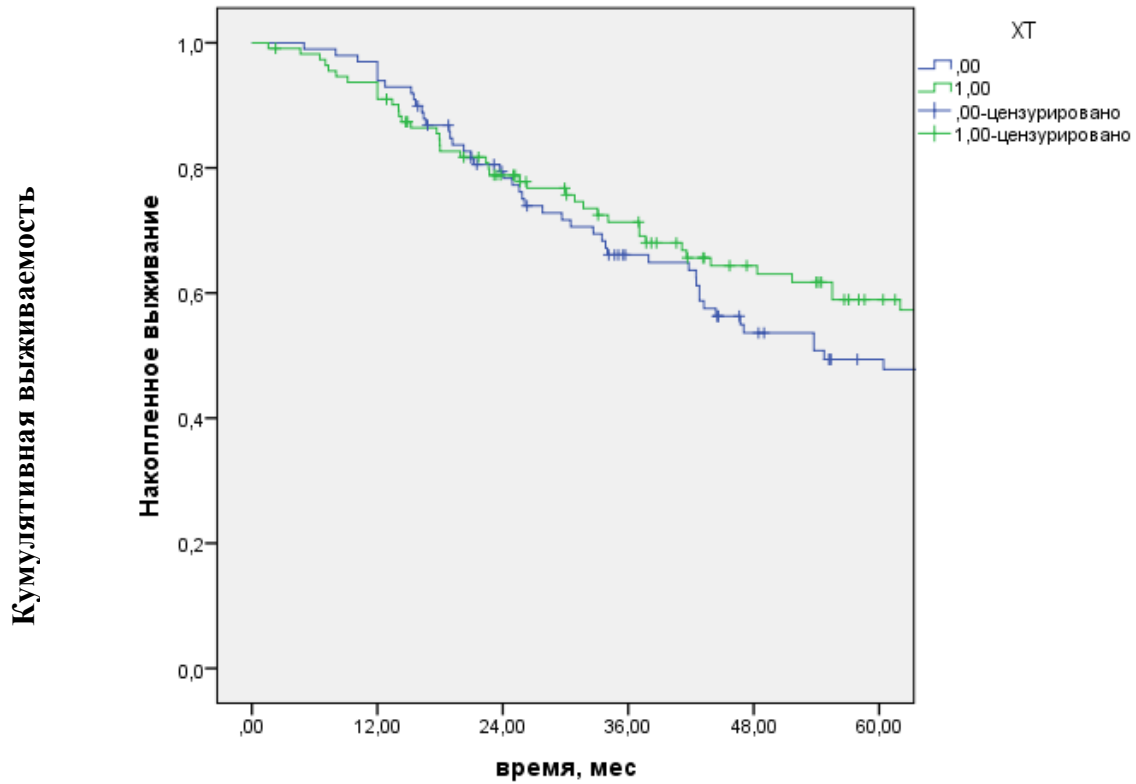
112 пациентов (53,1%) в исследуемой группе до резекции метастазов получали системную химиотерапию. Мы проанализировали влияние предшествующей химиотерапии и её эффективности на отдалённые результаты лечения после резекции внутригрудных метастазов (Таблица 58).

**Таблица 58** — Выживаемость больных после резекции внутригрудных метастазов КРР в зависимости от наличия ранее проведённой химиотерапии

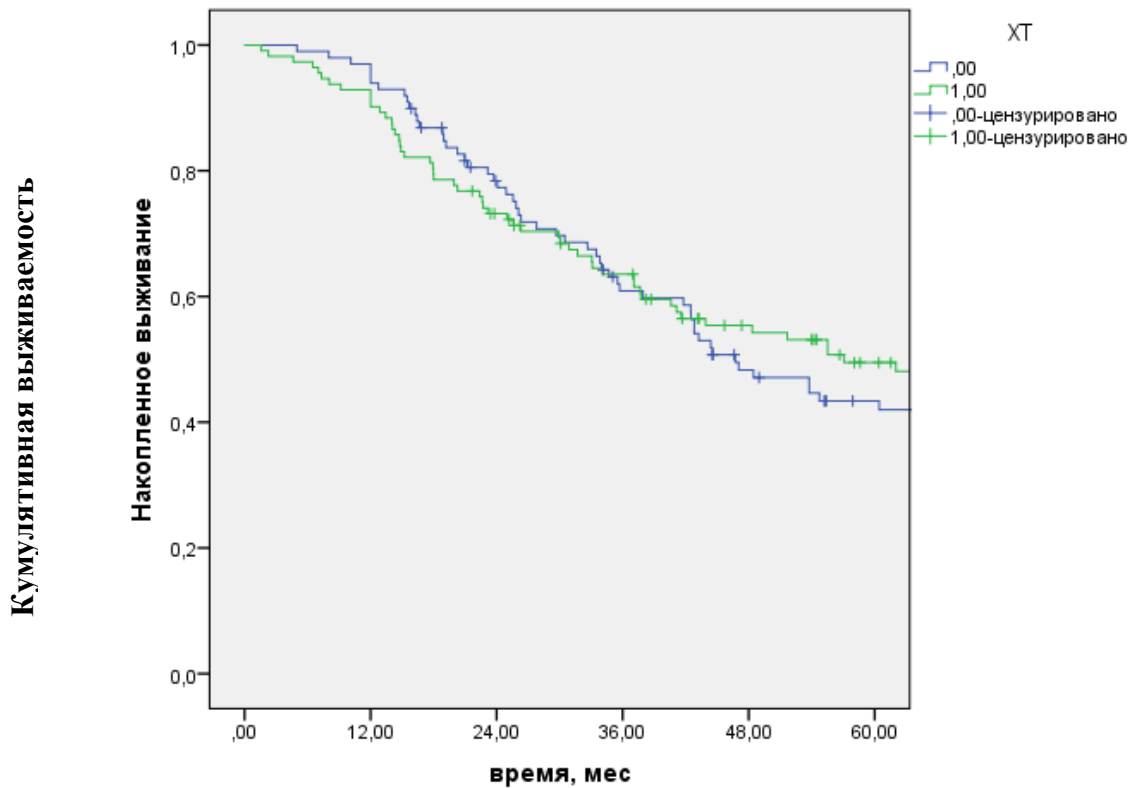
Химиотерапия	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Не проводилась	47,8	42
Проводилась	58,9	49,5
р	0,432	0,867
ОР	0,851	0,969
95% ДИ	0,569-1,274	0,673-1,396

Как следует из таблицы 58, имеется тенденция к более высокой выживаемости у пациентов, которые получали ХТ, однако различия не достигли статистической достоверности. Тем не менее, в группе пациентов, получавших химиотерапию, выживаемость была достоверно выше у тех, у кого был ответ на лечение как минимум в виде стабилизации заболевания. ОВ в зависимости от наличия химиотерапии представлена на рисунке 71.

Различия в ОВ в зависимости от проведения ХТ до операции не были достоверны, данные ВВП представлены на рисунке 72.



**Рисунок 71** — Общая выживаемость больных с метастазами КРР в лёгких в зависимости от проведения химиотерапии до резекции метастазов в лёгких



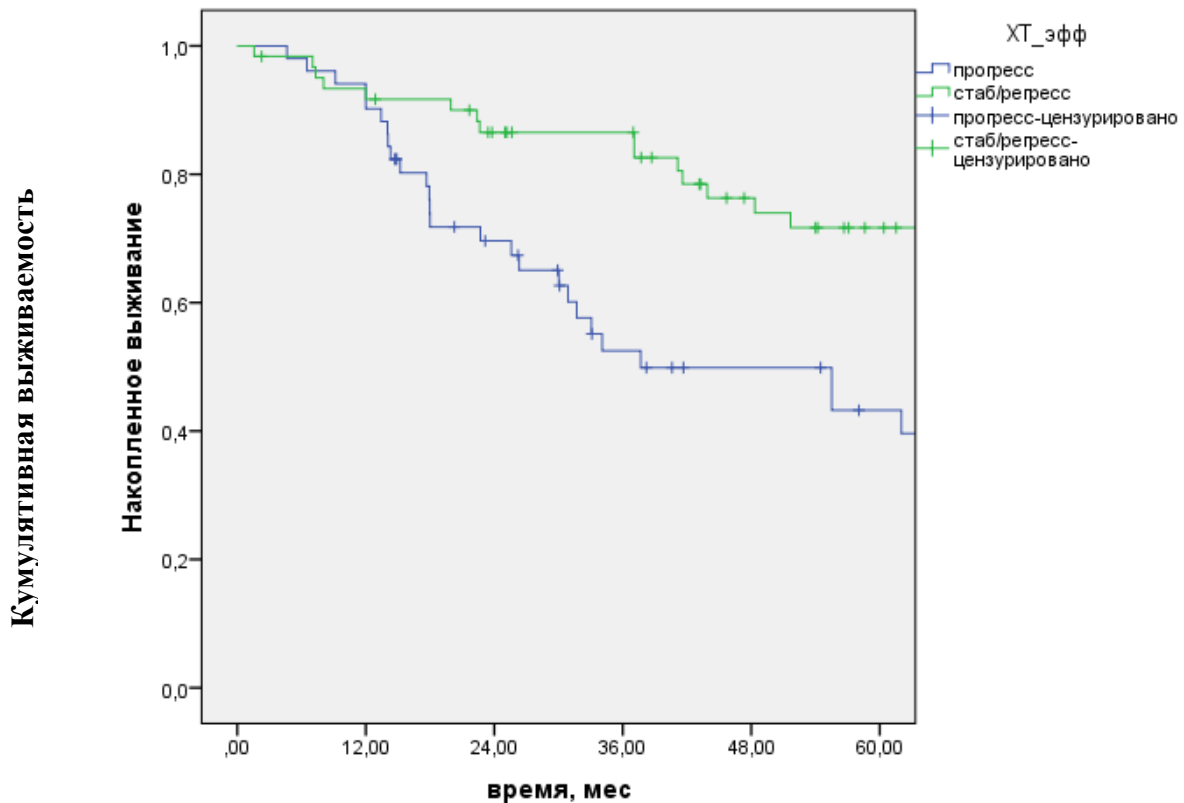
**Рисунок 72** — Выживаемость без прогрессирования больных с метастазами КРР в лёгких в зависимости от проведения химиотерапии до резекции метастазов в лёгких

Тенденция к более высокой ВБП, как и ОВ, при назначении химиотерапии до удаления метастазов, не достигла статистической достоверности (Таблица 59).

**Таблица 59** — Выживаемость больных после резекции внутригрудных метастазов КРР в зависимости от клинического ответа на проведённую до операции ХТ

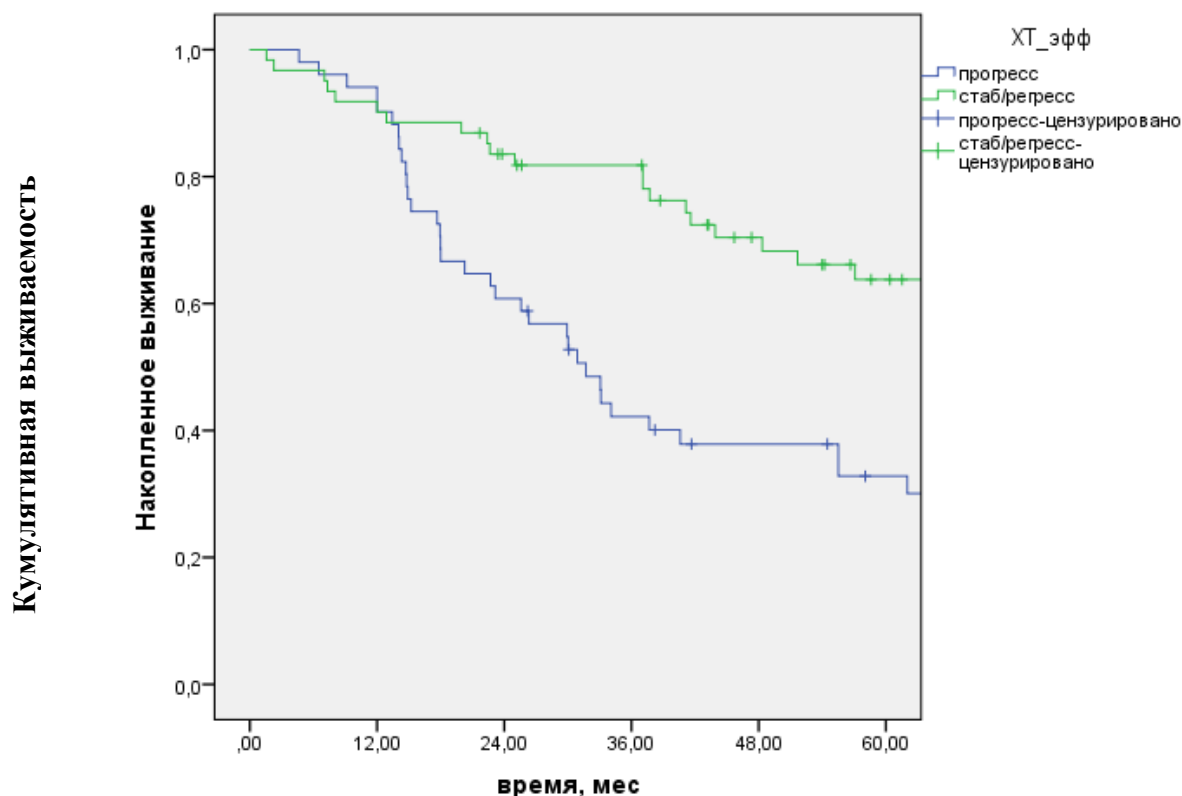
Эффект предшествующего лекарственного лечения	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Прогрессирование	43,2	32,8
Стабилизация/ частичный ответ	71,7	63,8
р	0,003	0,001
ОР	0,416	0,426
95% ДИ	0,229-0,754	0,253-0,716

Анализ ОВ среди пациентов, получавших ХТ, в зависимости от её эффекта, представлен на рисунке 73.



**Рисунок 73** — Общая выживаемость больных с метастазами КРР в лёгких в зависимости от эффекта от проведённой до резекции метастазов химиотерапии

Как показано на рисунке 73, при наличии эффекта от ХТ ОВ была достоверно выше. Аналогичные данные получены и для ВБП (Рисунок 74).



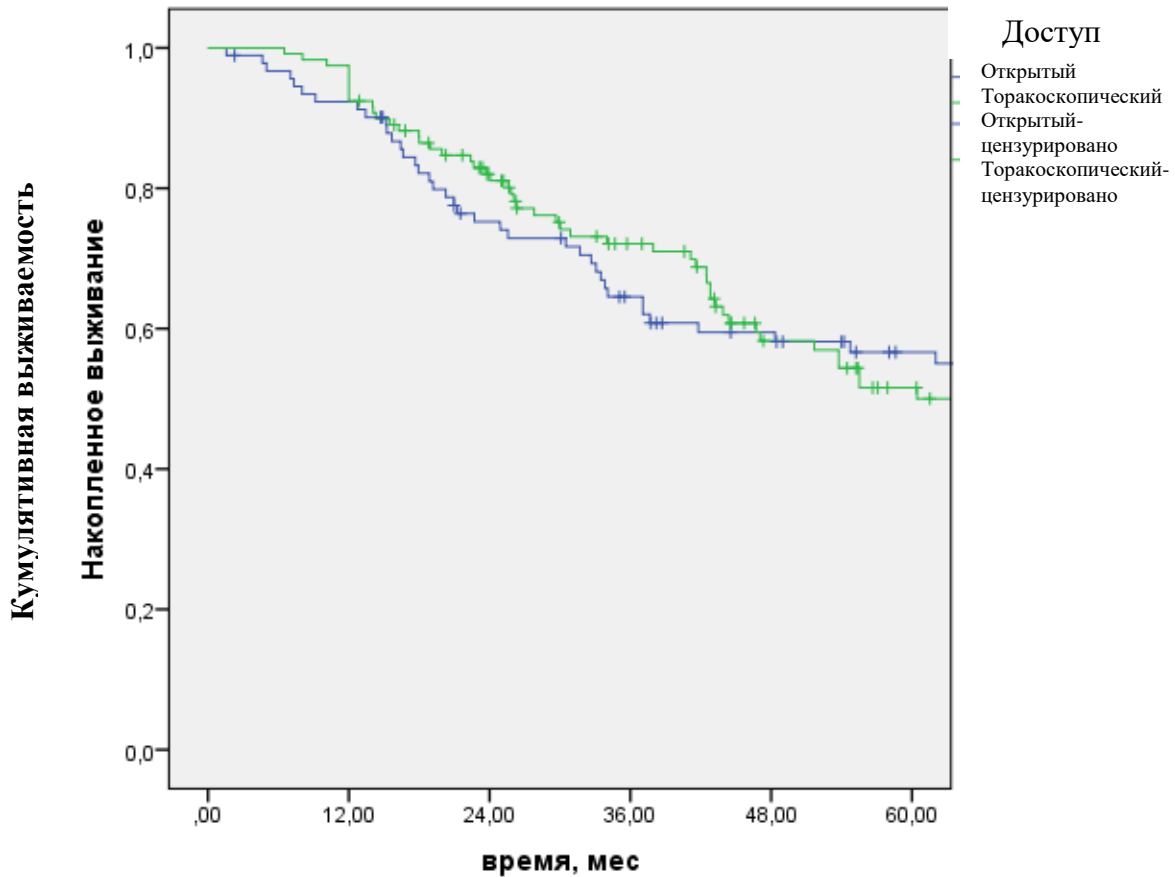
**Рисунок 74** — Выживаемость без прогрессирования больных с метастазами КРР в лёгких в зависимости от эффекта от проведённой до резекции метастазов химиотерапии

С точки зрения хирургической практики важно оценить онкологическую адекватность выполнения хирургических вмешательств из торакоскопического доступа. Данный анализ представлен в таблице 60.

**Таблица 60** — Выживаемость больных с метастазами КРР в лёгких в зависимости от хирургического доступа

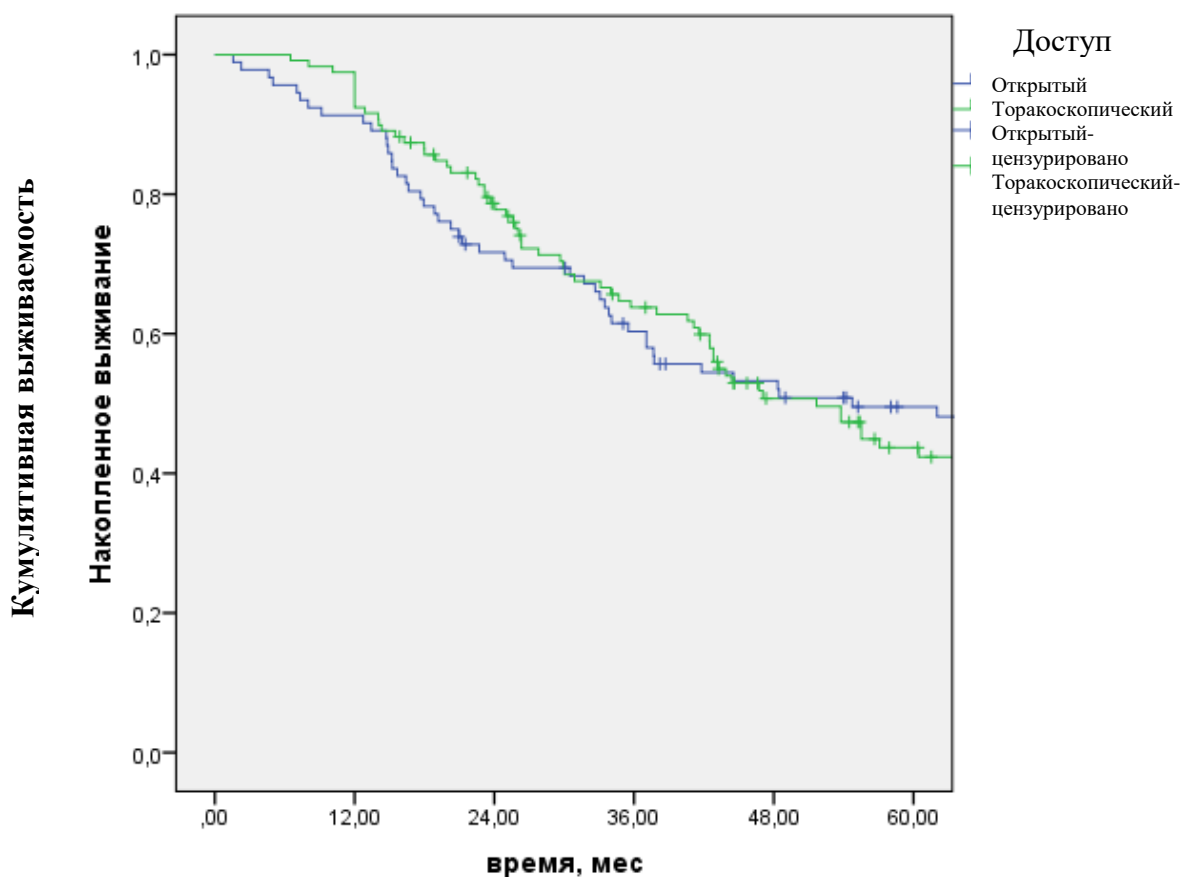
Хирургический доступ	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Торакоскопия	51,6	43,7
Открытый	56,6	49,5
p	0,942	0,989
ОР	0,985	0,997
95% ДИ	0,656-1,478	0,691-1,441

Как следует из таблицы 60, отдалённые результаты были идентичны при использовании различных хирургических доступов для удаления метастазов КРР в лёгких. График ОВ в зависимости от хирургического доступа представлен на рисунке 75.



**Рисунок 75** — Общая выживаемость больных с метастазами КРР в зависимости от хирургического доступа

Как показатели ОВ, так и показатели ВП не зависели от использованного хирургического доступа (Рисунок 76).



**Рисунок 76** — Выживаемость без прогрессирования больных с метастазами КРР в зависимости от хирургического доступа

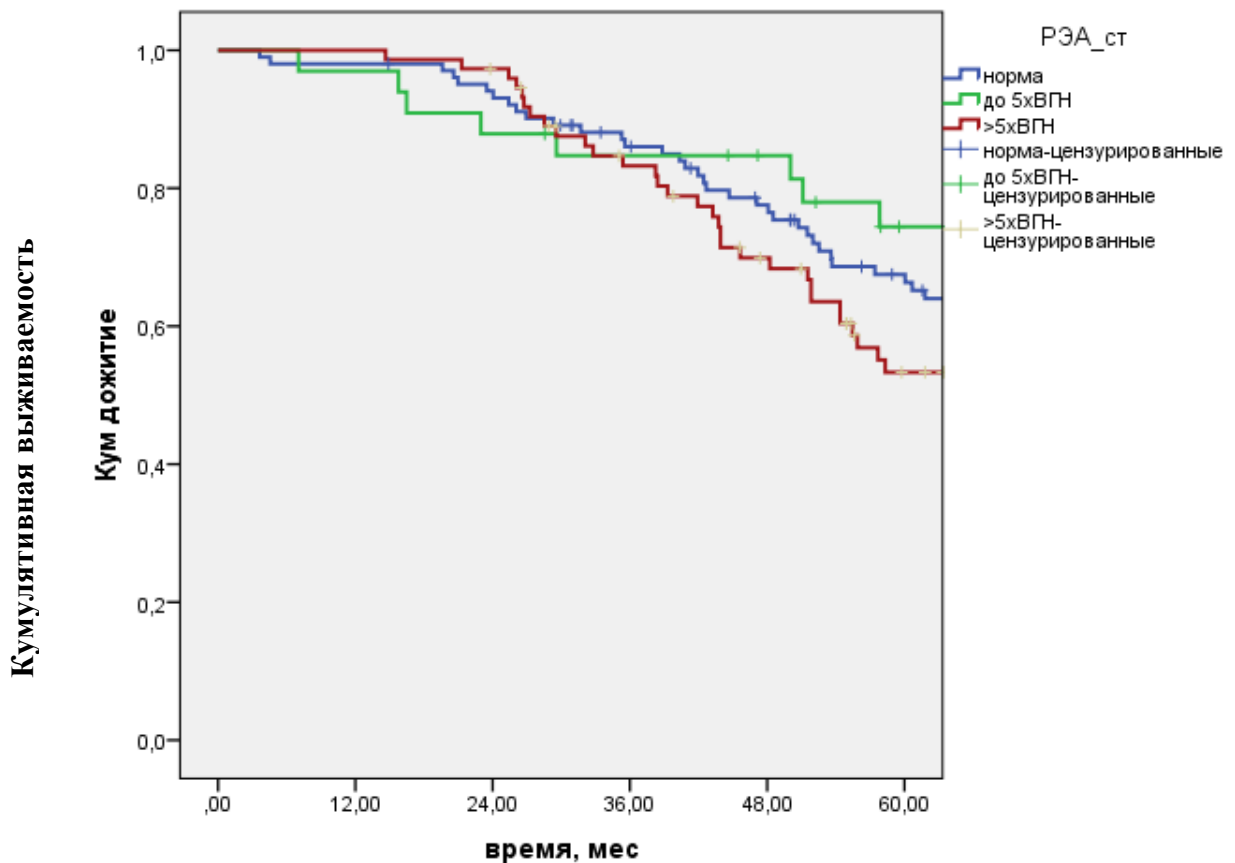
Возможность достижения высоких показателей выживаемости вне зависимости от хирургического доступа позволяет расширять показания к использованию торакоскопических операций у данной категории пациентов (Таблица 61).

**Таблица 61** — Выживаемость больных с метастазами КРР в легких в зависимости от степени повышения опухолевого маркера РЭА

Уровень маркера РЭА	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Нормальный	66,8	63,8
Повышенный до 5 норм	74,4	74,4
Повышенный более 5 норм	53,3	39,8
p	0,002	<0,0001
ОР	1,357	1,549
95% ДИ	1,082-1,702	1,36-1,904

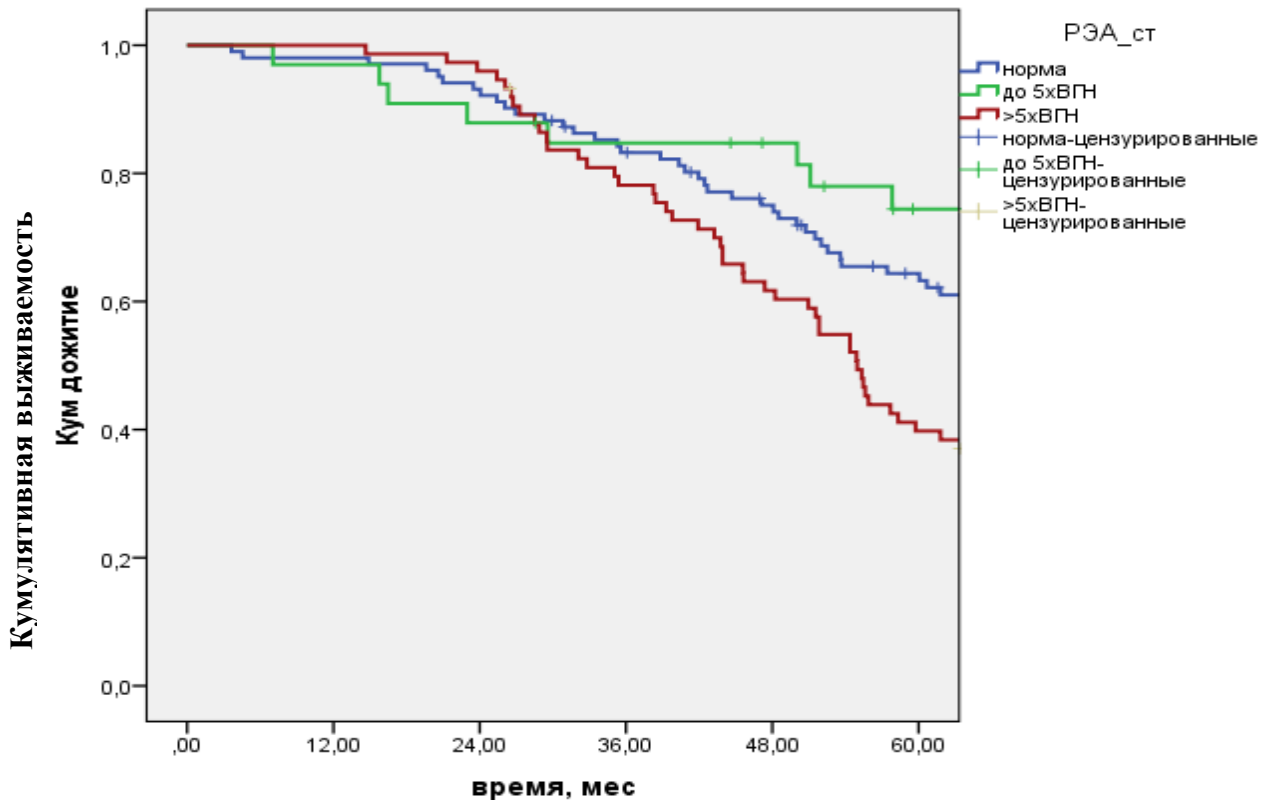


Показано, что ОВ и ВБП были достоверно ниже в группе пациентов, у которых уровень РЭА был повышен более чем на 5 норм. При этом ОВ и ВБП групп пациентов с нормальным уровнем РЭА и повышением РЭА до 5 норм достоверно не различались:  $p=0,248$  и  $p=0,138$ , соответственно. Графически выживаемость в зависимости от степени повышения онкомаркера РЭА представлена на рисунках 77 и 78.



**Рисунок 77** — Общая выживаемость больных с метастазами КРР в лёгких в зависимости от степени повышения онкомаркера РЭА

Как следует из рисунка 77, ОВ пациентов с повышением РЭА более 5 норм была достоверно ниже как по сравнению с группой пациентов с нормальным уровнем РЭА ( $p=0,004$ ), так и с группой пациентов с повышением уровня РЭА менее 5 норм ( $p=0,003$ ).



**Рисунок 78** — Выживаемость без прогрессирования больных с метастазами КРР в лёгких в зависимости от степени повышения онкомаркера РЭА

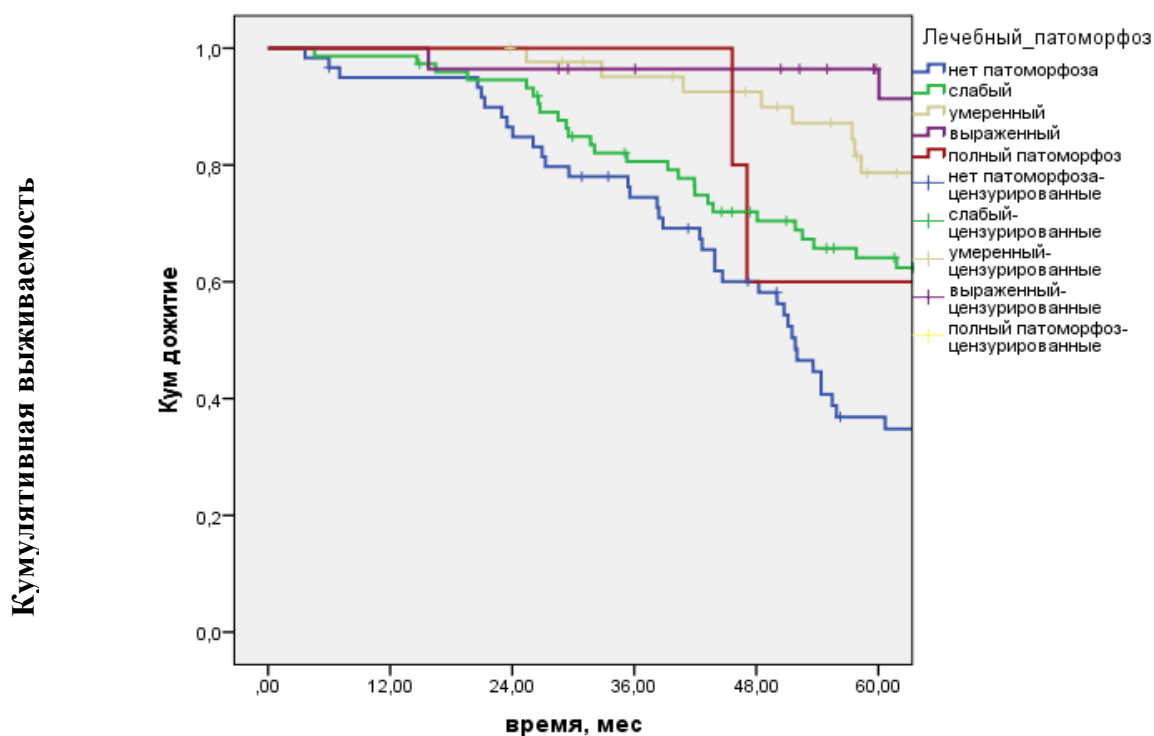
ВБП пациентов с повышением РЭА более 5 норм была достоверно ниже как по сравнению с группой пациентов с нормальным уровнем РЭА ( $p < 0,001$ ), так и с группой пациентов с повышением уровня РЭА менее 5 норм ( $p < 0,001$ ). При этом ВБП достоверно не различалась у пациентов с нормальным уровнем РЭА и повышением менее 5 норм ( $p = 0,156$ ).

Была проанализирована ОВ и ВБП в зависимости от показателей лечебного патоморфоза опухоли после проведённого химиотерапевтического лечения (Таблица 62). Была выявлена прямая корреляция между показателями лечебного патоморфоза и отдалёнными результатами лечения пациентов с метастазами КРР в лёгких. Единственным исключением были пациенты с полным лечебным патоморфозом. Только у 5 пациентов в исследуемой группе отмечался полный лечебный патоморфоз, при этом 2 из них погибли после операции от причин, не связанных с прогрессированием опухолевого процесса.

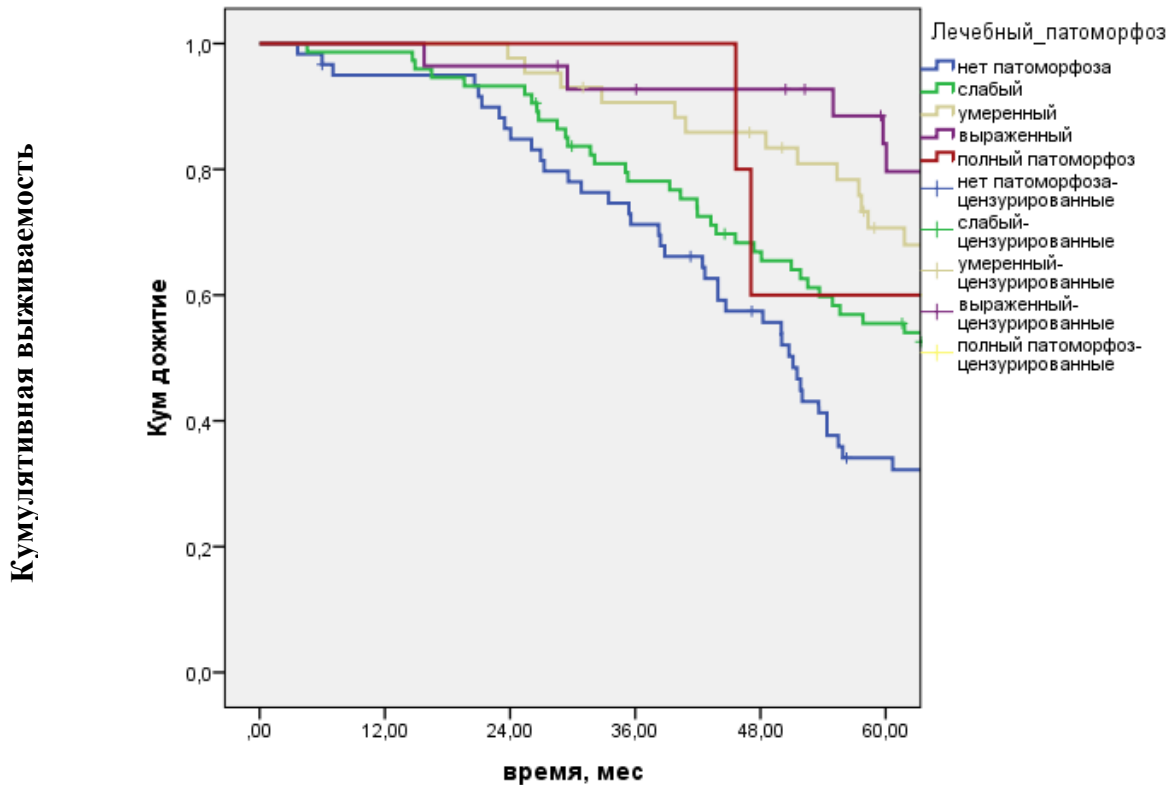
**Таблица 62** — Отдалённые результаты лечения пациентов с метастазами КРР в лёгких в зависимости от показателей лечебного патоморфоза

Лечебный патоморфоз	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Нет	34,8	34,1
Слабый (более 50% жизнеспособных опухолевых клеток)	64,1	55,5
Умеренный (20-50% жизнеспособных опухолевых клеток)	78,6	70,7
Выраженный (менее 20% жизнеспособных опухолевых клеток)	91,4	79,7
Полный	60	60
p	<0,0001	<0,0001
OR	0,508	0,595
95% ДИ	0,401-0,643	0,487-0,726

Более низкие показатели выживаемости в этой подгруппе следует трактовать как случайное наблюдение в очень малой выборке. Графически данные ОВ в зависимости от показателей лечебного патоморфоза представлены на рисунке 79, показатели ВБП – на рисунке 80.



**Рисунок 79** — Общая выживаемость пациентов с метастазами КРР в лёгких в зависимости от показателей лечебного патоморфоза опухоли



**Рисунок 80** — Выживаемость без прогрессирования пациентов с метастазами КРР в лёгких в зависимости от показателей лечебного патоморфоза опухоли

Графические данные наглядно подтверждают полученные в таблице значения. При попарном сравнении ОВ (Рисунок 79) достоверно различалась между всеми группами лечебного патоморфоза, за исключением группы полного лечебного патоморфоза (не получено достоверных различий при сравнении ни с одной другой группой), а также сравнения групп выраженного и умеренного лечебного патоморфоза ( $p=0,301$ ).

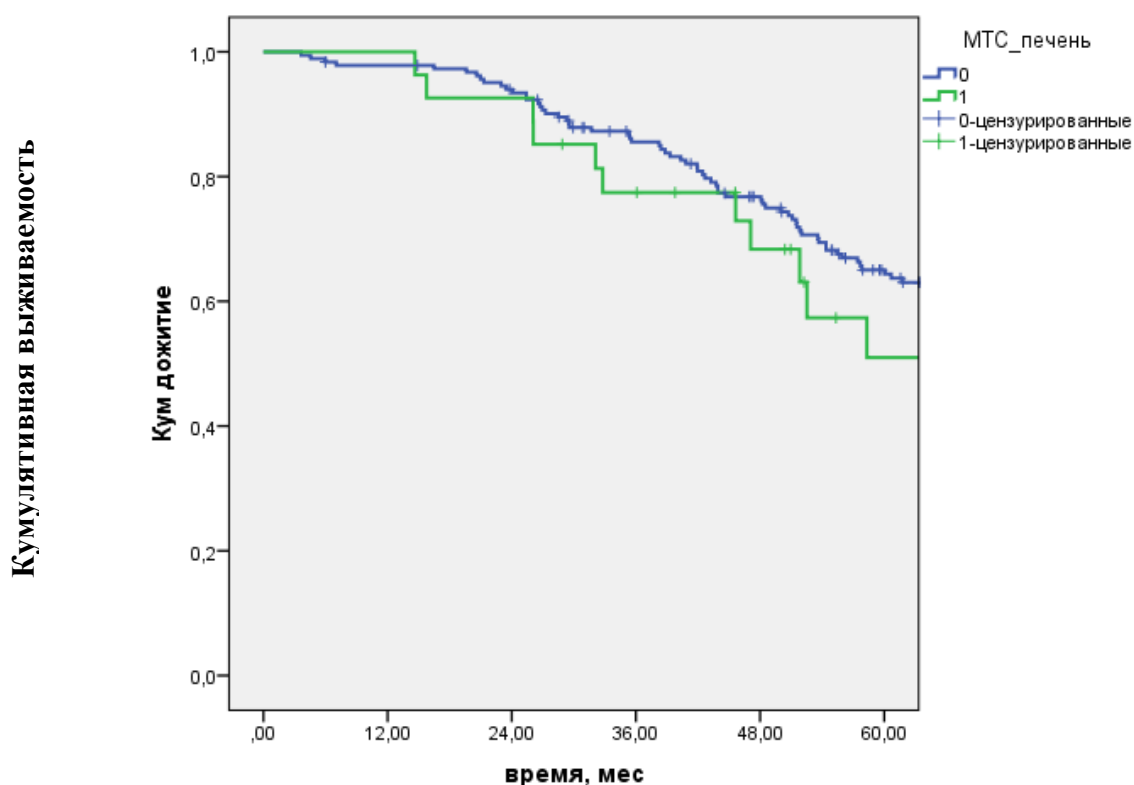
Аналогичные показатели были получены и в отношении ВБП (Рисунок 80). Отмечены достоверные различия между всеми сравниваемыми подгруппами, за исключением группы полного лечебного патоморфоза (не получено достоверных различий при сравнении ни с одной другой группой), а также сравнения групп выраженного и умеренного лечебного патоморфоза ( $p=0,512$ ).

Были проанализированы отдалённые результаты лечения в зависимости от наличия у пациентов метастазов в печени (Таблица 63).

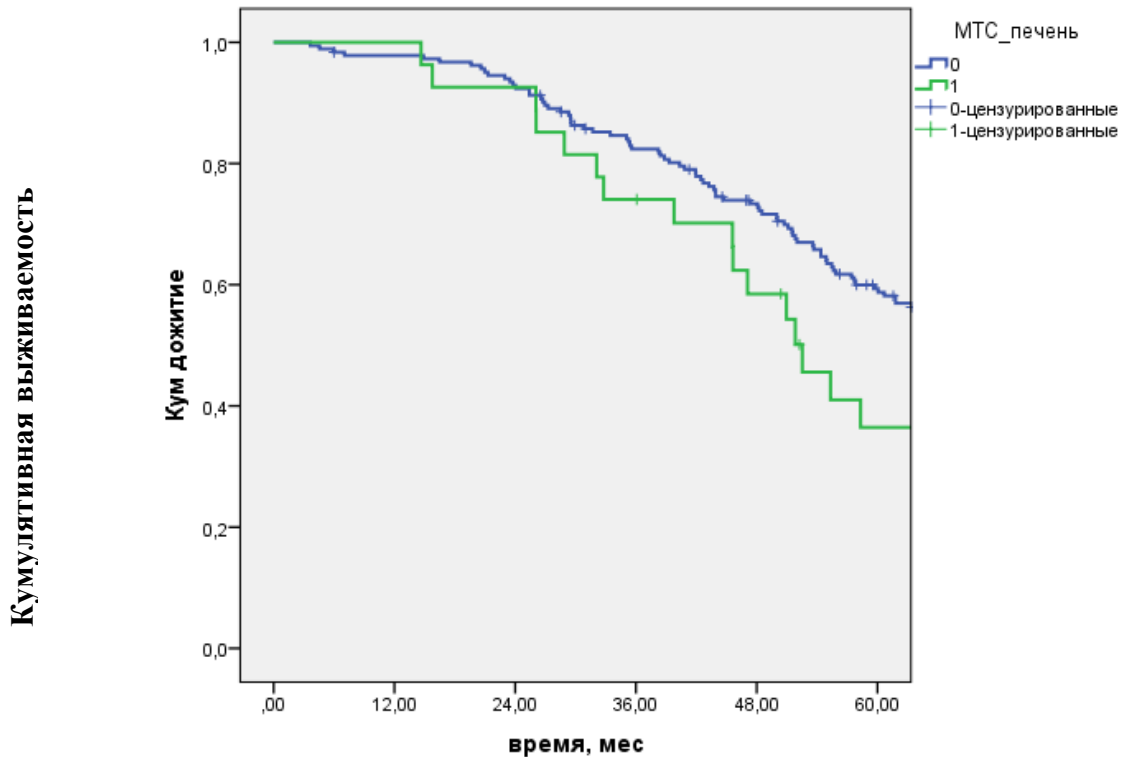
**Таблица 63** — Влияние метастатического поражения печени на отдалённые результаты лечения пациентов с метастазами КРР в лёгких

Метастазирование	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Только в лёгкие	65	59,4
В лёгкие и печень	51	34,1
p	0,234	0,049
ОР	1,426	1,651
95% ДИ	0,792-2,568	1,001-2,737

Отмечена тенденция к более высоким показателям ОВ в группе пациентов без метастатического поражения печени и достоверно более высокая ВБП в этой группе. График ОВ в зависимости от метастатического поражения печени представлен на рисунке 81, график ВБП – на рисунке 82.



**Рисунок 81** — Общая выживаемость пациентов с метастазами КРР в лёгких в зависимости от наличия метастазов в печени



**Рисунок 82** — Выживаемость без прогрессирования пациентов с метастазами КРР в лёгких в зависимости от наличия метастазов в печени

Отмечено количественное преимущество ОВ в группе пациентов без метастазов в печени, однако различия не достигли достоверных значений. ВБП (была достоверно выше в группе пациентов без метастазов в печени, что позволило использовать данный критерий в рамках многофакторного анализа.

Наиболее часто метастазы в лёгких развиваются при раке прямой кишки и левых отделов ободочной кишки. Биология опухоли может быть различной при разной локализации заболевания, в связи с чем данный фактор был также изучен как прогностический (Таблица 64).

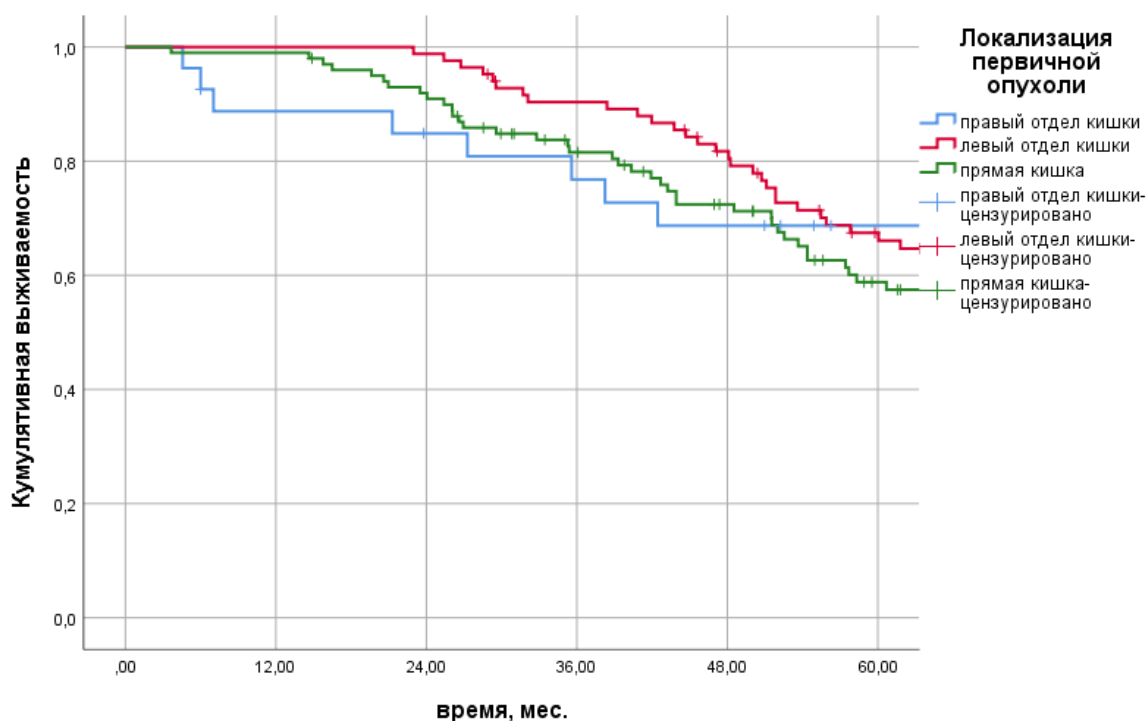
**Таблица 64** — Выживаемость больных с метастазами КРР в легких в зависимости от локализации первичной опухоли

Локализация первичной опухоли	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Правые отделы ободочной кишки	68,7	57,6
Левые отделы ободочной кишки	67,4	62,3

Прямая кишка	58,8	51,3
р	0,759	0,69
ОР	1,119	1,081
95% ДИ	0,826-1,516	0,823-1,42

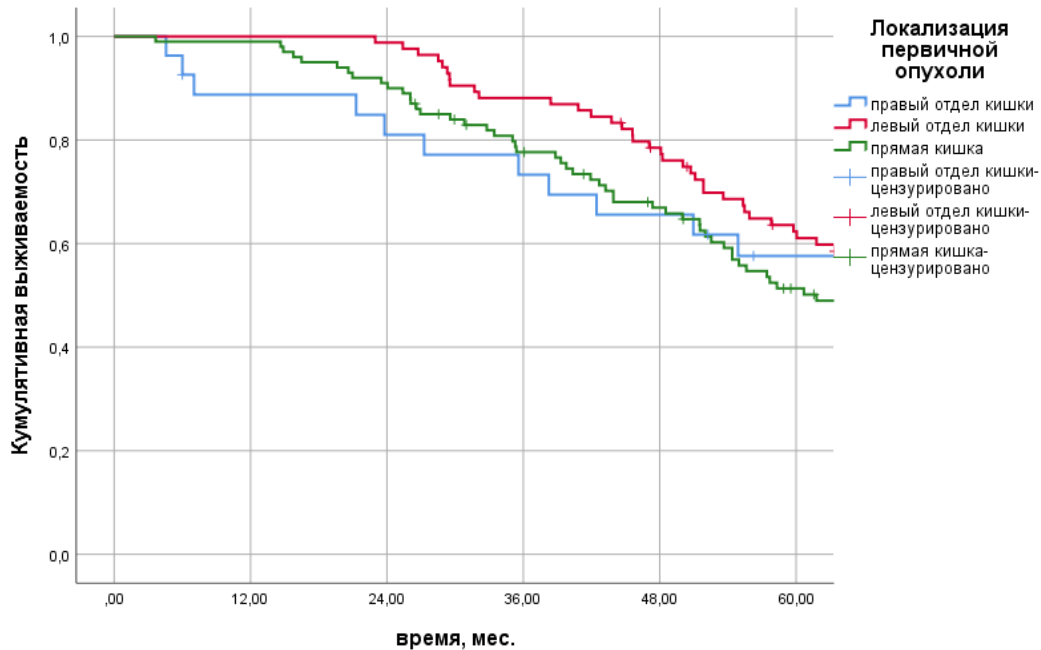
Как следует из таблицы 64, ни ОВ, ни БРВ не зависели от локализации первичной опухоли.

Графически ОВ представлена на рисунке 83.



**Рисунок 83** — Общая выживаемость пациентов с метастазами КРР в лёгких в зависимости от локализации первичной опухоли

При попарном сравнении показателей между кривыми выживаемости для наиболее различающихся групп – рак правых отделов ободочной кишки и рак прямой кишки – также не было выявлено достоверности ( $p=0,577$ ). График БРВ представлен на рисунке 84.



**Рисунок 84** — Выживаемость без прогрессирования пациентов с метастазами КРР в лёгких в зависимости от локализации первичной опухоли

При попарном сравнении показателей между кривыми выживаемости для наиболее различающихся групп – рак правых отделов ободочной кишки и рак прямой кишки – также не было выявлено достоверности ( $p=0,846$ ).

Таким образом, при однофакторном анализе были отобраны 5 достоверных прогностических критерия для дальнейшего проведения многофакторного анализа: ответ на проведённое химиотерапевтическое лечение, временной интервал до развития метастазов в лёгких, степень повышения опухолевого маркера РЭА, степень лечебного патоморфоза и наличие метастазов в печени. Данные многофакторного анализа ОВ суммированы в таблице 65.

**Таблица 65** — Параметры, влияющие на ОВ больных с метастазами КРР в легких (данные многофакторного анализа)

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



При многофакторном анализе установлено, что только степень лечебного патоморфоза и время до развития метастазов в лёгких достоверно влияли на показатели ОВ.

Данные многофакторного анализа ВБП представлены в таблице 66.

**Таблица 66** — Параметры, влияющие на ВБП больных с метастазами КРР в легких (данные многофакторного анализа)

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

На ВБП оказывали достоверное влияние время до развития метастазов в лёгких и степень повышения РЭА.

### 5.5 Обсуждение

По данным проведённого анализа, при выполнении хирургического удаления метастатических очагов в лёгких 5-летняя общая выживаемость достигла 52,7%. На момент проведения анализа при медиане наблюдения 68,9 месяцев погибли 98 пациентов (46,4%). В нашем исследовании достоверное влияние на отдалённые результаты лечения имели 3 прогностических фактора: время до развития метастазов в лёгких, степень лечебного патоморфоза и уровень онкомаркера РЭА.

Полученные результаты коррелируют с мировой практикой, так, по данным Okumura и соавт., выполнившим ретроспективный анализ результатов лечения 785 пациентов из 46 лечебных учреждений Японии, 5-летняя общая выживаемость при выполнении резекции метастазов колоректального рака в лёгких достигает 37,1% с медианой наблюдения в 65 месяцев. При многофакторном анализе независимыми неблагоприятными прогностическими

факторами, влиявшими на общую выживаемость явились возраст пациентов более 70 лет (ОР 1,50, 95% ДИ: 1,15–1,97), период без прогрессирования менее 2 лет (ОР 1,76, 95% ДИ: 1,31–2,35), удаление метастазов других локализаций до хирургического вмешательства на грудной клетке (ОР 1,35, 95% ДИ: 1,01–1,79), повышение онкомаркера РЭА (ОР 1,99, 95% ДИ: 1,53 — 2,58) и количество метастатических очагов в лёгких более трёх (ОР 1,72, 95% ДИ: 1,20–2,45). На основании полученных данных коллектив авторов сформировал шкалу оценки рисков и распределил пациентов на три группы: высокого, умеренного и низкого рисков. При этом 5-летняя общая выживаемость пациентов, распределённых данным образом, составила: при низком риске — 89,4, при умеренном риске — 72,5%, при высоком риске — 48,9% [212]. Аналогичную работу опубликовали Al-Ameiri и соавт., на основании информации о 756 пациентах, перенёсших хирургическое удаление колоректальных метастазов в лёгких: 5-летняя общая выживаемость составила 56%, к 2,9 годам наблюдения погибли 35% пациентов (268 из 756). Авторы для проведения многофакторного анализа применили шкалу рисков, основанную на исследовании Okumura и соавт. [211], разделив пациентов на группы высокого, умеренного и низкого риска на основании возраста, длительности времени до прогрессирования, наличия экстраторакальных опухолевых очагов, повышенного уровня онкомаркера РЭА до операции на легких и количества метастазов. По данным анализа были установлены достоверные прогностические значения: у пациентов с высоким риском ОР равнялся 4,35 (95% ДИ: 2,49–7,62,  $P < 0,001$ ), у пациентов с умеренным риском: ОР 1,94 (95% ДИ: 1,38–2,72,  $P < 0,001$ ) относительно пациентов с низким риском [209]. Количество метастатических очагов как фактор прогноза также оценивался в работе Cho и соавт., но при анализе информации о 626 пациентах, проходивших лечение в период с 1985 по 2012 годы, достоверных прогностических факторов, влиявших на общую выживаемость получено не было [210]. Однако в 2015 этим же автором была опубликована статья, в которой уже на основании анализа лечения 616 пациентов в период с 1994 по 2013 годы, было отмечено достоверное влияние фактора количества метастатических очагов на общую выживаемость.

Пациенты были разделены на три группы относительно количества метастазов в лёгких: группа с одиночными очагами (I), группа с 2-3 метастазами (II) и группа с количеством очагов 4 и более (III). Показатели 5-летней общей выживаемости распределились следующим образом: 70%, 56,2% 33,7% в вышеуказанных группах, соответственно (группа I против группы II,  $P < 0,001$ ; группа II против группы III,  $P = 0,012$ ). Независимыми прогностическими факторами также были установлены: возраст старше 70 лет ОР 1,95 (95% ДИ: 1,22–3,02,  $P = 0,007$ ), метастазы во внутригрудных лимфатических узлах и проведение лимфодиссекции (диссекция поражённых лимфатических узлов против отказа от лимфодиссекции ОР 2,41 (95% ДИ: 1,23–4,31,  $P = 0,012$ ), поражённые лимфатические узлы против непоражённых ОР 2,19 (95% ДИ: 1,08–4,12,  $P = 0,03$ ), непоражённые лимфатические узлы против лимфодиссекции ОР 0,63 (95% ДИ: 0,74–1,61,  $P = 0,627$ )), проведение адьювантной химиотерапии ОР 1,77 (95% ДИ: 1,25–2,47,  $P < 0,002$ ) [212]. К подобным результатам и выводам в своей работе пришёл коллектив авторов во главе с Meimarakis. Медиана выживаемости 171 пациента, которым выполнялось хирургическое удаление метастазов колоректального рака в лёгких, составила 35,2 месяца, 5-летняя выживаемость пациентов, которым были выполнены R0-резекции, достигла 32,9%. При многофакторном анализе были выделены следующие факторы, влиявшие на показатель общей выживаемости: радикальность операции (R1/2 против R0 ОР 4,0 (95% ДИ: 1,4–11,8,  $P = 0,012$ )), поражение внутригрудных лимфатических узлов ОР 3,6 (95% ДИ: 1,6–8,3,  $P = 0,002$ ), стадия опухоли по классификации UICC (III/IV стадия против I/II ОР 2,7 (95% ДИ: 1,2–6,  $P = 0,016$ ), вовлечение плевры ОР 2,6 (95% ДИ: 1,2–5,7,  $P = 0,017$ ) и количество метастатических очагов более 2 ОР 1,69 (95% ДИ: 1,1–3,1,  $P = 0,023$ ). Однако необходимо отметить, что последний фактор был прогностически достоверен только при локализации первичной опухоли в прямой кишке [213]. Аналогичные результаты продемонстрировали Zamprino и соавт. в работе, основанной на анализе 199 случаев хирургического лечения пациентов по поводу метастазов колоректального рака в лёгких. Период наблюдения после удаления метастазов составил 4 года, 5-летняя общая выживаемость пациентов

достигла 43%. При проведении многофакторного анализа на показатель общей выживаемости достоверно влияли: радикальность операции (R0 против R1 ОР 4,81 (95% ДИ: 2,77–8,36,  $P < 0,0001$ ), количество метастатических очагов (солитарные очаги против множественных ОР 1,49 (95% ДИ: 1,02–2,20,  $P = 0,04$ ), поражение внутригрудных лимфатических узлов ОР 2,54 (95% ДИ: 1,42–4,53,  $P = 0,002$ ) и повышение онкомаркера РЭА более 5 нг/мл ОР 2,44 (95% ДИ: 1,61–3,71,  $P = 0,0001$ ) [214]. Не менее интересной является работа Renaud и соавт., в которой анализировались результаты хирургического удаления метастазов колоректального рака в лёгких у 320 пациентов, получавших лечение в период с 1992 по 2011 годы. Медиана периода наблюдения за пациентами составила 33 месяца, авторы не указывают показатель общей выживаемости для всей группы пациентов, однако выделяют достоверные прогностические факторы, влиявшие на неё. Так, на основании многофакторного анализа, общая выживаемость зависела от: поражения внутригрудных лимфатических узлов (при их отсутствии ОР 0,573 (95% ДИ: 0,329–1,  $P = 0,05$ ) и отсутствия метастазов в печени ОР 0,387 (95% ДИ: 0,218–0,686,  $P = 0,001$ ).

Аналогичные результаты были получены в работе Okumura и соавт. Из факторов, влиявших на длительность периода выживаемости без прогрессирования, авторы выявили: период до прогрессирования (менее двух лет против более двух лет ОР 1,68 (95% ДИ: 1,38–2,04,  $P < 0,001$ )), наличие опухолевых очагов вне грудной клетки ОР 1,25 (95% ДИ: 1,02–1,54,  $P = 0,04$ ), повышенный уровень онкомаркёра РЭА перед операцией на грудной клетке ОР 1,61 (95% ДИ: 1,34–1,95,  $P < 0,001$ ) и количество определённых при клиническом обследовании метастазов более трёх ОР 1,59 (95% ДИ: 1,21–2,10,  $P < 0,01$ ) [211]. В нашем исследовании РЭА также достоверно влиял на отдалённые результаты лечения при однофакторном анализе и только на показатель ВБП при многофакторном анализе. Al-Ameri и соавт. не исследовали влияние различных факторов на показатели выживаемости без прогрессирования, равно как не указали значение данной величины для всей группы пациентов [209], в исследовании Cho и соавт., опубликованном в 2014 году, 5-летняя выживаемость

без прогрессирования достигла 67,2% у больных раком ободочной кишки и 60,1% у больных раком прямой кишки ( $P=0,004$ ). При проведении многофакторного анализа были выделены следующие независимые прогностические признаки: локализация первичной опухоли в прямой кишке ОР 1,39 (95% ДИ: 1,07–1,83,  $P = 0,015$ ) и множественные (более 3) метастазы в лёгких ОР 1,41 (95% ДИ: 1,04–1,89,  $P=0,027$ ) [210]. В работе Cho и соавт., вышедшей на страницы периодического издания в 2015 году, 5-летняя безрецидивная выживаемость достигла 34,8%, на неё достоверно оказывали влияние такие факторы, как период до прогрессирования менее 36 месяцев ОР 1,51 (95% ДИ: 1,14–2,04,  $P = 0,004$ ), количество метастатических очагов в лёгких (более 4 против солитарных ОР 2,17 (95% ДИ: 1,29–3,52,  $P = 0,004$ ) и 2-3 очага против солитарных ОР 1,51 (95% ДИ: 1,10–2,05,  $P < 0,012$ )) [212]. Аналогично Al-Ameri и соавт., в работах Meimarakis и соавт., Zamprino и соавт. и Renaud и соавт., к сожалению, не оценивались выживаемость без прогрессирования и влияние на неё различных факторов.

Проведя сопоставление результатов нашей работы с данными наиболее поздних публикаций, можно сделать заключение, что наиболее часто отмечаемым негативным фактором прогноза выживаемости является раннее прогрессирование после удаления первичной опухоли, что также подтверждают данные мета-анализов [113, 215].

Таким образом, на основании проведённого анализа, можно говорить о том, что хирургическое удаление метастазов КРР в лёгких позволяет более чем 50% пациентов пережить 5-летний срок. Раннее прогрессирование после первичного лечения, степень повышения онкомаркера РЭА и степень лечебного патоморфоза после проведённого ранее лечения — наиболее значимые факторы прогноза у больных метастазами колоректального рака в лёгких. У пациентов с ранним прогрессированием колоректального рака (до 24 месяцев после радикального лечения) и повышением уровня опухолевого маркера РЭА более 5 норм, вероятно, приоритетно решение вопроса о начале системного лечения до хирургического удаления метастатических очагов.

## ГЛАВА 6. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВНУТРИГРУДНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ РАКА ПОЧКИ

### 6.1 Вступление

Лёгкие — наиболее частая локализация метастазов рака почки [217]. До 30% больных раком почки исходно имеют диссеминированные формы заболевания, у 40% метастазы развиваются после радикального хирургического лечения [217]. Наиболее высок риск прогрессирования в течение первых 5 лет после лечения, у 93% больных метастазирование реализуется именно в этот срок [218]. Тем не менее, описаны случаи развития метастазов рака почки в лёгких и через 37 лет после радикальной нефрэктомии [220].

Появление новых групп таргетных препаратов, таких как ингибиторы VEGF и mTOR, произвело настоящую революцию в лечении метастатического рака почек в XXI веке, однако полные клинические ответы на лекарственное лечение и долгосрочная выживаемость отмечаются казуистически редко [220]. Несмотря на то, что данные об эффективности хирургического лечения метастазов рака почки в лёгких получены только из ретроспективных исследований, данный метод прочно вошёл в клиническую практику и рассматривается специалистами как единственный, позволяющий рассчитывать на долгосрочную выживаемость у данной когорты пациентов. По данным метаанализа 2019 года, опубликованы результаты только 56 ретроспективных, преимущественно несравнительных исследований, посвящённых изучению результатов резекции метастазов рака почки в лёгких [221]. Хирургическое лечение, при его технической выполнимости, является основным для пациентов с внутригрудными метастазами рака почки [222]. Резекция метастазов является наиболее значимым прогностическим фактором для больных метастатическим раком почки [223, 224]. Недостаточное количество и низкая степень доказательности накопленных данных делают дальнейшие разработки и накопление собственного опыта, с учётом особенностей конкретной системы здравоохранения, высоко актуальным.

В нашем исследовании охвачен длительный исторический период лечения пациентов по поводу метастатического рака почки. За это время значительно изменились подходы к лекарственному лечению, появились и вошли в широкую практику таргетные препараты. Однако большинству пациентов в исследуемой группе проводилось либо только хирургическое лечение, либо терапия интерфероном. С одной стороны, это ограничивает воспроизводимость наших результатов в современных условиях, с другой – позволяет объективно оценить вклад именно хирургического этапа лечения. Первичная опухоль была ранее удалена у всех пациентов. Решение об удалении очагов в лёгких принималось на врачебном консилиуме, для всех резектабельных очагов хирургическое лечение рассматривали как основное. В зависимости от распространённости метастазов в лёгких, решали вопрос о проведении на первом этапе лекарственной терапии. После удаления метастазов в лёгких в объёме R0 адъювантную терапию не проводили.

## **6.2 Общая характеристика исследуемой группы больных с внутригрудными метастазами рака почки**

В исследование было включено 100 пациентов с метастазами рака почки в лёгких. Медиана возраста постановки диагноза составила 54,5 года (от 30 до 77 лет). Пациенты получали лечение в период с 1992 по 2014 годы. Гистологически все опухоли были представлены светлоклеточным раком почки. Общая характеристика исследуемой группы представлена в таблице 67.

Как следует из таблицы 67, лекарственное лечение до удаления метастазов в лёгких проводили только половине пациентов, ещё у 31% пациентов лекарственное лечение было ограничено использованием интерферона, что не является оптимальным с точки зрения современных клинических рекомендаций. Шесть (6%) пациентов получали несколько линий различного лечения, которое не подлежало стандартизации. Таким образом, удаление метастазов в лёгких можно расценивать как основной метод лечения диссеминированного рака почки у большинства пациентов в нашей группе. У подавляющего большинства

пациентов (82%) на момент постановки диагноза уже была III-IV стадия заболевания. У 24 (24%) исходно определялись метастазы в лёгких. Медиана времени до выявления метастазов в лёгких у остальных пациентов составила 44 месяца (от 3 до 158 месяцев).

**Таблица 67** — Общая характеристика исследуемой группы больных раком почки

Характеристика	Число больных	%
Год лечения		
До 2005 г.	37	37
После 2005 г.	63	63
Стадия (на момент постановки диагноза)		
I	3	3
II	25	25
III	42	42
IV	30	30
Время до развития метастазов в лёгких		
До 12 месяцев	43	43
Более 12 месяцев	57	57
Предшествующее лекарственное лечение		
Нет	50	50
1 линия - интерферон	31	38
1 линия – сунитиниб/сорафениб/пазопаниб	13	13
Более 1 линии терапии	6	6

Одной из отличительной особенности метастазирования рака почки в легкие является центральное, эндобронхиальное расположение метастазов, не редко сопровождающееся кровохарканьем, одышкой, ателектазом. В нашем исследовании в 10% случаев мы выявили метастазы в сегментарных, долевых и главных бронхах. С учетом этого мы рекомендуем пациентам с метастазами рака



почки в легкие выполнять бронхоскопию, что позволит в случае наличия поражения верифицировать заболевание или гарантировано исключить центральную локализацию метастаза».

Поражение лимфоузлов корня лёгкого и средостения редко отмечалось в исследуемой группе, ни у одного пациента не было отмечено поражения плевры или плеврального выпота (Таблица 69).

**Таблица 69** — Характеристика метастатических очагов рака почки в лёгких

Характеристика	Число больных	%
<i>Сторона поражения</i>		
Одностороннее поражение лёгких	73	73
Двухстороннее поражение лёгких	23	23
Поражение только лимфоузлов средостения	3	3
Поражение только лимфоузлов корня легкого	1	1
<i>Расположение в легком</i>		
Субплевральное	43	43
В толще паренхимы	31	31
Субплеврально и в толще паренхимы	22	22
Врастание в прикорневые структуры	4	4
<i>Количество метастазов</i>		
Одиночные	63	63
Единичные (до 3)	28	28
Множественные	5	5
Поражены только лимфоузлы	4	4
<i>Размер метастазов</i>		
0-1 см	5	5
1-3 см	64	64
3-5 см	26	26
>5 см	5	5

Учитывая ретроспективный характер работы, можно судить, что у пациентов с такой распространённостью опухолевого процесса не рассматривалось хирургическое лечение метастазов рака почки в лёгких.

Показанием для удаления метастазов чаще всего служило одностороннее поражение лёгких, у 4 пациентов были поражены только лимфатические узлы корня лёгкого или средостения. Наиболее характерно было субплевральное расположение очагов, у 22% — помимо субплевральных отмечались очаги и в паренхиме лёгких. На момент выявления у 91% пациентов было 3 и менее очагов в лёгких. У подавляющего большинства пациентов размеры очагов не превышали 3 см.

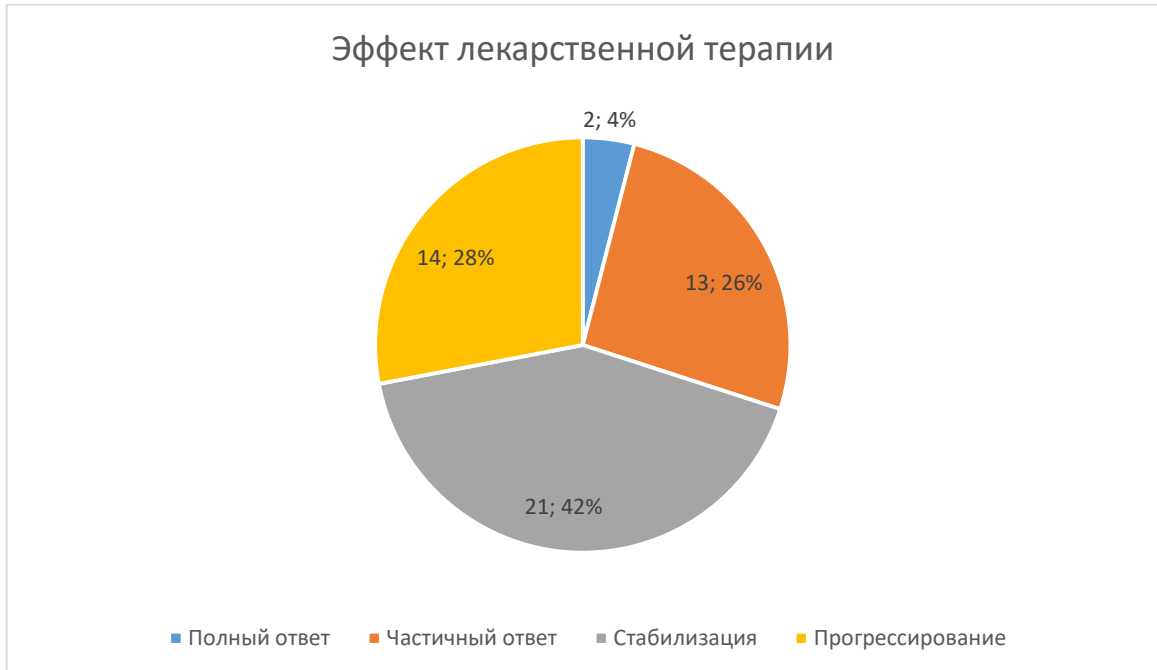
Была проанализирована дополнительная диагностическая ценность КТ и СКТ в диагностике метастазов рака почки в лёгких.

Выполнение КТ после рентгенографии органов грудной клетки позволило получить дополнительные диагностические данные у 25% пациентов: у всех 25 пациентов были выявлены дополнительные метастатические очаги.

Выполнение СКТ после КТ грудной клетки позволило получить дополнительную диагностическую информацию ещё у 24% пациентов: также во всех случаях выявлены дополнительные метастатические очаги.

Половине пациентов до удаления метастазов в лёгких проводилось специфическое лекарственное лечение. При этом 44 (44%) пациентам проводилась только одна линия лекарственной терапии, 6 (6%) — потребовалось три линии терапии. На момент решения вопроса о резекции метастазов в лёгких ответ на лечение расценивался как полный у 2 (2%) пациентов (оба пациента получали 1 линию таргетной терапии), частичный ответ — у 13 (13%) пациентов (все пациенты получали 1 линию терапии, 8 пациентов – таргетную терапию, 5 пациентов – терапию интерфероном), стабилизация — у 21 (21%) пациента (5 пациентов получали таргетную терапию, 12 – терапию интерфероном, 4 – получили 3 линии терапии различными препаратами), прогрессирование — у 14 (14%) пациентов (1 пациент получали таргетную терапию, 11 – терапию интерфероном, 2 – получили 3 линии терапии различными препаратами) (Рисунок

85). Оценка эффекта предшествующего лекарственного лечения не входила в цели нашего исследования, однако обращает на себя внимание, что пациенты в исследуемой группе чаще отвечали на таргетную терапию. Пациентам с полным ответом резекция лёгких выполнялась с диагностической целью, для подтверждения полного ответа. В обоих случаях — торакоскопически.



**Рисунок 85** — Эффект лекарственной терапии на момент операции

Перед проведением операции ни в одном случае не потребовалось выполнение трансторакальной пункции. Диагноз всегда устанавливали на основании рентгенологической картины и данных анамнеза.

Мы также разделили исследуемую группу в соответствии с прогностической шкалой Munich и использовали эти показатели в дальнейшем при проведении многофакторного анализа [58] (Таблица 70).

**Таблица 70** — Распределение пациентов исследуемой группы в соответствии с прогностической шкалой Munich

Уровень по шкале Munich	Число больных	%
I (R0, нет факторов риска)	44	44
II (R0, $\geq 1$ фактора риска)	48	48
III (R1-2)	8	8

Как следует из таблицы 70, большинство пациентов были отнесены к I или II группе по шкале Munich.

### 6.3 Хирургическое лечение метастазов рака почки в лёгких и лимфатических узлах грудной полости

Показанием к операции в подавляющем большинстве случаев (у 91 (91%) пациента) было то, что очаги в лёгких оставались единственным проявлением заболевания. Двум (2%) пациентам резекцию метастазов рака почки выполнили на фоне прогрессирования опухолевого процесса, в связи с тем, что были исчерпаны ресурсы лекарственного лечения. У 2 (2%) пациентов очаги в лёгких были симптомными, вызывали кровохаркание, отмечался распад опухоли, из-за чего потребовалось их удаление с симптоматической целью. Двум пациентам удаление было произведено с диагностической целью, для подтверждения полного ответа на лечение.

У 3 (3%) пациентов проводилась только медиастинальная лимфодиссекция в связи с метастатическим поражением данной группы лимфатических узлов, у 1 (1%) пациента — только лимфодиссекция в области корня лёгкого.

Операции преимущественно выполняли из торакотомного доступа. Только у 1 пациента была выполнена трансдиафрагмальная резекция лёгкого одновременно с нефрэктомией. У 15 (15%) пациентов была выполнена лимфодиссекция, у 4 (4%) — без резекции лёгкого, поражённые лимфоузлы были единственным проявлением заболевания. Во всех случаях после лимфодиссекции удалось добиться выполнения операции в объёме R0.

Общая характеристика выполненных операций представлена в таблице 71.

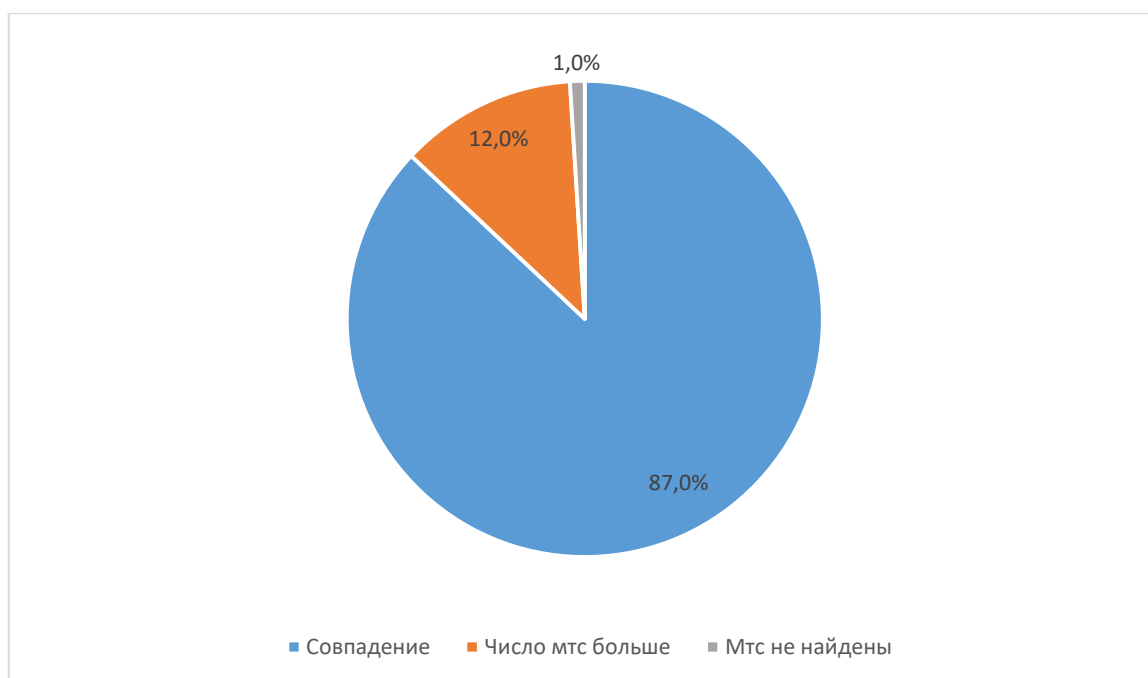
**Таблица 71** — Характеристика выполненных операций у больных раком почки

Характеристика	Число больных	%
Вид операции		
Односторонняя	93	93
Двухсторонняя одномоментная	1	1

Продолжение таблицы 71

Двухсторонняя последовательная	6	6
Хирургический доступ		
Торакотомия	63	63
Видеоторакоскопия	36	36
Трансдиафрагмальная резекция	1	1
Лимфодиссекция		
Корня легкого	6	6
Средостения	9	9

Несмотря на то, что всем пациентам до выполнения операции было проведено подробное обследование, интраоперационные находки не всегда совпадали с диагностическими данными (Рисунок 86).

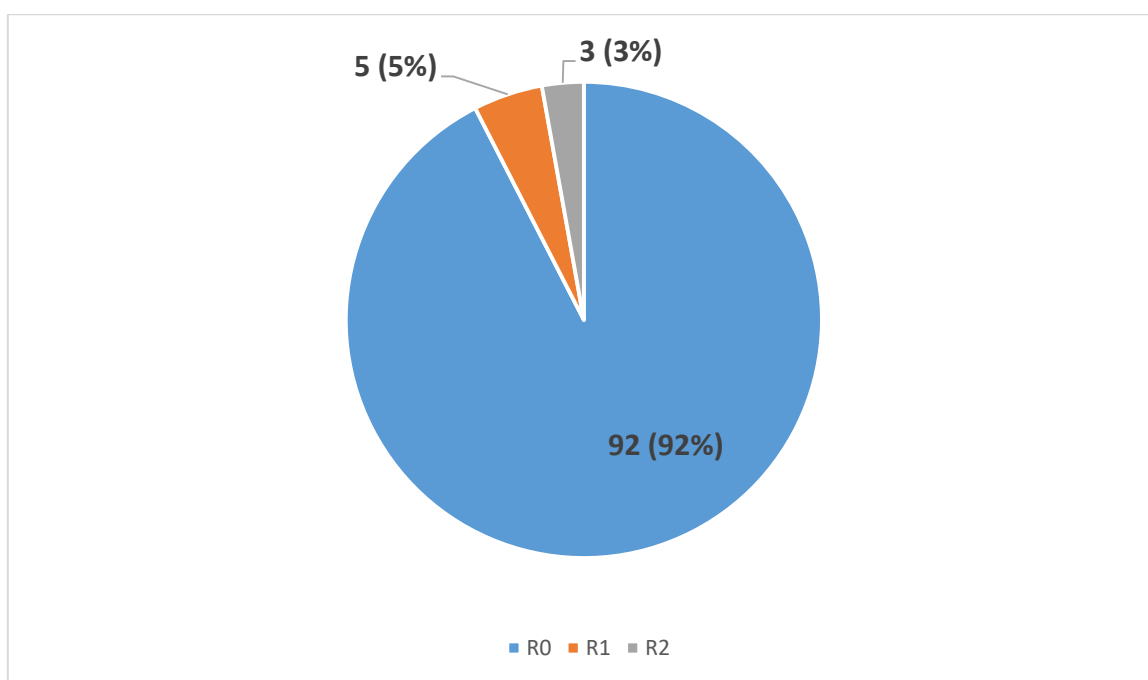


**Рисунок 86** — Сопоставление диагностических данных с интраоперационной картиной

Как видно на рисунке 86, в подавляющем большинстве случаев данные МСКТ совпадали с данными интраоперационной ревизии. У 1 пациента операция ограничена диагностической торакоскопией, т.к. не удалось выявить метастатических очагов. У 12 пациентов распространённость заболевания

оказалась большей, чем диагностирована по данным КТ. Были выявлены дополнительные метастатические очаги и более значительный размер описанных метастазов. Несмотря на это, 10 из этих пациентов удалось выполнить операцию в объёме R0. У 1 пациента была выполнена R1 резекция. И только у 1 пациента расхождения с диагностическими данными были настолько значительными, что операция была ограничена тотальной биопсией одного из метастатических очагов для гистологического исследования.

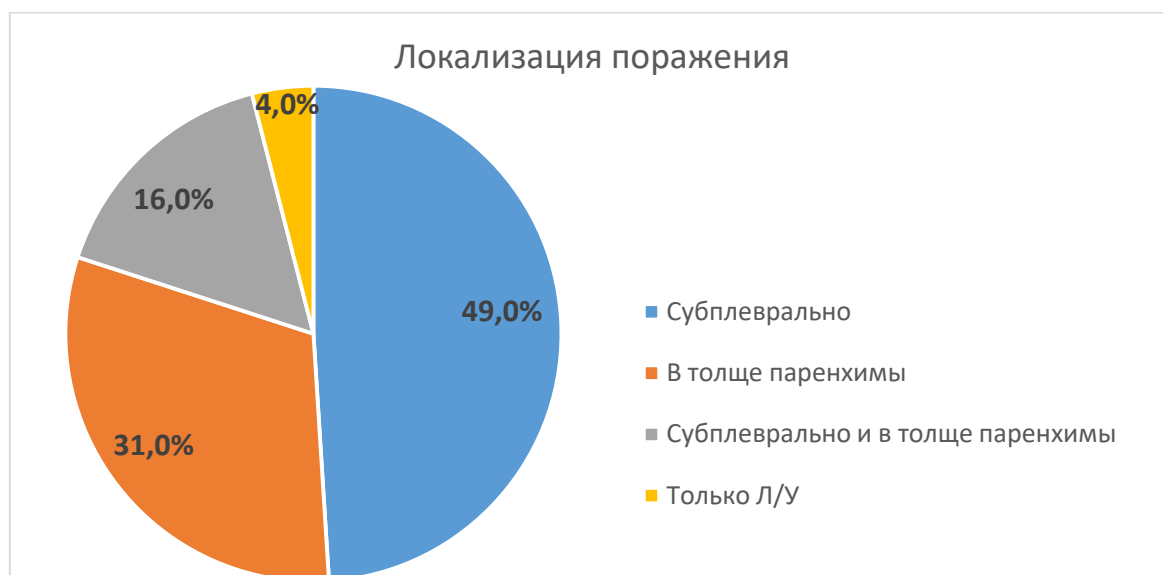
Всего у 92 (92%) пациентов операции были выполнены в объёме R0 (Рисунок 87).



**Рисунок 87** — Радикализм операций у больных раком почки

У 2 пациентов, которым не удалось выполнить резекцию метастатических очагов, операция выполнялась на фоне прогрессирования заболевания, у 1 из них при ревизии были обнаружены дополнительные множественные метастатические очаги.

На рисунке 88 представлено распределение исследуемой группы по локализации метастатических очагов лёгких.



**Рисунок 88** — Локализация метастатического поражения лёгких у больных раком почки

У половины (49%) пациентов метастазы рака почки локализовались только субплеврально. Был проанализирован выбор хирургического доступа в зависимости от локализации и распространения метастатических очагов (таблица 72). Не учитывался 1 пациент, которому было выполнено трансдиафрагмальное удаление метастатического очага.

**Таблица 72** — Выбор хирургического доступа у больных с метастазами рака почки в лёгких в зависимости от локализации очагов

Локализация метастазов/хирургический доступ	Торакотомия	Видео-торакоскопия	Всего
Только внутригрудные лимфоузлы	4 (4%)	0	4 (4%)
Субплевральное	21 (21%)	27 (27%)	48 (48%)
В толще паренхимы	24 (24%)	7 (7%)	31 (31%)
Субплевральное и в толще паренхимы	14 (14%)	2 (2%)	16 (16%)
Всего	63 (63%)	36 (36%)	99 (99%)

Видеоторакоскопический доступ наиболее часто выбирался для субплеврально расположенных метастатических очагов. Лимфодиссекция выполнялась только из торакотомного доступа. Для метастатических очагов,

располагающихся в толще паренхимы лёгкого, использовался только торакотомный доступ.

Также был проанализирован объём выполненных операций в зависимости от локализации метастазов (за исключением 4 пациентов с поражением только внутригрудных лимфатических узлов) (Таблица 73).

**Таблица 73** — Объём операций на лёгких в зависимости от локализации внутригрудных метастазов рака почки

Локализация метастазов	Объём операции			
	атипичная резекция	лоб-эктомия	билоб-эктомия	пневмон-эктомия
Субплевральные	44 (62,9%)	6 (26,1%)	0	0
В толще паренхимы	20 (28,6%)	10 (43,5%)	1 (100%)	0
Субплевральные и в толще паренхимы	6 (8,6%)	7 (30,4%)	0	2 (100%)
Всего	70 (100%)	23 (100%)	1 (100%)	2 (100%)

Как следует из таблицы 73, наиболее часто объём операции на лёгких возможно было ограничить атипичной резекцией, наиболее часто такой объём выполнялся при субплевральном расположении метастатических очагов. Однако даже при расположении метастазов в толще паренхимы лёгкого в большинстве случаев удавалось ограничить объём операции атипичной резекцией.

Пневмонэктомии были выполнены только у 2 пациентов, в обоих случаях оперативные вмешательства были выполнены в экстренном порядке на фоне кровотечения.

#### **6.4 Интраоперационные осложнения и послеоперационный период у больных с внутригрудными метастазами рака почки**

У 8 (8%) пациентов во время видеоторакоскопической операции потребовалась конверсия: в 4 (4%) случаях из-за спаечного процесса, в 4 (4%) — из-за невозможности идентификации метастатических очагов при торакоскопии. Интраоперационных осложнений и послеоперационной летальности не было.



Послеоперационные осложнения отмечены у 4 (4%) пациентов. Во всех случаях 2-й степени по Clavien Dindo — пневмония у 3 пациентов и тромбофлебит у 1 пациента.

У всех пациентов с осложнениями операция была выполнена из торакотомного доступа. Учитывая низкую частоту осложнений, анализ факторов риска не проводился.

Также была проанализирована продолжительность использования наркотических анальгетиков и длительность пребывания в стационаре после операции в зависимости от хирургического доступа (Таблица 74).

**Таблица 74** — Послеоперационный период у больных раком почки в зависимости от хирургического доступа

Характеристика	Торакотомия	Видеоторакоскопия	P
Медиана длительности использования наркотических анальгетиков, сут., (min-max)	2 (2-5)	1 (1-3)	<0,001
Медиана послеоперационного койко-дня, сут., (min-max)	7 (5-10)	4 (3-8)	<0,001

В исследовании после торакоскопических операций статистически достоверно был меньше койко-день и потребность в наркотических анальгетиках.

Частота лечебного патоморфоза метастазов рака почки у 50 пациентов, которым до резекции проводилось химиотерапевтическое лечение, представлена в таблице 75.

**Таблица 75** — Лечебный патоморфоз метастазов рака почки в легких

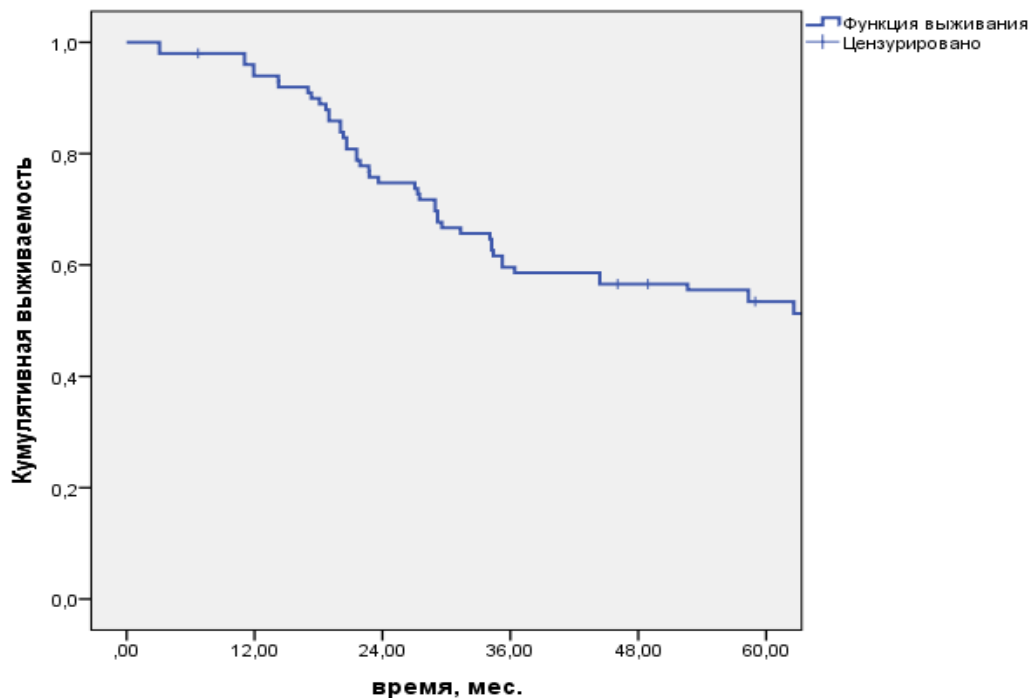
Степень лечебного патоморфоза	Число больных	%
Нет патоморфоза	30	60
Слабый (более 50% жизнеспособных клеток опухоли)	2	4
Умеренный (20-50% жизнеспособных клеток опухоли)	9	18
Выраженный (менее 20% жизнеспособных клеток опухоли)	9	18

Полного морфологического ответа на лечение не отмечено ни в одном случае. У 60% пациентов не отмечено никаких признаков ответа опухоли на лекарственное лечение.

### 6.5 Отдалённые результаты лечения больных с внутригрудными метастазами рака почки

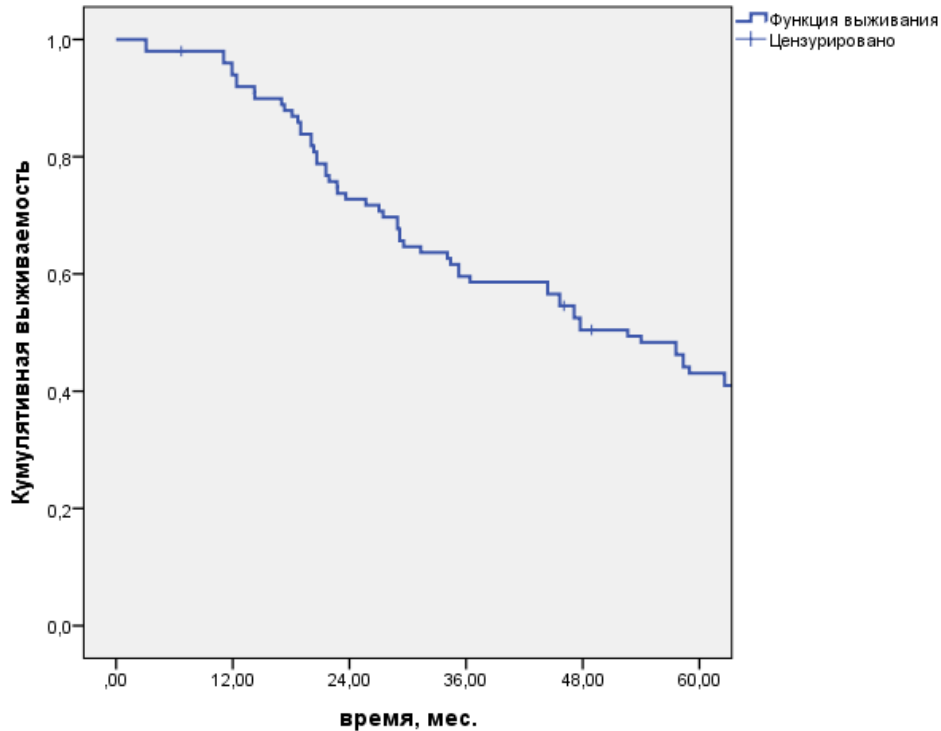
Медиана наблюдения в исследуемой группе составила 60,8 месяцев (от 3,1 мес. до 200,1 мес.). Двое (2%) пациентов выбыли из-под наблюдения в срок до 1 года после операции.

Общая 5-летняя выживаемость в исследуемой группе составила 53,4% (Рисунок 89).



**Рисунок 89** — Общая выживаемость пациентов, которым были выполнены резекции метастазов рака почки в легких

Пятилетняя выживаемость без прогрессирования в исследуемой группе составила 43,1% (Рисунок 90).



**Рисунок 90** — Выживаемость без прогрессирования пациентов, которым были выполнены резекции метастазов рака почки в легких

Незначительная разница с общей выживаемостью объясняется тем, что в исследуемой группе большая медиана наблюдения, большинство пациентов с прогрессированием погибли за данный период.

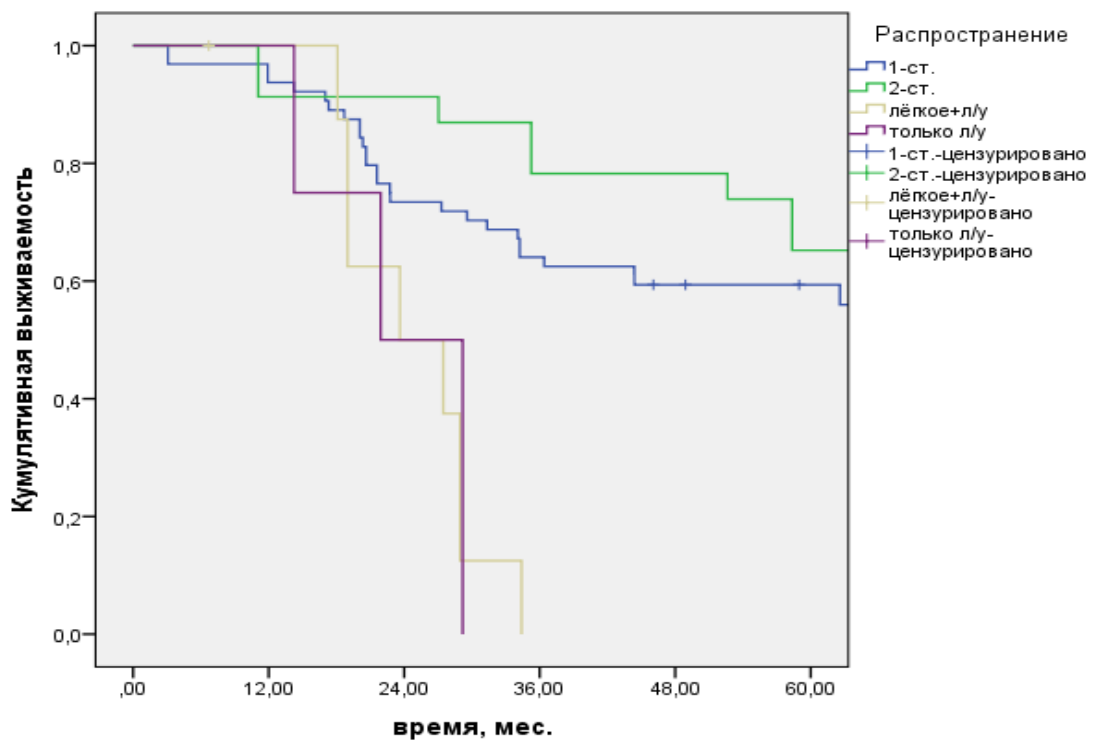
Мы проанализировали клинически значимые факторы, связанные с распространённостью опухолевого процесса в лёгких, которые могли повлиять на отдалённые результаты лечения.

Наиболее значимым было наличие поражения медиастинальных лимфатических узлов. Ни один из пациентов с таким распространением заболевания не пережил 3-летний рубеж наблюдения. При этом общая выживаемость пациентов с унилатеральным и билатеральным поражением лёгких без поражения медиастинальных лимфатических узлов достоверно не различалась ( $p=0,449$ ) (Таблица 76).

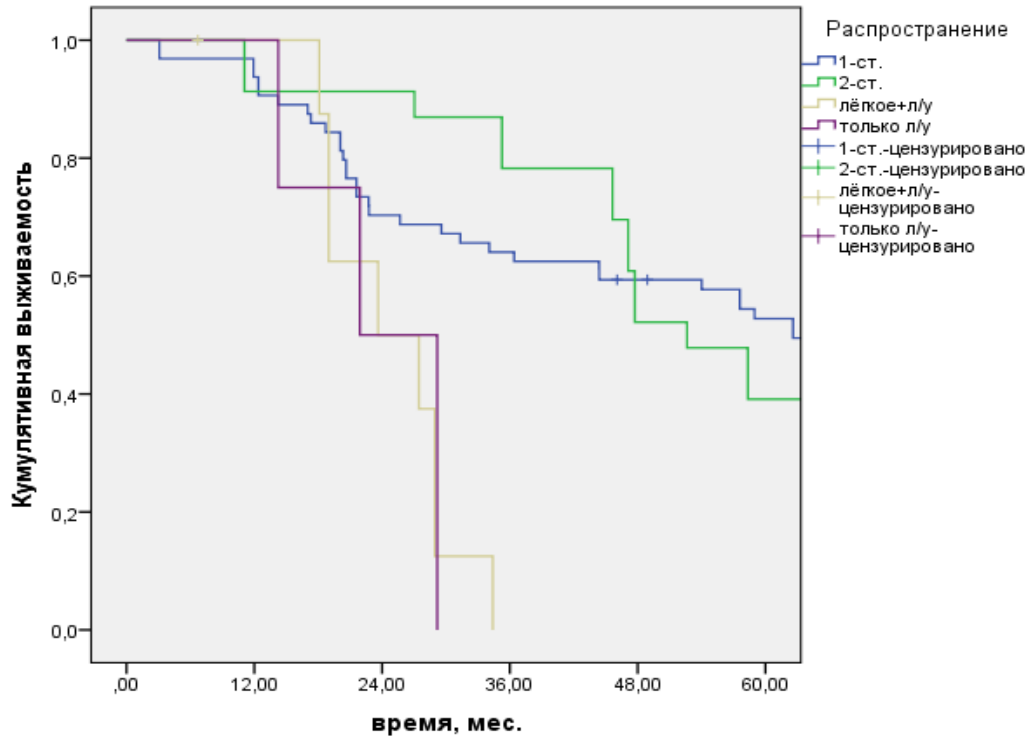
**Таблица 76** — Выживаемость в зависимости от распространённости поражения лёгких

Распространённость поражения	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Только медиастинальные лимфоузлы	0	0
Унилатеральное поражение лёгких	59,4	52,8
Унилатеральное поражение лёгких и медиастинальных лимфоузлов	0	0
Билатеральное поражение лёгких	65,2	39,1
p	<0,0001	<0,0001
ОР	1,57	1,657
95% ДИ	1,151-2,14	1,235-2,222

Как общая выживаемость, так и выживаемость без прогрессирования в значительной мере зависели от распространённости заболевания (Рисунки 91, 92).



**Рисунок 91** — Общая выживаемость больных раком почки в зависимости от распространённости опухолевого поражения в лёгких



**Рисунок 92** — Выживаемость без прогрессирования больных раком почки в зависимости от распространённости опухолевого поражения в лёгких

Аналогичные данные были получены в отношении выживаемости без прогрессирования. Наихудшие показатели были получены у пациентов с поражением медиастинальных лимфатических узлов. Выживаемость без прогрессирования достоверно не различалась у пациентов с унилатеральным и билатеральным поражением лёгких ( $p=0,672$ ). Учитывая, что достоверные различия отмечались только между группами с наличием и отсутствием поражения медиастинальных лимфатических узлов, в дальнейшем в многофакторный анализ был включён не критерий распространения опухолевого процесса, а критерий выполнения медиастинальной лимфодиссекции (т.к. у всех пациентов с поражением лимфоузлов в исследуемой группе выполняли лимфодиссекцию).

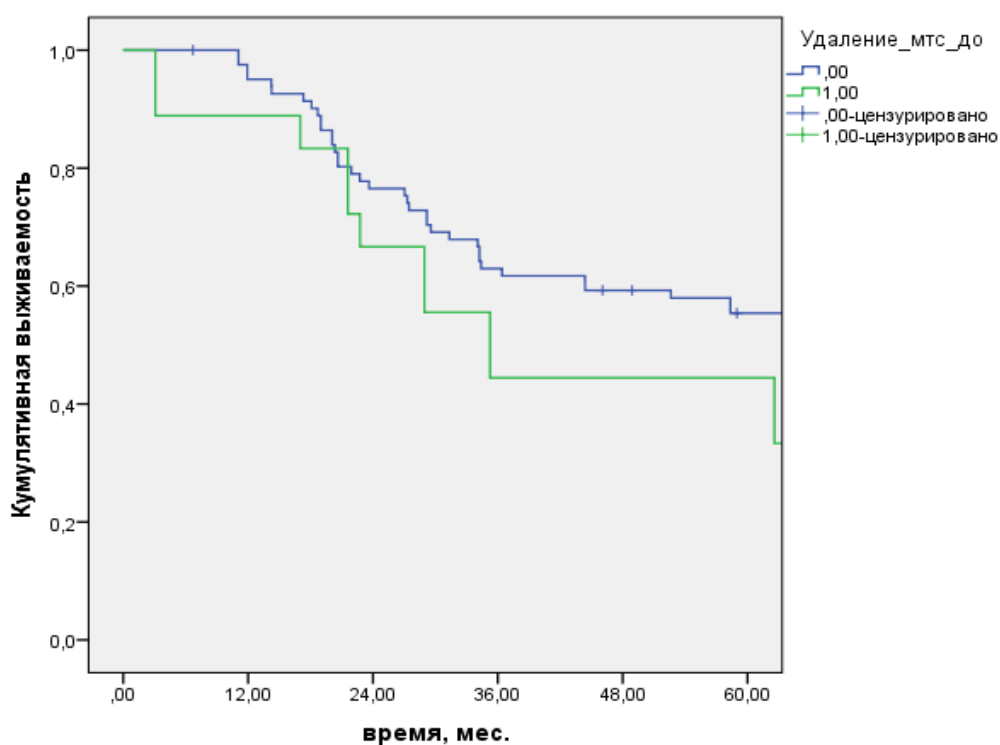
Также оценено влияние предшествующего удаления метастазов на ОВ и БПВ (Таблица 77).

Выживаемость пациентов, которым ранее выполнялось хирургическое лечение по поводу метастатического заболевания, была достоверно ниже.

Графически выживаемость пациентов после предшествующего удаления метастазов представлена на рисунках 93 и 94.

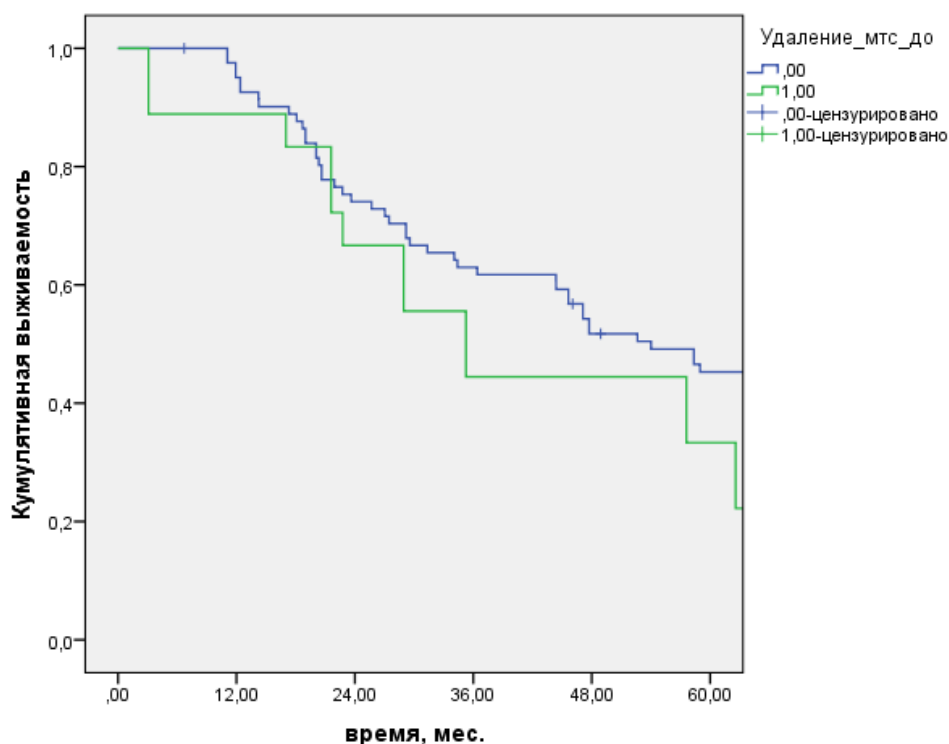
**Таблица 77** — Выживаемость больных с метастазами рака почки в лёгких в зависимости от предшествующего удаления других метастатических очагов

Предшествующее удаление метастазов	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Нет	55,4	45,3
Есть	44,4	38,3
p	0,005	0,036
ОР	2,272	1,821
95% ДИ	1,264-4,084	1,030-3,22



**Рисунок 93** — Общая выживаемость больных раком почки в зависимости от удаления метастазов в анамнезе

Различия в ОВ были статистически достоверны ( $p=0,005$ ).



**Рисунок 94** — Выживаемость без прогрессирования больных раком почки в зависимости от удаления метастазов в анамнезе

Различия в ВБП также были статистически достоверны ( $p=0,036$ ).

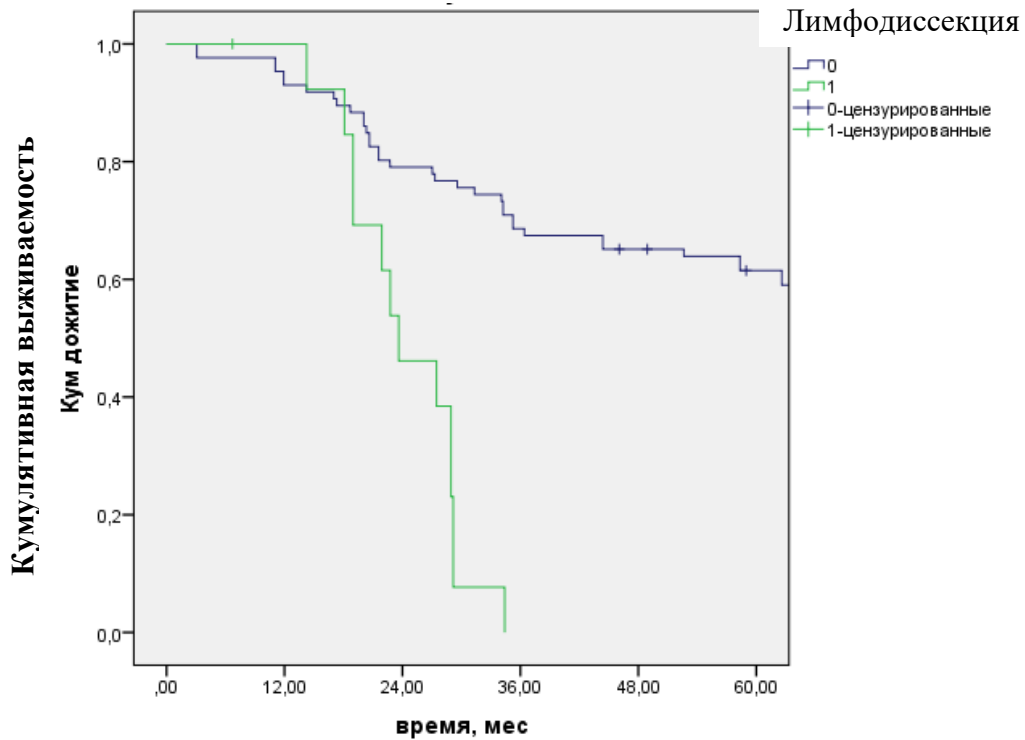
Выполнение лимфодиссекции не привело к достоверному изменению отдалённых результатов лечения (Таблица 78).

**Таблица 78** — Выживаемость в зависимости от удаления поражённых внутригрудных лимфатических узлов у пациентов с метастазами рака почки

Поражение медиастинальных лимфоузлов	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Есть	0	0
Нет	61,5%	49,6%
p	0,001	0,001
OR	5,3	4,7
95% ДИ	2,6-10,7	2,4-9,4

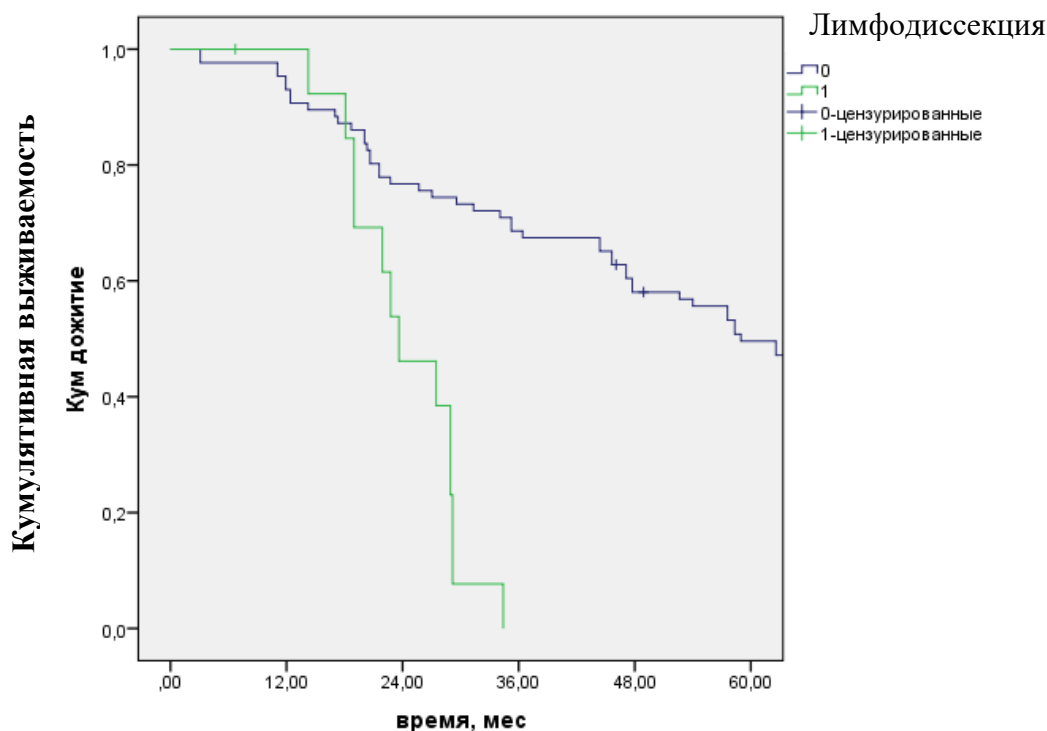
Следует учитывать, что лимфодиссекция выполнялась только у пациентов с метастатическим поражением внутригрудных лимфатических узлов. Ни один из

пациентов после лимфодиссекции не пережил 3-летний срок. Это говорит о высокой прогностической значимости поражения внутригрудных лимфатических узлов, а также о необходимости строгой селекции пациентов для подобных вмешательств. Отсутствие долгосрочной выживаемости ставит под сомнение целесообразность хирургического лечения больных раком почки с поражением внутригрудных лимфатических узлов (Рисунки 95 и 96).



**Рисунок 95** — Общая выживаемость больных раком почки в зависимости от поражения медиастинальных лимфатических узлов





**Рисунок 96** — Выживаемость без прогрессирования больных раком почки в зависимости от поражения медиастинальных лимфатических узлов

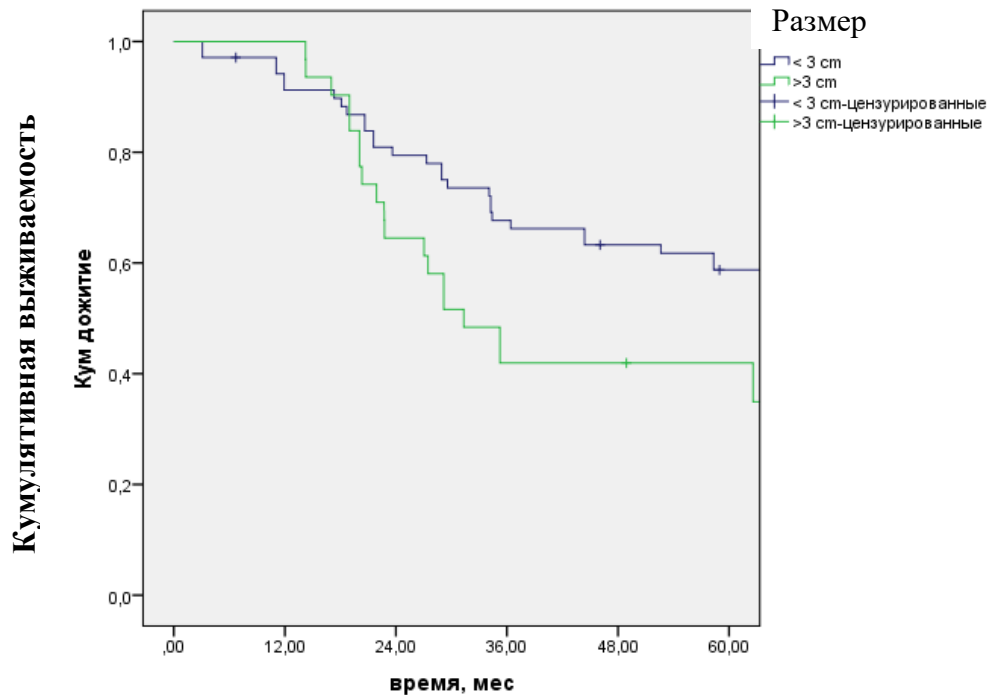
Размер метастатических очагов — один из наиболее часто оцениваемых параметров при определении показаний к хирургическому лечению. Влияние этого параметра на выживаемость также было проанализировано в нашей работе (Таблица 79).

**Таблица 79** — Выживаемость больных раком почки в зависимости от максимального размера метастатических очагов

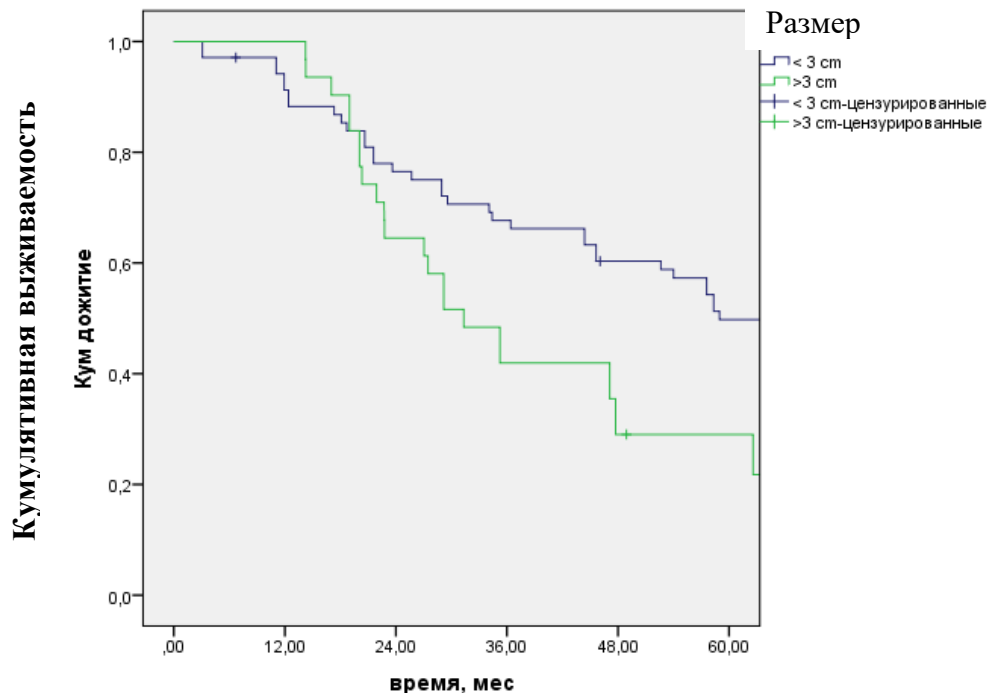
Максимальный размер очагов	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Менее 3 см	58,7	49,8
Более 3 см	41,9	29
p	0,734	0,204
OR	1,096	1,376
95% ДИ	0,647-1,855	0,841-2,251

Пациенты были разделены на группы с размерами очагов до 3 см и более 3 см, так как именно такое деление позволяло сформировать репрезентативные группы и служило критерием при выборе объема операции. Выраженная

тенденция к более высокой выживаемости у пациентов с размерами очагов до 3 см не достигла статистической достоверности. Графически влияние размеров метастатических очагов на выживаемость представлено на рисунках 97 и 98.



**Рисунок 97** — Общая выживаемость больных раком почки в зависимости от максимального размера метастатических очагов



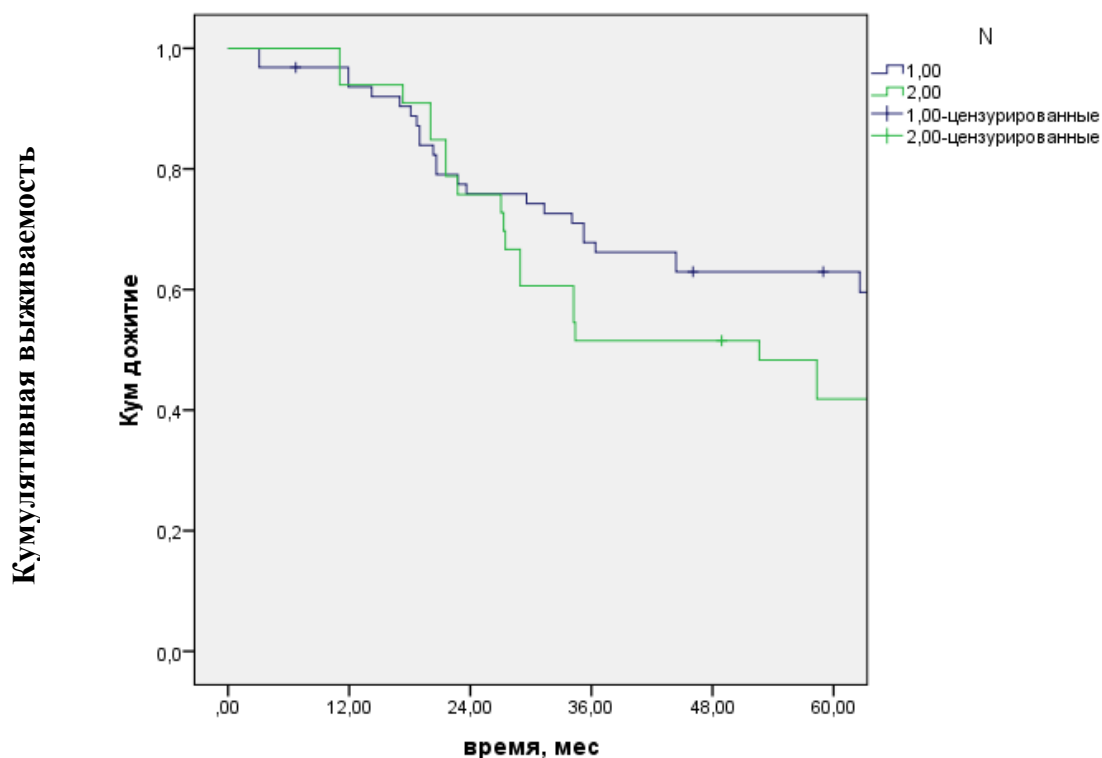
**Рисунок 98** — Выживаемость без прогрессирования больных раком почки в зависимости от максимального размера метастатических очагов

Другим часто оцениваемым параметром является наличие солитарного или множественных метастазов в лёгких. Результаты данного анализа представлены в таблице 80.

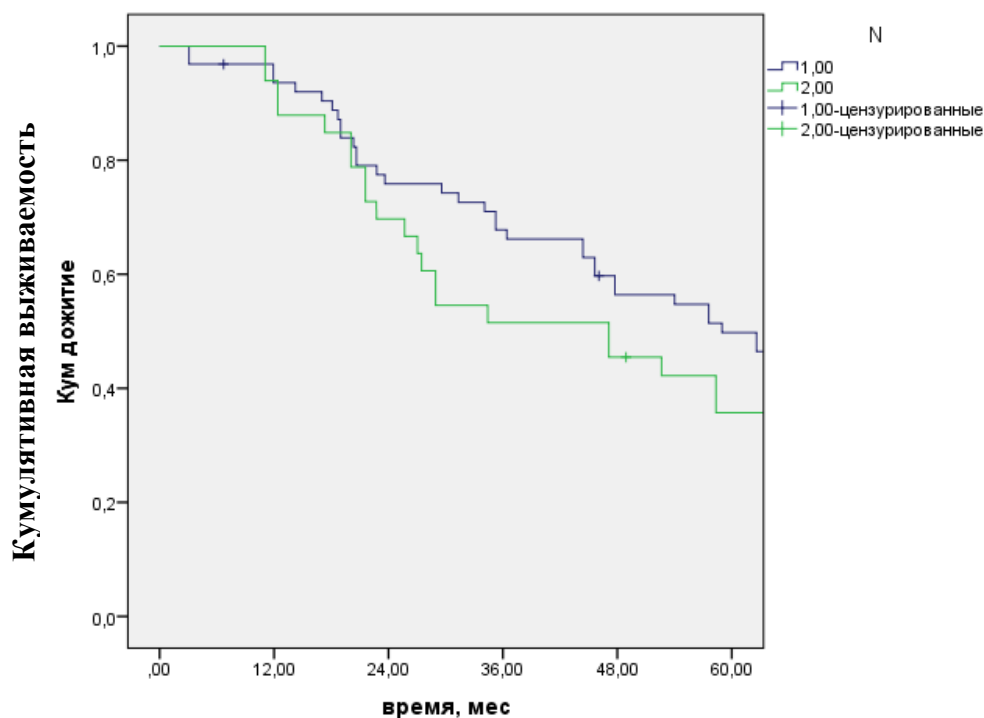
**Таблица 80** — Выживаемость больных раком почки в зависимости от количества метастатических очагов в грудной полости

Количество метастазов в лёгких	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Один	62,9	49,8
Больше 1	41,9	38,7
p	0,713	0,525
OR	1,102	1,172
95% ДИ	0,657-1,848	0,718-1,912

У большинства пациентов в исследуемой группе были солитарные метастазы рака почки в лёгких. Однако количество метастазов не влияло на отдалённые результаты лечения (Рисунки 99 и 100).



**Рисунок 99** — Общая выживаемость больных раком почки в зависимости от количества метастазов в лёгких



**Рисунок 100** — Выживаемость без прогрессирования больных раком почки в зависимости от количества метастазов в лёгких

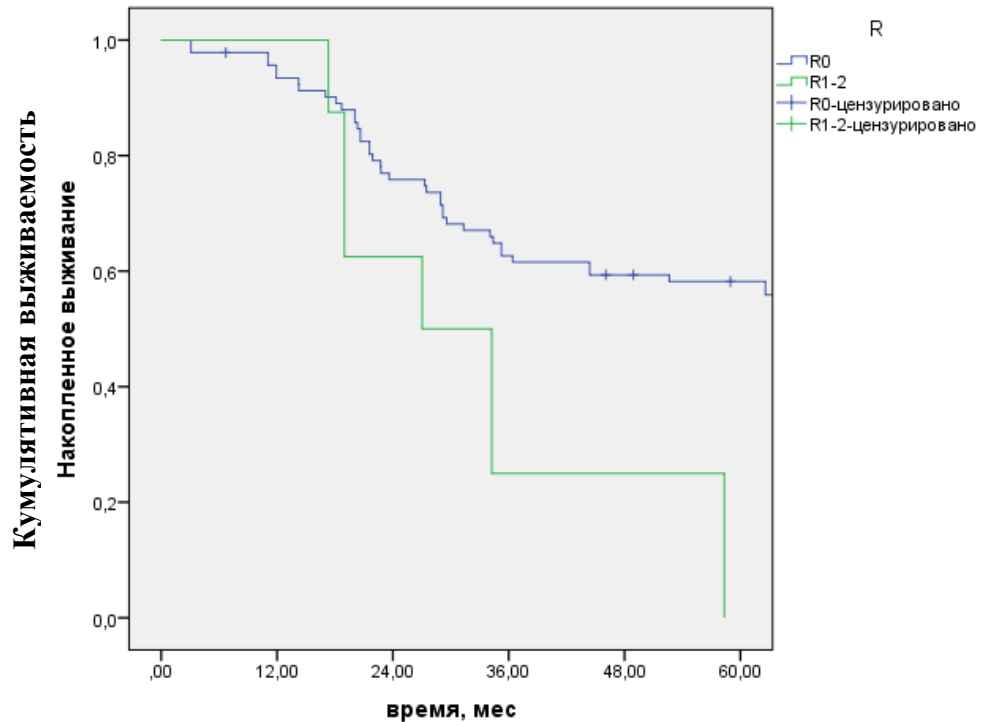
Выполнение R0 резекции — один из ключевых прогностических факторов при удалении первичной опухоли, который, тем не менее, не всегда играет столь значимую роль при операциях по поводу метастатического поражения. Результаты анализа выживаемости в зависимости от радикальности операции на лёгких представлены в таблице 81.

**Таблица 81** — Выживаемость больных раком почки в зависимости от радикальности резекции при удалении метастазов в грудной полости

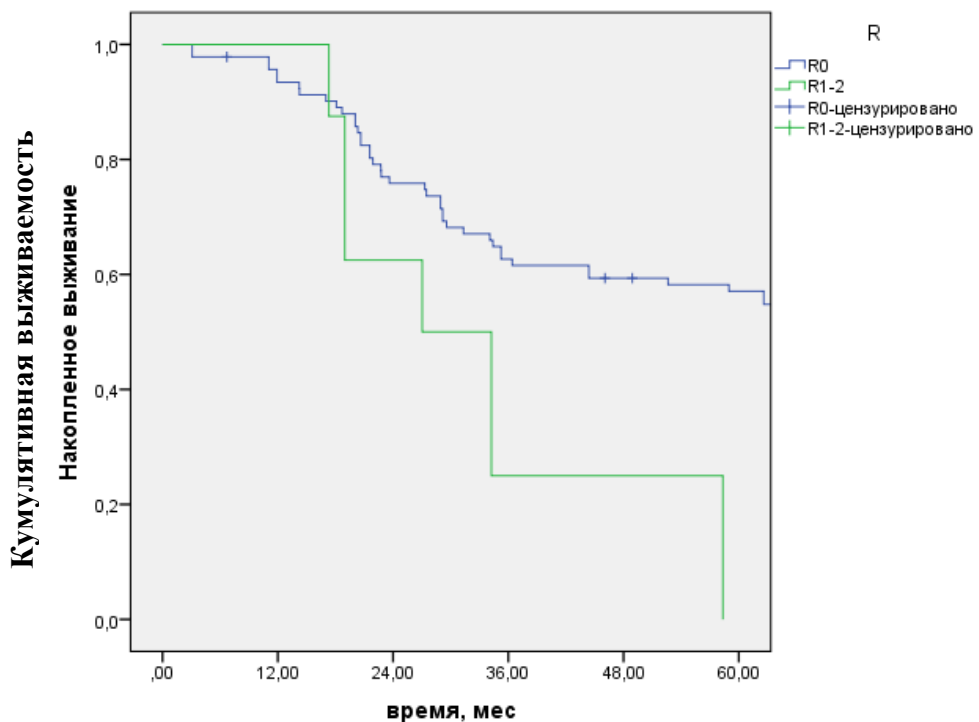
Радикальность операции	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
R0	58,2	57,1
R1-2	0	0
p	0,002	0,002
OR	3,188	3,481
95% ДИ	1,48-6,867	1,634-7,419

Как следует из таблицы 81, выполнение резекции в объёме R0 было одним из наиболее значимых прогностических факторов. Выживаемость в зависимости

от радикальности операции, выполненной по поводу метастатического поражения, представлена на рисунках 101 и 102.



**Рисунок 101** — Общая выживаемость больных раком почки в зависимости от радикальности операций по поводу метастазов в лёгких



**Рисунок 102** — Выживаемость без прогрессирования больных раком почки в зависимости от радикальности операций по поводу метастазов в лёгких

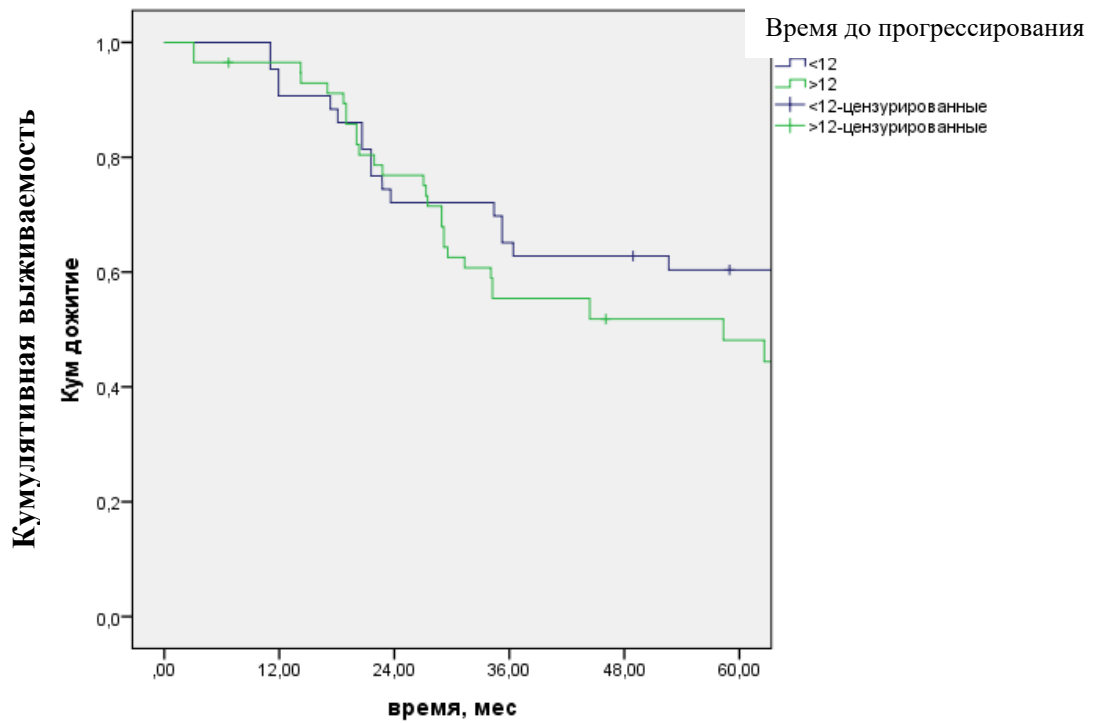
Однако следует отметить, что R0 резекции были выполнены у подавляющего большинства пациентов в исследуемой группе. Данный критерий был отобран для дальнейшего многофакторного анализа, чтобы подтвердить его значимость.

В таблице 82 представлены результаты анализа влияния сроков развития метастатического поражения лёгких у больных раком почки на прогноз заболевания.

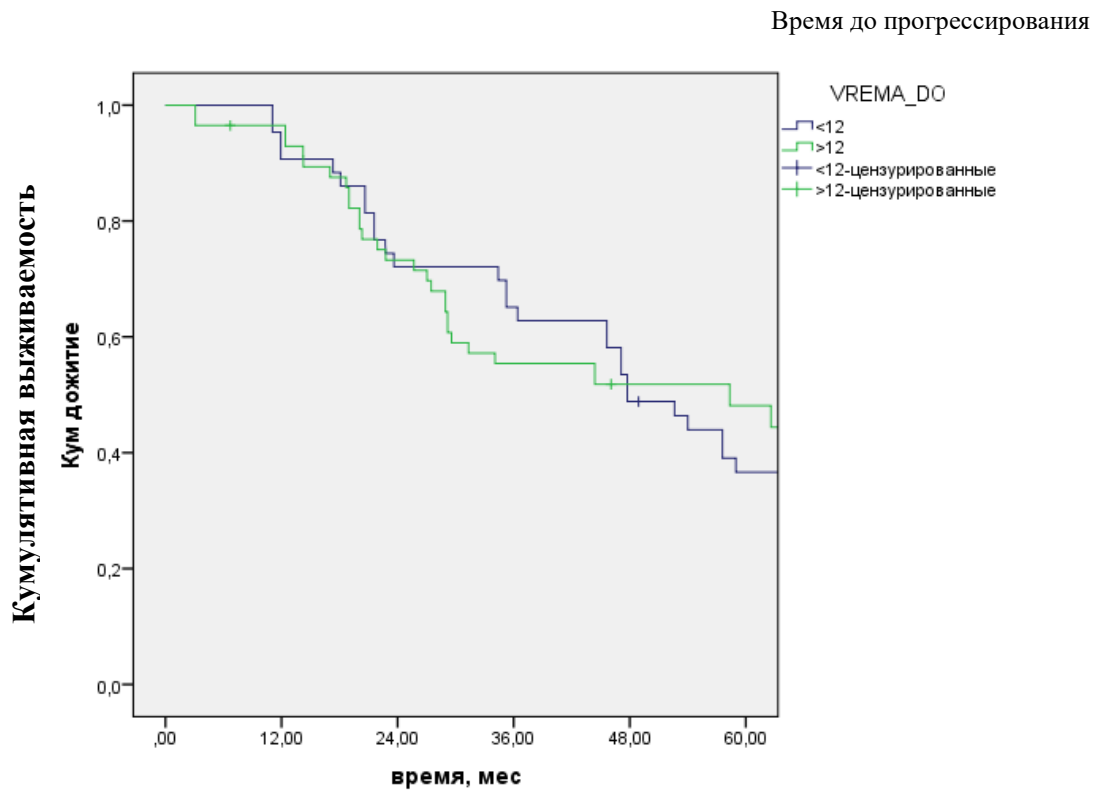
**Таблица 82** — Выживаемость в зависимости от сроков развития метастазов в лёгких у больных раком почки

Срок до появления метастазов в лёгких	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Менее 12 мес.	60,4	36,6
Более 12 мес.	48,8	48,1
p	0,347	0,579
ОР	1,261	0,879
95% ДИ	0,774-2,054	0,556-1,39

У многих пациентов метастазы в лёгких были либо синхронными, либо развивались в течение года, что заставило нас выбрать именно срок в 12 месяцев для формирования репрезентативных групп сравнения. Графически выживаемость больных раком почки в зависимости от сроков развития метастазов в лёгких представлена на рисунках 103 и 104.



**Рисунок 103** — Общая выживаемость больных раком почки в зависимости от сроков развития метастазов в лёгких



**Рисунок 104** — Выживаемость без прогрессирования больных раком почки в зависимости от сроков развития метастазов в лёгких

Как следует из представленных рисунков, сроки развития метастатического поражения не были прогностическим фактором для больных раком почки.

Рак почки имеет ограниченную чувствительность к лекарственному лечению. Мы проанализировали влияние предшествующей химиотерапии и её эффективности на отдалённые результаты лечения после резекции внутригрудных метастазов (Таблицы 83, 84).

**Таблица 83** — Выживаемости больных после резекций внутригрудных метастазов рака почки в зависимости от наличия ранее проведённой химиотерапии

Химиотерапия	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Не проводилась	53,1	46,5
Проводилась	54	40
Р	0,889	0,522
ОР	1,035	1,161
95% ДИ	0,638-1,679	0,732-1,843

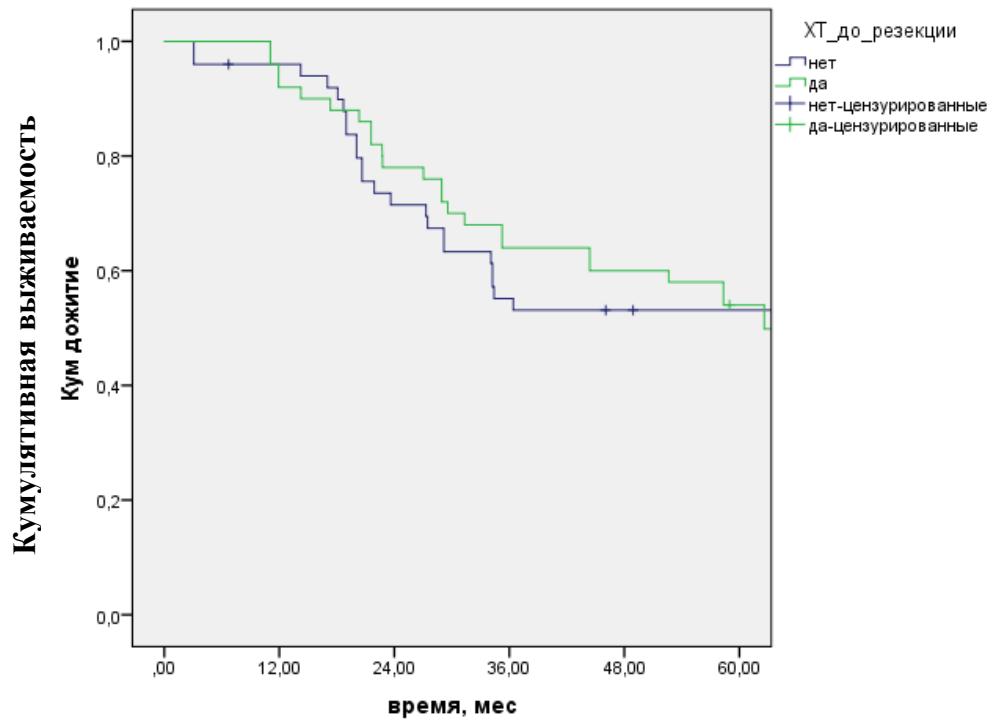
**Таблица 84** — Выживаемость больных раком почки после резекции внутригрудных метастазов в зависимости от клинического ответа на проведённую до операции ХТ

Эффект предшествующего лекарственного лечения	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Прогрессирование	42,9	14,3
Стабилизация / частичный ответ	58,3	50
р	0,592	0,07
ОР	0,827	0,545
95% ДИ	0,407-1,678	0,278-1,071

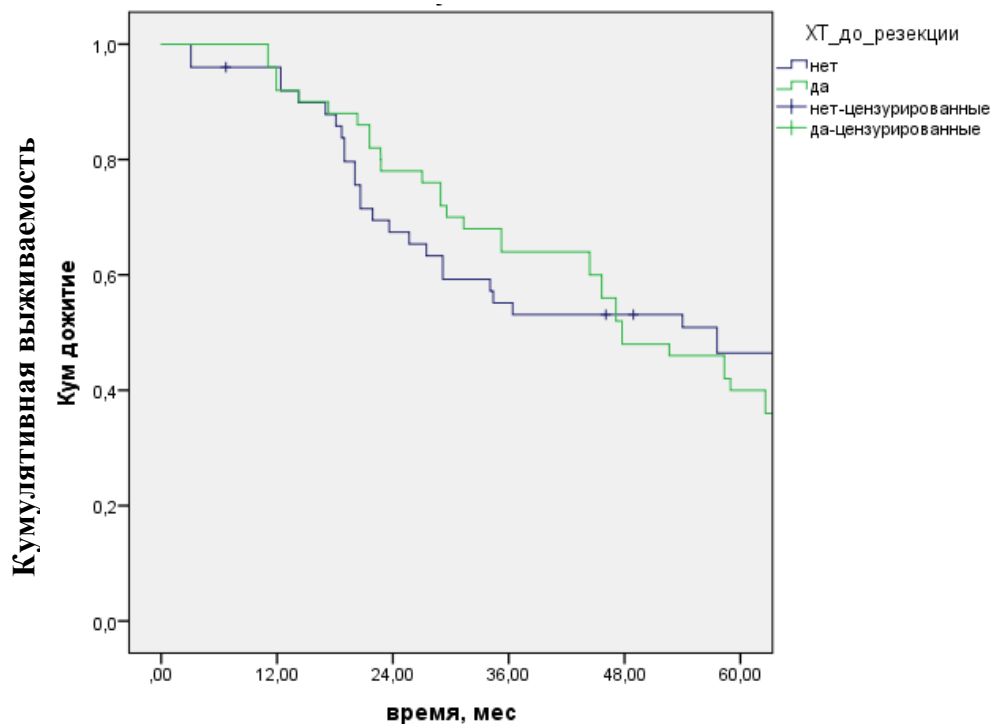
Как следует из таблицы 83, сам факт проведения химиотерапии не имел достоверного влияния на отдалённые результаты лечения. Общая выживаемость



больных с внутригрудными метастазами рака почки в лёгких представлена на рисунке 105, ВВП — на рисунке 106.

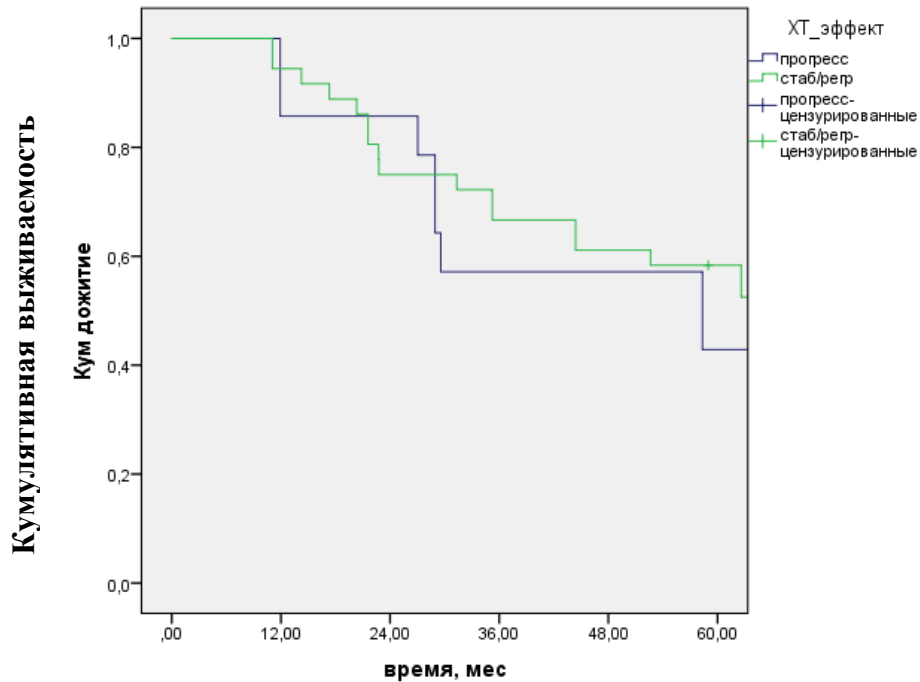


**Рисунок 105** — Общая выживаемость больных раком почки в зависимости от проведения химиотерапии до резекции метастазов в лёгких

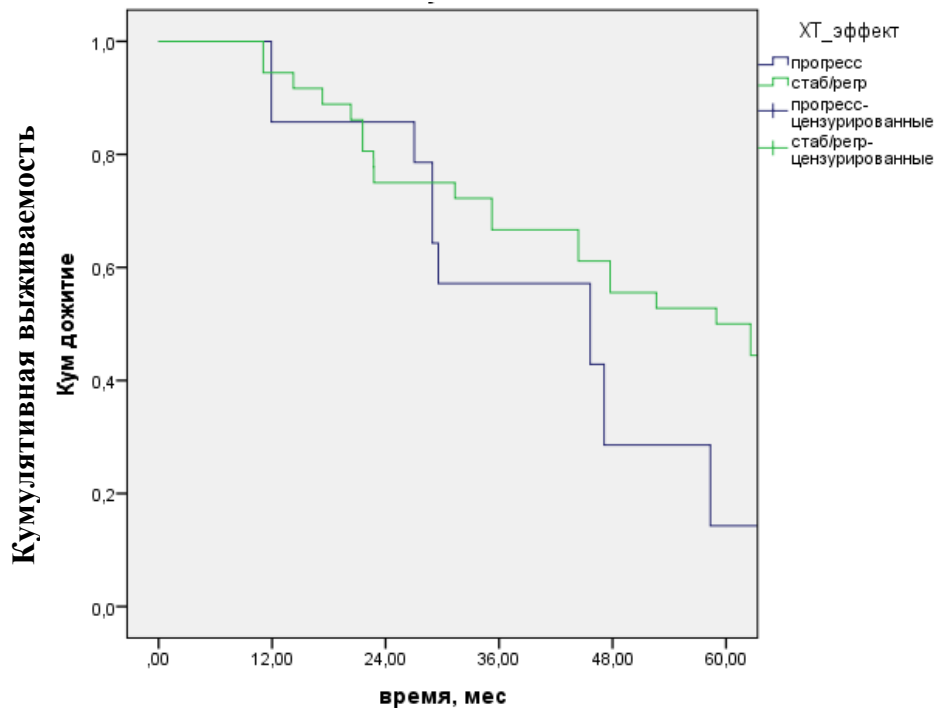


**Рисунок 106** — Выживаемость без прогрессирования больных раком почки в зависимости от проведения химиотерапии до резекции метастазов в лёгких

Кривые общей и безрецидивной выживаемости пациентов, получавших химиотерапию, в зависимости от эффективности последней представлены на рисунках 107 и 108.



**Рисунок 107** — Общая выживаемость больных раком почки в зависимости от эффекта от проведённой до резекции метастазов химиотерапии



**Рисунок 108** — Выживаемость без прогрессирования больных раком почки в зависимости от эффекта от проведённой до резекции метастазов химиотерапии

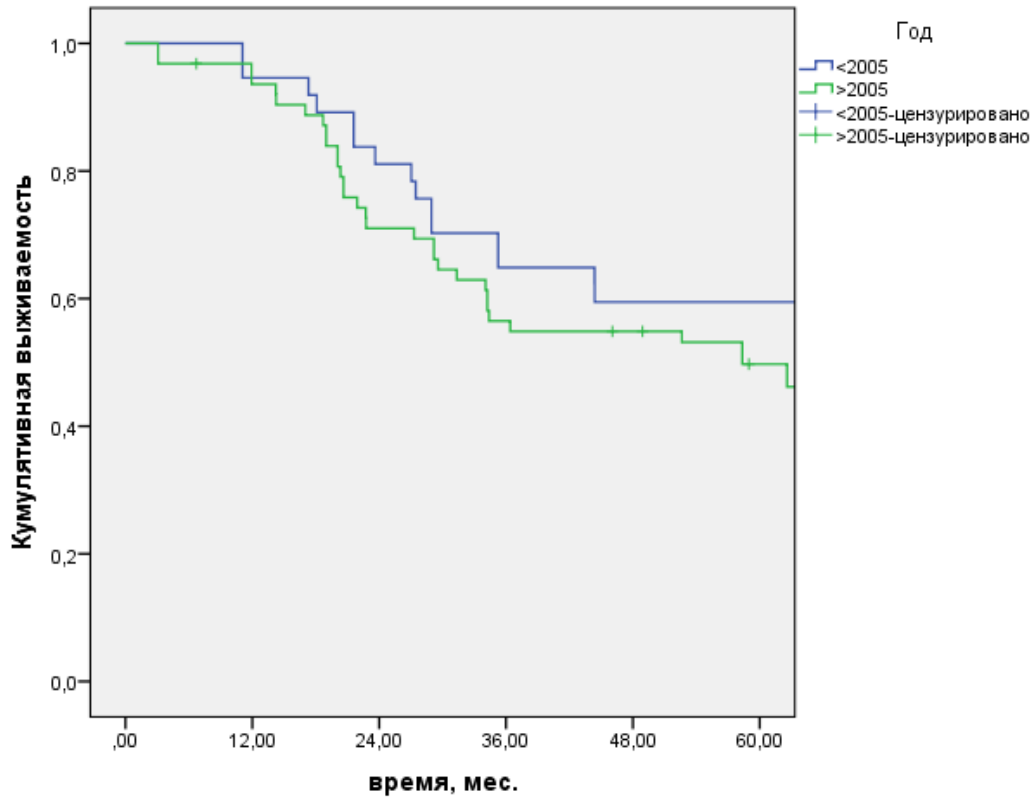
ОВ достоверно не различалась у пациентов с различным эффектом ХТ. Тем не менее, прогрессирование на фоне химиотерапии было связано с более низкой ВБП. Выявленная тенденция была близка к достоверности, что позволило нам в дальнейшем включить этот параметр в многофакторный анализ.

Также проведён анализ влияния времени проведения лечения (до 2005 г. или после 2005 г.) на отдалённые результаты лечения в группе больных раком почки (Таблица 85).

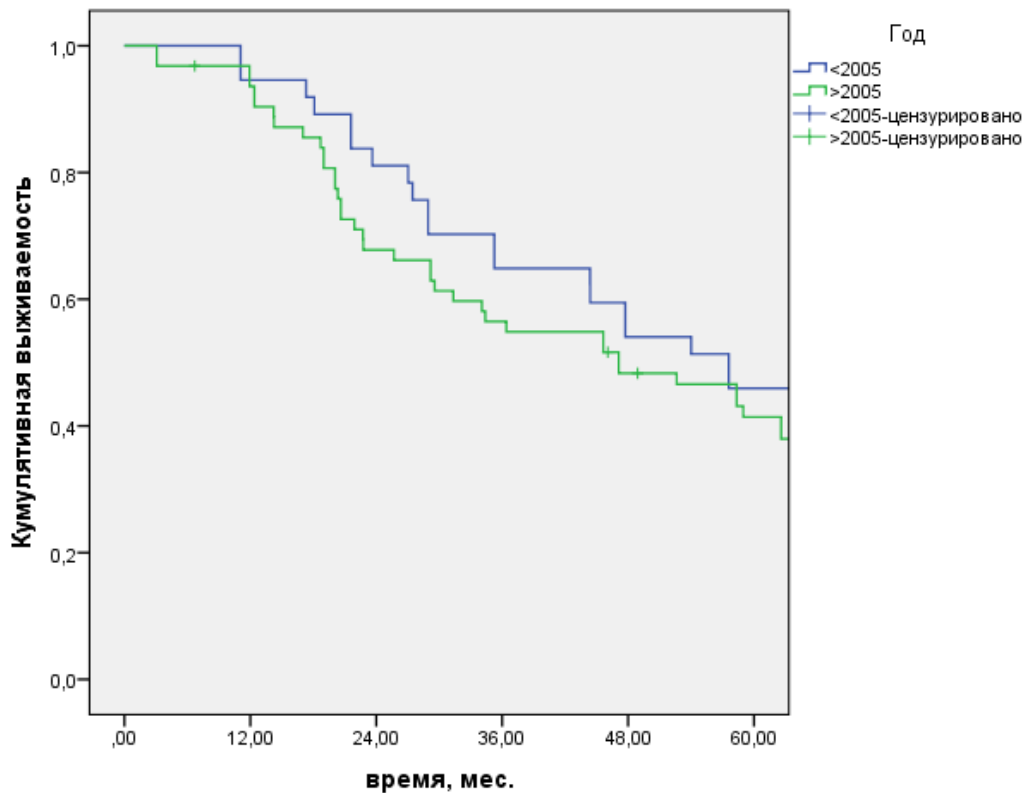
**Таблица 85** — Анализ влияния периода проведения лечения на отдалённые результаты в группе больных раком почки

Период лечения	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
До 2005 г.	59,5	45,9
После 2005 г.	49,7	41,4
p	0,391	0,415
ОР	1,246	1,221
95% ДИ	0,751-2,069	0,755-1,975

Как следует из таблицы 85, лечение имело схожую эффективность как до, так и после 2005 года, что также представлено на рисунках 109 и 110.



**Рисунок 109** — Общая выживаемость больных раком почки в зависимости от временного периода, в котором было проведено лечение



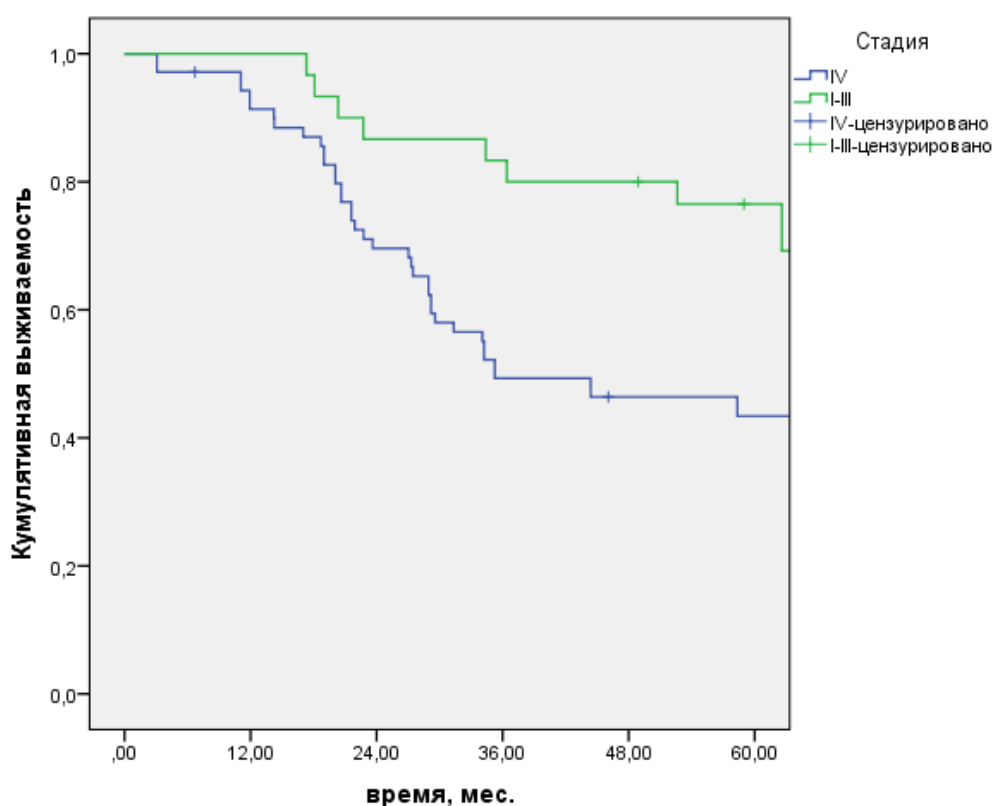
**Рисунок 110** — Выживаемость без прогрессирования больных раком почки в зависимости от временного периода, в котором было проведено лечение

Нами также была проанализирована выживаемость в зависимости от синхронного или метасинхронного развития метастатического процесса (Таблица 86).

**Таблица 86** — Выживаемость больных с метастазами рака почки в лёгких в зависимости от исходной стадии заболевания

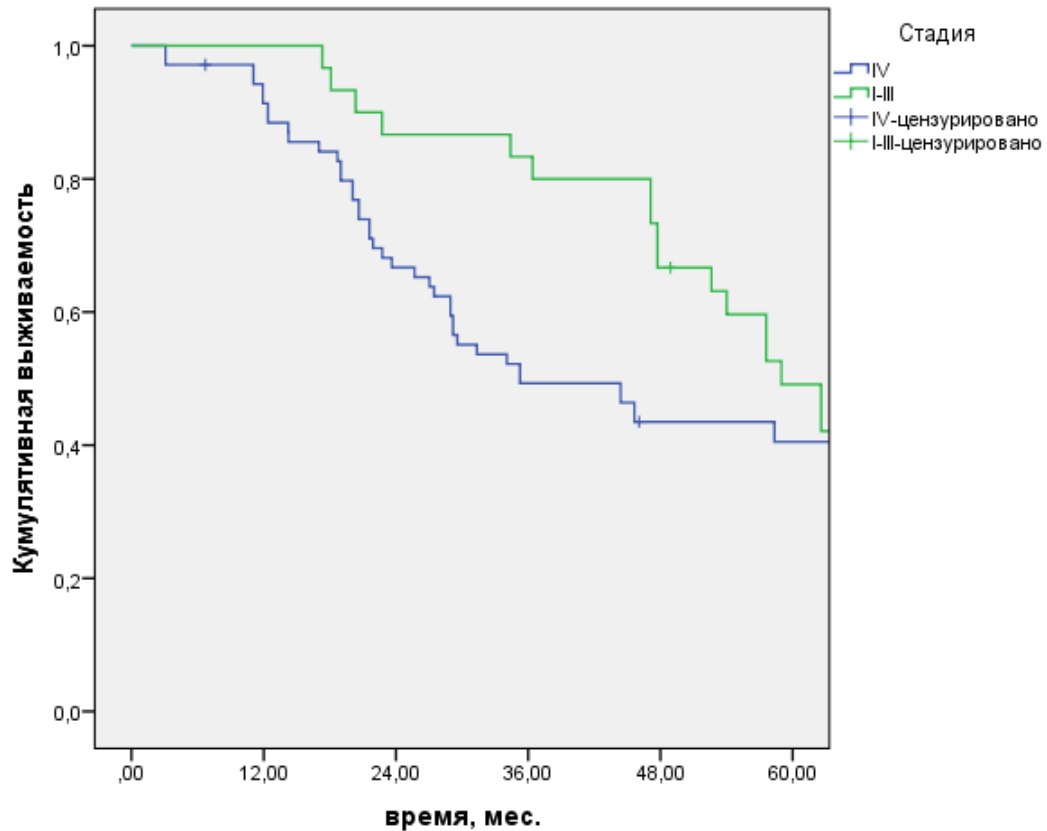
Стадия заболевания	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
I–III	76,5	49,1
IV	43,4	40,5
p	0,095	0,831
OR	0,635	0,949
95% ДИ	0,369-1,092	0,585-1,54

Не отмечено достоверных различий в выживаемости пациентов в зависимости от исходной стадии заболевания (Рисунки 111 и 112).



**Рисунок 111** — Общая выживаемость больных раком почки с метастазами в лёгких в зависимости от исходной стадии заболевания

Отмеченная тенденция к различиям в ОВ в зависимости от исходной стадии заболевания не была статистически достоверной. Также был проведён анализ ВБП в данных подгруппах (Рисунок 112).



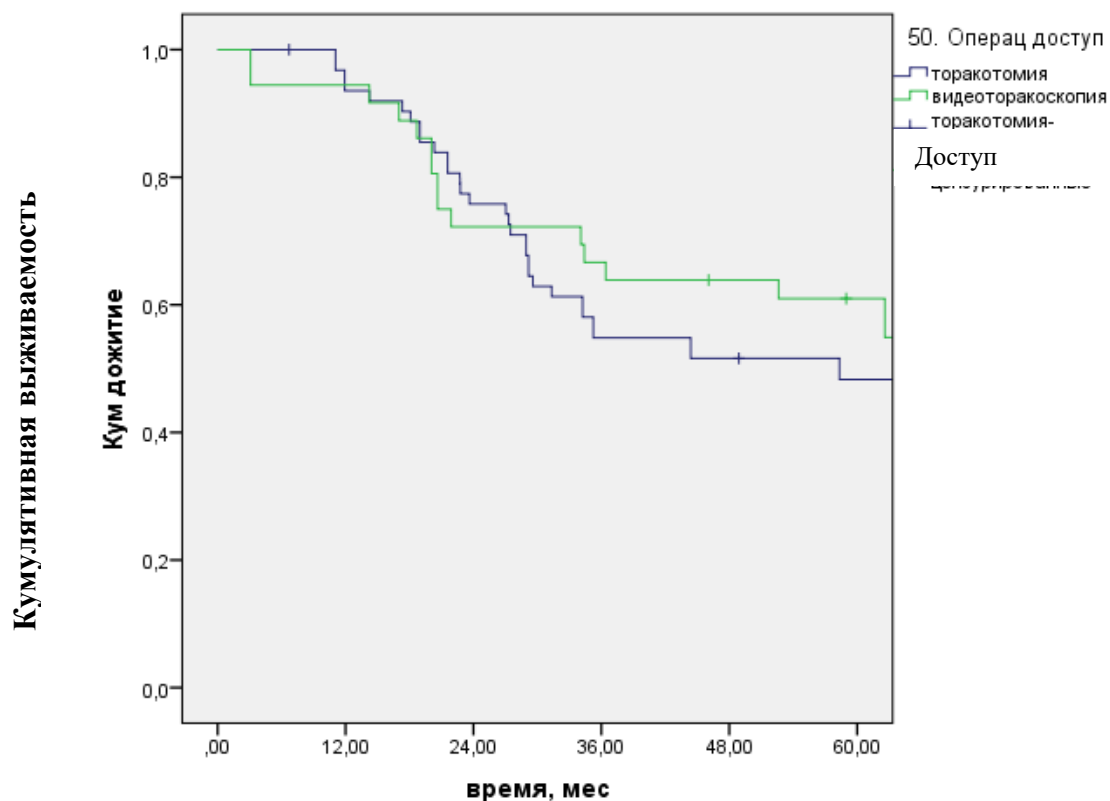
**Рисунок 112** — Выживаемость без прогрессирования больных раком почки с метастазами в лёгких в зависимости от исходной стадии заболевания

Широкое внедрение в практику малоинвазивных операций для лечения пациентов с внутригрудными метастазами рака почки требовало изучения онкологической безопасности данных операций (Таблица 87).

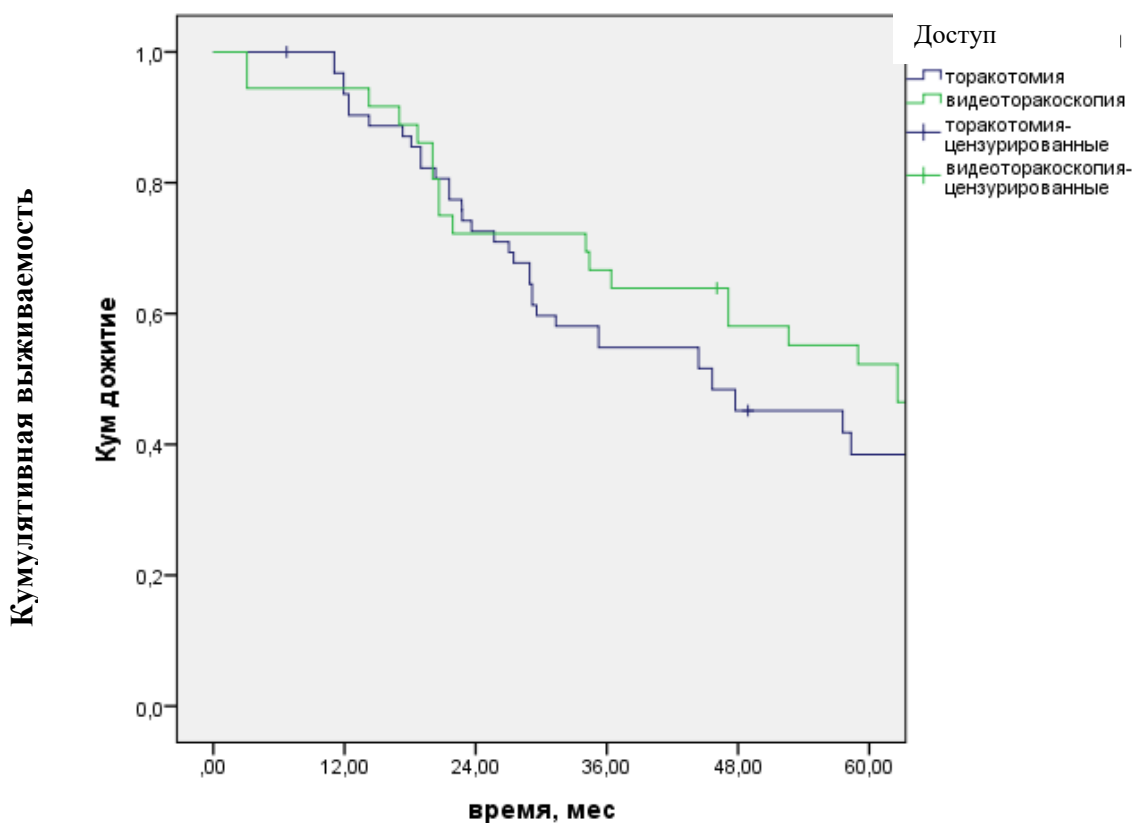
Как следует из таблицы 87, выбор хирургического доступа не влиял на отдалённые результаты лечения. Графики выживаемости представлены на рисунках 113 и 114

**Таблица 87** — Выживаемость больных с метастазами рака почки в лёгких в зависимости от хирургического доступа

Хирургический доступ	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Торакоскопия	61	52,3
Открытый	48,3	38,5
P	0,531	0,712
OR	0,852	0,915
95% ДИ	0,514-1,412	0,568-1,473



**Рисунок 113** — Общая выживаемость больных раком почки с метастазами в лёгких в зависимости от хирургического доступа для удаления метастазов



**Рисунок 114** — Выживаемость без прогрессирования больных раком почки с метастазами в лёгких в зависимости от хирургического доступа для удаления метастазов

Тенденция к более высокой выживаемости в группе пациентов, которым были выполнены торакаскопические операции, с высокой степенью вероятности объясняется более тщательной селекцией пациентов для подобных операций.

Были проанализированы отдалённые результаты лечения в зависимости от наличия у пациентов признаков лечебного патоморфоза. Учитывая малочисленность группы пациентов, с целью объективизации анализа группа с отсутствием признаков лечебного патоморфоза и группа со слабыми признаками лечебного патоморфоза были объединены (Таблица 88).

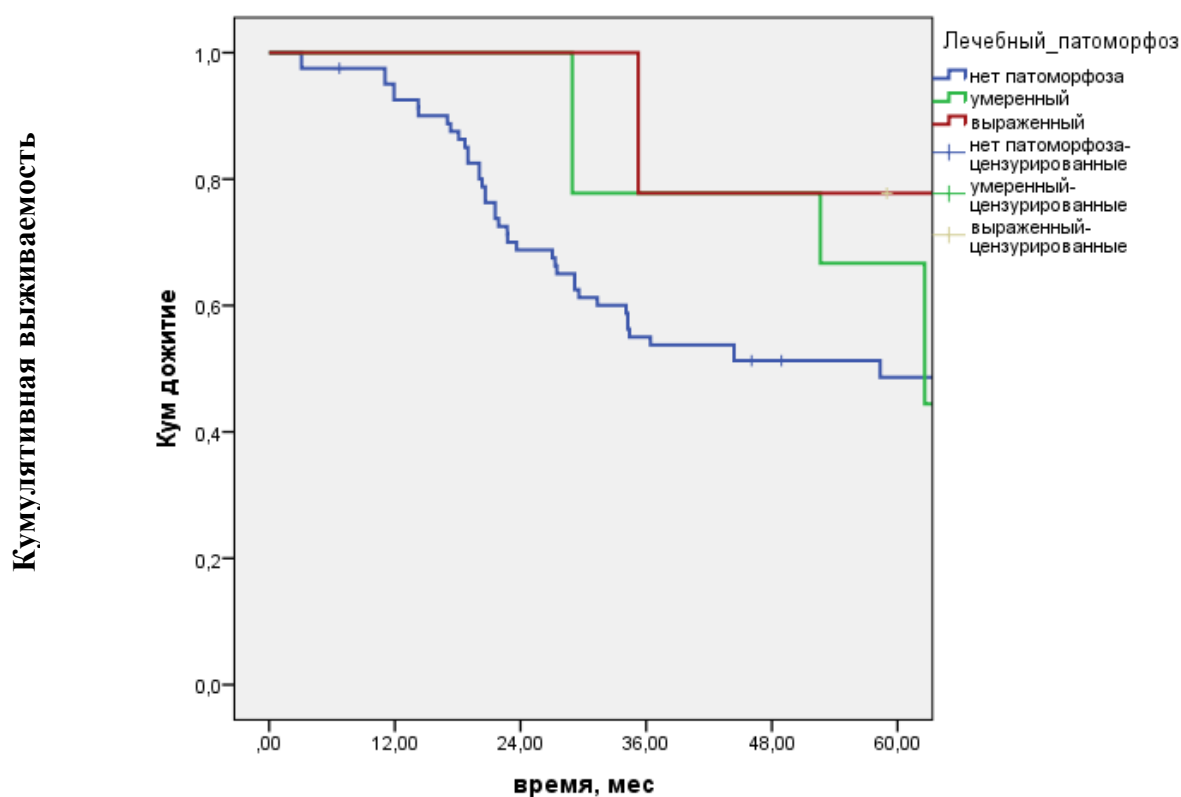
Как следует из таблицы 88, была отмечена тенденция к лучшим отдалённым результатам лечения у пациентов с признаками лечебного патоморфоза, как в отношении ОВ, так и ВБП.



**Таблица 88** — Отдалённые результаты лечения пациентов с метастазами рака почки в лёгких в зависимости от показателей лечебного патоморфоза

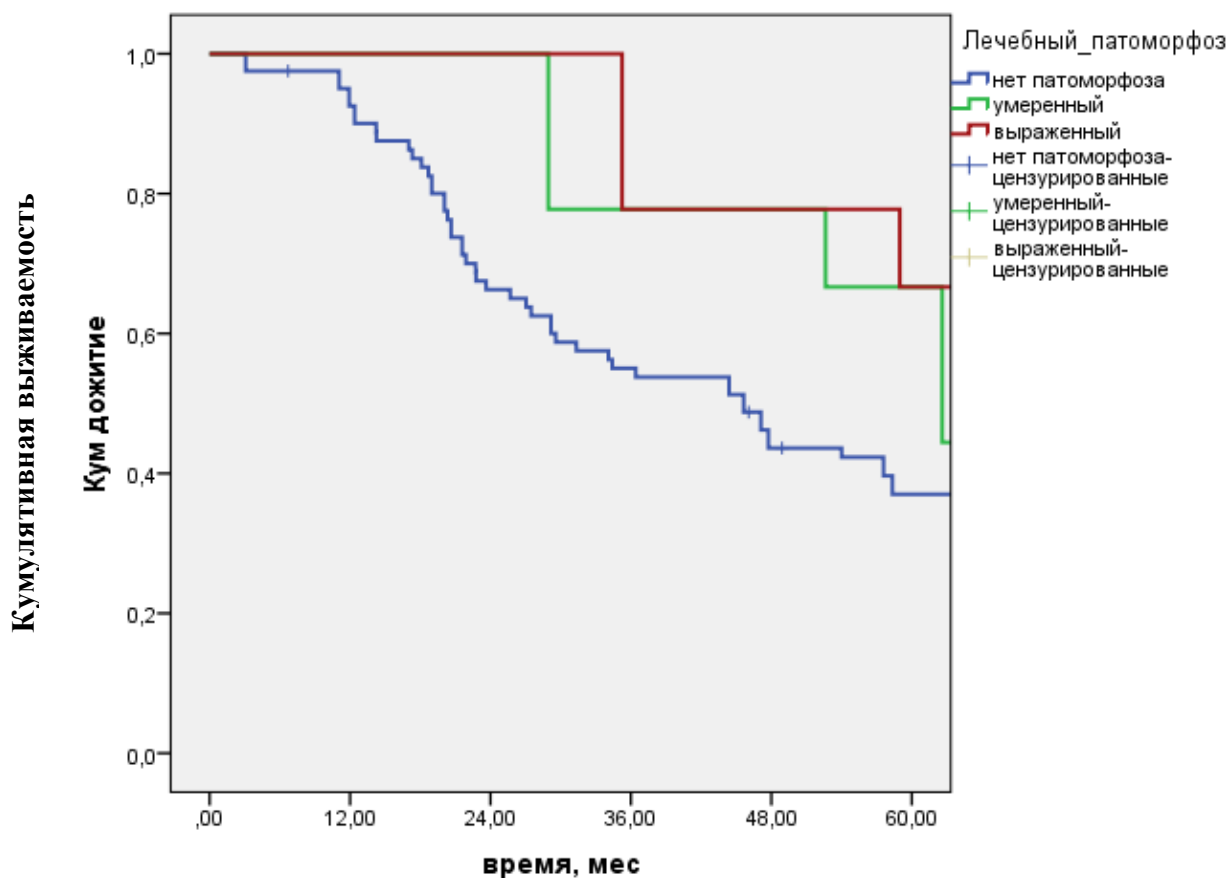
Лечебный патоморфоз	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Нет	48,6	37
Умеренный (20-50% жизнеспособных опухолевых клеток)	66,7	44,4
Выраженный (менее 20% жизнеспособных опухолевых клеток)	77,8	66,7
p	0,203	0,104
OR	0,8	0,038
95% ДИ	0,616-1,039	0,6-0,968

График ОВ пациентов с метастазами рака почки в лёгких в зависимости от наличия признаков лечебного патоморфоза представлен на рисунке 115, график ВВП – на рисунке 116.



**Рисунок 115** — Общая выживаемость пациентов с метастазами рака почки в лёгких в зависимости от показателей лечебного патоморфоза

Наиболее значительные различия были между группой пациентов с отсутствием признаков лечебного патоморфоза и группами пациентов с наличием любых признаков лечебного патоморфоза ( $p=0,08$ ). Аналогичные данные были получены и в отношении ВБП.



**Рисунок 116** — Выживаемость без прогрессирования пациентов с метастазами рака почки в лёгких в зависимости от показателей лечебного патоморфоза

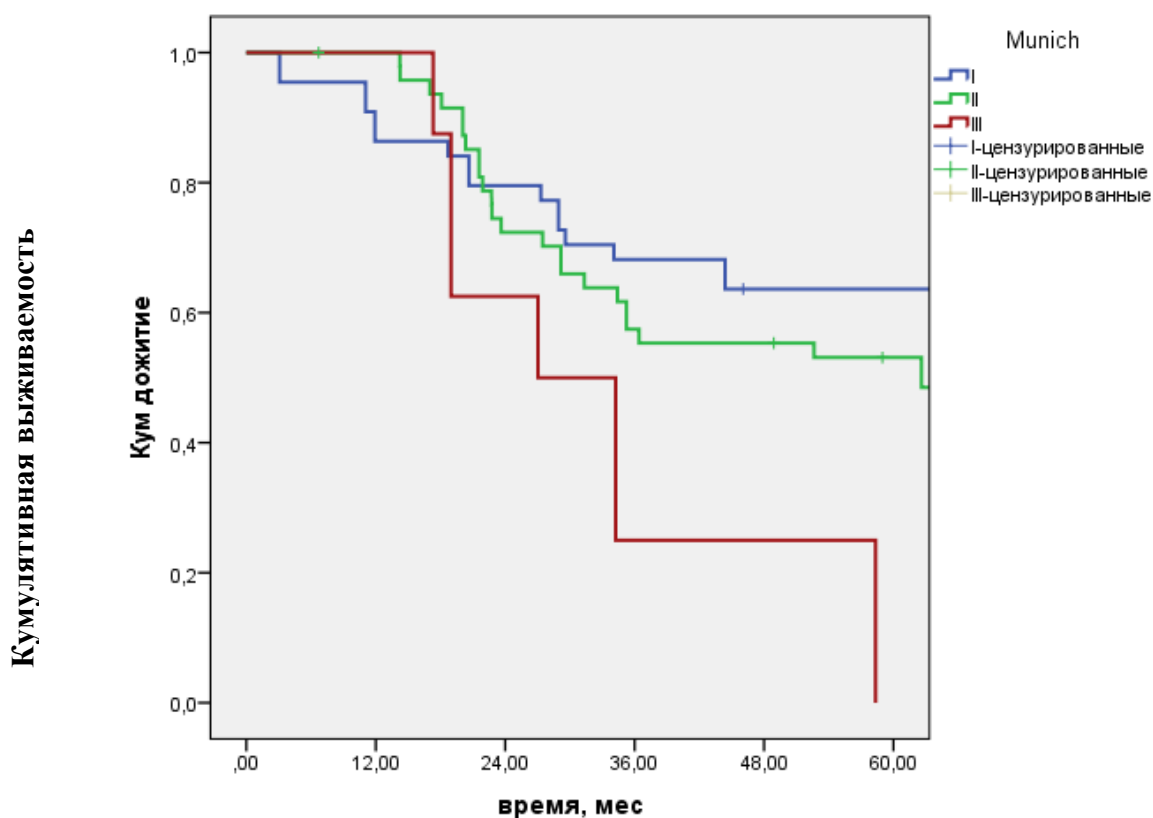
Различия в ВБП между группой пациентов с отсутствием признаков лечебного патоморфоза и выраженными признаками лечебного патоморфоза были статистически достоверны ( $p=0,05$ ). Были проанализированы отдаленные результаты лечения в зависимости от группы по шкале Munich (Таблица 89).

Как следует из таблицы 89, в нашем исследовании была подтверждена прогностическая значимость шкалы Munich в отношении ОВ и ВБП.

ОВ в зависимости от распределения исследуемой группы по прогностической шкале Munich, представлена на рисунке 117, ВБП – на рисунке 118.

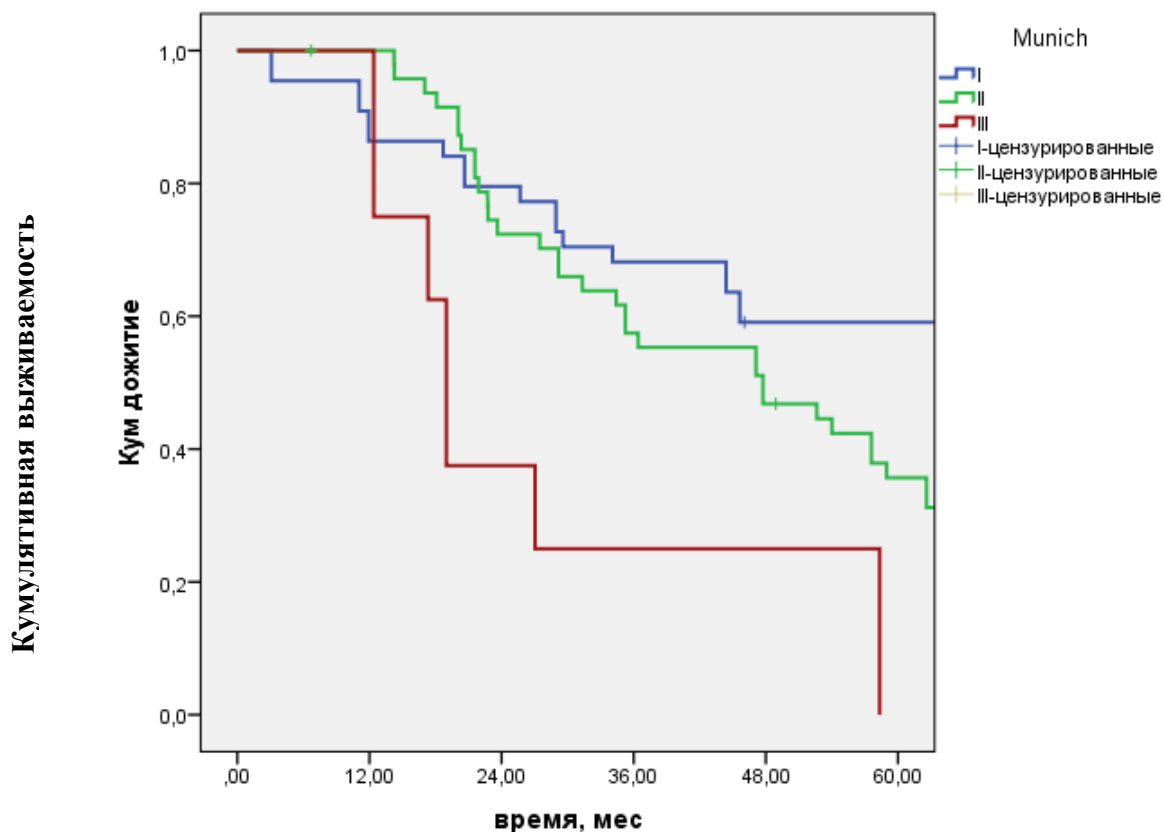
**Таблица 89** — Отдалённые результаты лечения пациентов с метастазами рака почки в лёгких в зависимости от группы по шкале Munich

Группа Munich	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
I	63,6	59,1
II	53,1	35,7
III	0	0
p	0,007	0,001
ОР	1,466	1,778
95% ДИ	0,974-2,207	1,199-2,636



**Рисунок 117** — Общая выживаемость пациентов с метастазами рака почки в лёгких в зависимости от показателей прогностической шкалы Munich

Наиболее выраженные различия были между I и III группами по шкале Munich ( $p=0,002$ ).



**Рисунок 118** — ВБП пациентов с метастазами рака почки в лёгких в зависимости от показателей прогностической шкалы Munich

Показатели ВБП достоверно различались в зависимости от группы по шкале Munich.

По данным проведенного однофакторного анализа выявлено, что непосредственное влияние на показатели ОВ и ВБП имеют только следующие факторы: выполнение лимфодиссекции, радикальность удаления метастатических очагов, эффект от предшествующей химиотерапии, предшествующее удаление метастазов, показатель лечебного патоморфоза. Все эти параметры были использованы для проведения многофакторного анализа.

Данные многофакторного анализа ОВ суммированы в таблице 90.

**Таблица 90** — Параметры, влияющие на ОВ больных с метастазами рака почки в легких (данные многофакторного анализа).

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

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

Данные многофакторного анализа ВБП представлены в таблице 91.

**Таблица 91** — Параметры, влияющие на ВБП больных с метастазами рака почки в легких (данные многофакторного анализа)

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

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

## 6.6 Обсуждение

Нами был проанализирован опыт выполнения 100 операций по поводу метастазов рака почки в лёгких. Это одна из наиболее крупных в мире работ, проведённых в рамках одного центра [221, 225].

В нашем исследовании отмечена низкая частота послеоперационных осложнений (4%) и отсутствовала послеоперационная летальность. По данным

литературы, осложнения после резекции метастазов рака почки в лёгких отмечаются у 13,8–15% пациентов [56, 226].

Несмотря на наличие диссеминированных форм заболевания, только у 50 (50%) пациентов до резекции метастазов проводилась химиотерапии и только у 13 (26%) из них была достигнута частичная регрессия опухоли. Относительно низкая частота использования лекарственного лечения связана с низкой вероятностью ответа на лечения. В аналогичных исследованиях в мире также достаточно часто на первом этапе отдают предпочтение хирургическому лечению: химиотерапию получают от 33,6% до 34,5% больных, а частичный ответ достигается у 27,5–27,8% [56, 226].

Резекцию метастазов в объёме R0 в исследуемой нами группе удалось выполнить у 92% пациентов, что совпадает с данными других авторов — от 84% до 93,1% [2, 56, 227]

Общая 5-летняя выживаемость больных раком почки после удаления внутригрудных метастазов составила 45,8%, что ближе к наиболее высоким из опубликованных показателей: от 18% до 58% [229].

Выполнение резекции в объёме R0 было одним из ключевых прогностических факторов в нашем исследовании, подтверждённым при многофакторном анализе. К схожим выводам пришли Kawashima A. с соавт. [227], Hoffman H. с соавт. [60] и Pfannshmidt J. с соавт. [230]. Этот критерий также входит в прогностическую шкалу Munich для метастазов рака почки в лёгких [58].

Другим выявленным достоверным прогностическим фактором было выполнение лимфодиссекции у пациентов с поражением внутригрудных лимфатических узлов: ни у одного пациента после выполнения операции в данном объёме не была достигнута 5-летняя выживаемость. Схожие данные были продемонстрированы Assouad J. с соавт. [230]. В исследовании Renaud S. с соавт.: у 35% пациентов было отмечено поражение внутригрудных лимфатических узлов, в этой подгруппе медиана общей выживаемости составила 37 мес. по сравнению со 107 мес. у пациентов без поражения лимфоузлов ( $p=0,003$ ) [57]. Тем не менее, вопрос о целесообразности лимфодиссекции при наличии у пациентов

метастазов рака почки в лёгких и медиастинальных лимфатических узлах широко обсуждается в литературе, при этом, по данным систематического обзора Naggaraja H. с соавт., у ряда пациентов возможно добиться долгосрочной выживаемости [231]. Так, по данным Kudelin N. с соавт., поражение внутригрудных лимфатических узлов встречалось у 46,6% пациентов, однако при многофакторном анализе этот критерий не влиял на выживаемость [56]. Terrone C. с соавт. обращают внимание на необходимость проведения качественной лимфодиссекции: так, при удалении более 13 лимфатических узлов частота выявления их поражения увеличивается с 10,2% до 20,8% [232]. Как наше исследование, так и другие приведённые работы являются ретроспективными когортными исследованиями со схожими уровнями доказательности и схожими размерами исследуемых групп (например, 100 пациентов в нашей группе и 116 пациентов в группе Kudelin N. с соавт.). Целесообразность лимфодиссекции при установленном поражении внутригрудных лимфатических узлов и её влияние на выживаемость останутся предметом для дальнейших исследований.

Другие авторы в качестве достоверных прогностических факторов отмечали также безрецидивный период, количество метастазов [60], размер метастазов [230], поражение регионарных лимфоузлов первичной опухоли, синхронность метастазов, вовлечение плевры [58], стадию первичной опухоли [226]. Однако в нашей работе данные наблюдения не нашли подтверждения. Это может быть связано как с недостаточным объёмом исследуемой группы для достижения статистической достоверности некоторых различий, так и с особенностями выборок в ретроспективных работах, которые могут приводить как к появлению ложных прогностических факторов у других авторов, так и к недооценке некоторых критериев в нашем исследовании. Данная проблема может быть решена только при организации проспективных исследований и проведении метаанализов.

Таким образом, удаление внутригрудных метастазов рака почки в лёгких может привести к долгосрочной выживаемости у значительного числа пациентов. Оба выявленных в нашем исследовании прогностических фактора — резекция в

объёме R0 и поражение внутригрудных лимфатических узлов — также входят в прогностическую шкалу Munich [58].



## ГЛАВА 7. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С ВНУТРИГРУДНЫМИ МЕТАСТАЗАМИ САРКОМ

### 7.1 Вступление

История хирургического лечения метастазов саркомы в лёгких насчитывает более 90 лет [233]. Изолированное метастатическое поражение лёгких встречается приблизительно у 20% пациентов с саркомами мягких тканей и у 40% пациентов с саркомами костей [52, 234]. Несмотря на отсутствие исследований 3-й фазы, в которых бы сравнивали эффективность хирургии и системной химиотерапии в лечении метастазов саркомы в лёгких, по данным международного регистра лёгочных метастазов, именно хирургический подход может обеспечить увеличение выживаемости и, в некоторых случаях, даже полное излечение заболевания [2, 233]. Общая выживаемость пациентов с метастазами саркомы в лёгких зависит от множества факторов, но в отдельных подгруппах после хирургического лечения может достигать 64%, что недостижимо после только химиотерапевтического лечения [235].

Особенностью метастазирования сарком (остеосарком особенно) в лёгкие, является тенденция к развитию рецидивирующего олигометастатического заболевания. По данным международного регистра лёгочных метастазов, резекция метастазов сарком в лёгких связана с наиболее высоким риском рецидива относительно лёгочных метастазов других локализаций — до 64% [2].

Многим пациентам могут быть показаны повторные операции по удалению внутригрудных метастазов, в литературе описаны серии пациентов, которым выполнялось до 9 последовательных операции в процессе течения заболевания [236]. В данной ситуации особенно выражено может быть преимущество малоинвазивных технологий, т.к. после открытых операций чаще развивается спаечный процесс, который может значительно осложнить выполнение повторных резекций.

Первичную опухоль обычно удаляли до начала лечения. При исходно неметастатических остеосаркомах низкой степени злокачественности и саркомах

мягких тканей удаление первичной опухоли обычно проводили на первом этапе. В дальнейшем пациентам с остеосаркомами низкой степени злокачественности проводили динамическое наблюдение, пациентам с саркомами мягких тканей – решение принимали индивидуально, допускалось проведение адъювантной лучевой терапии, химиотерапии или динамическое наблюдение. Пациентам с остеосаркомами высокой степени злокачественности лечение начинали с ХТ, наиболее часто – 4 курса комбинации доксорубицина и цисплатина. После удаления первичной опухоли проводили адъювантную химиотерапию, в зависимости от эффекта неоадъювантного лечения, либо продолжали использовать ту же комбинацию, либо назначали лечение ифосфамидом или метотрексатом с лейковорином. Лечение пациентов с синхронными метастазами остеосарком в лёгких начинали с химиотерапии, решение вопроса об операции принимали после 3-4 курсов ХТ. Использовались те же схемы лечения, что и для неметастатических остеосарком высокой степени злокачественности. При саркомах мягких тканей с синхронными метастазами в лёгких лечение обычно начинали с химиотерапии, наиболее часто в 1 линии назначали комбинацию доксорубицина, ифосфамида и дакарбазина (допускались альтернативные методы лечения в зависимости от функционального статуса пациента и конкретной гистологической формы опухоли).

В данной главе мы рассмотрим результаты хирургического лечения метастазов сарком в лёгких, проанализируем факторы, которые могут влиять на эффективность хирургического лечения, а также оценим роль малоинвазивных технологий у данной подгруппы пациентов [235].

## **7.2 Общая характеристика исследуемой группы больных с внутригрудными метастазами сарком**

В исследование было включено 200 пациентов с метастазами сарком в лёгких. Медиана возраста постановки диагноза составила 30 лет (от 13 до 75 лет). Пациенты получали лечение в период с 1997 по 2014 год. Среди пациентов было 97 (48,5%) мужчин и 103 (51,5%) женщины. У 120 (60%) пациентов были саркомы

костей и у 80 (40%) — саркомы мягких тканей. Общая характеристика исследуемой группы представлена в таблице 92.

**Таблица 92** — Общая характеристика исследуемой группы больных с метастазами сарком в лёгких

Характеристика	Число больных	%
Год лечения		
До 2000 г.	17	8,5
2000-2005 г.	87	43,5
2005-2010 г.	72	36
После 2010 г.	24	12
Стадия (на момент постановки диагноза)		
I	57	28,5
II	77	38,5
III	35	17,5
IV	31	15,5
Безрецидивный период		
<24 месяцев	105	52,5
>24 месяцев	95	47,5

Большинство пациентов получали лечение в период с 2000 г. по 2010 г. Распределение пациентов по стадиям было равномерным, при этом у 31 (15,5%) пациента исходно присутствовали метастазы в лёгких. Медиана времени до выявления метастазов в лёгких у остальных пациентов составила 28 месяцев (от 3 до 216 месяцев). У 105 (52,5%) пациентов метастазы в лёгких развились в период до 24 месяцев или были выявлены синхронно с первичной опухолью, у 95 (47,5%) — развились позже 24 месяцев после выявления первичной опухоли.

Гистологически, как саркомы костей, так и саркомы мягких тканей были представлены гетерогенной группой опухолей (Таблица 93). Большинство остеогенных опухолей были представлены остеосаркомами (56,7%), наиболее

распространёнными видами сарком мягких тканей были синовиальная саркома (28,7%) и злокачественная фиброзная гистиоцитома (27,5%).

**Таблица 93** — Гистологических формы сарком костей и мягких тканей

Характеристика	Число больных	%
Саркомы костей		
Остеосаркома, БДУ	68	56,7
Хондросаркома	14	11,7
Гигантоклеточная саркома	1	0,8
Параостальная саркома	13	10,8
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	8	6,7
Саркома Юинга	16	13,3
Саркомы мягких тканей		
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	22	27,5
Саркома, БДУ	6	7,5
Липосаркома	5	6,3
Лейомиосаркома	11	13,8
Экстраоссальная саркома Юинга	2	2,5
Рабдомиосаркома	3	3,8
Хондросаркома	2	2,5
Злокачественная шваннома	3	3,8
Синовиальная саркома	23	28,7
Фибросаркома	1	1,3
Эпителиоидная саркома	2	2,5

У 13 (6,5%) больных по данным предоперационного обследования было поражение внутригрудных лимфатических узлов. У 6 (3%) пациентов отмечалось вращение опухоли в плевру. Подобная степень распространения заболевания обычно расценивалась как противопоказание к хирургическому лечению метастазов в лёгких. Тем не менее, у ряда пациентов операции выполнялись с диагностической или симптоматической целью. Так, у 3 (1,5%) поражение

внутригрудных лимфатических узлов было единственным проявлением заболевания, операция выполнялась с диагностической целью.

Характеристика метастатических очагов в лёгких представлена в таблице 94.

**Таблица 94** — Характеристика метастатических очагов сарком в лёгких

Характеристика	Саркомы костей N, %	Саркомы мягких тканей N, %	Всего N, %	p
<b>Сторона поражения</b>				
Одностороннее поражение лёгкого	66 (55)	51 (63,7)	117 (58,5)	0,107
Двухстороннее поражение лёгких	49 (40,8)	21 (26,3)	70(35)	
Поражение только внутригрудных лимфоузлов	1 (0,8)	2 (2,5)	3(1,5)	
Поражение лёгкого и медиастинальных лимфоузлов	4 (3,3)	6 (7,5)	10 (5)	
<b>Расположение в лёгком</b>				
Субплевральное	69 (57,5)	36 (45)	105 (52,5)	<0,0001
В толще паренхимы	9 (7,5)	26 (32,5)	35 (17,5)	
Субплеврально и в толще паренхимы	41 (34,2)	16 (20)	57 (28,5)	
Поражены только лимфоузлы	1 (0,8)	2 (2,5)	3 (1,5)	
<b>Количество метастазов</b>				
Одиночные	43 (35,8)	43 (53,8)	86 (43)	0,025
Единичные (до 3)	46 (38,3)	26 (32,5)	72 (36)	
Множественные	31 (25,8)	11 (13,8)	42 (21)	
<b>Размер метастазов</b>				
0-1 см	36 (30)	13 (16,3)	49 (24,5)	0,01
1-3 см	67 (55,8)	41 (51,2)	108 (54)	
3-5 см	12 (10)	13 (16,3)	25 (12,5)	
>5 см	5 (4,1)	13 (16,3)	18 (9)	

Как следует из таблицы 94, наиболее часто операции выполняли при одностороннем поражении лёгких (58,5%). У половины (52,5%) пациентов метастазы располагались субплеврально. Расположение очагов в толще паренхимы не являлось противопоказанием для проведения хирургического лечения. У подавляющего большинства пациентов (79%) до операции, по данным рентгенологического обследования, отмечалось не более 3 метастатических очагов в лёгких. Только у 21,5% пациентов размер одного или нескольких очагов превышал 3 см, только у 9% — превышал 5 см в наибольшем измерении. При этом отмечались различия по характеру распространения опухолевого процесса у пациентов с остеосаркомами и саркомами мягких тканей. Так, метастазы сарком мягких тканей чаще располагались в толще паренхимы лёгкого, достигали более крупных размеров, но реже были множественными.

Была проанализирована дополнительная диагностическая ценность КТ и СКТ в диагностике метастазов сарком в лёгких.

Выполнение КТ после рентгенографии органов грудной клетки позволило получить дополнительные диагностические данные у 43,5% пациентов: у 76 (38%) были выявлены дополнительные метастатические очаги, у 11 (5,5%) установлен более крупный размер метастатических очагов.

Выполнение СКТ после КТ грудной клетки позволило получить дополнительную диагностическую информацию ещё у 38,5% пациентов: во всех случаях выявлены дополнительные метастатические очаги.

Выполнение бронхоскопии и трансторакальной пункции редко применялось в исследуемой группе, диагноз преимущественно устанавливали рентгенологически. Опухоль в бронхиальном дереве при бронхоскопии определялась у 4 (2%) пациентов, у 4 (2%) пациентов метастазы в лёгких были верифицированы до операции после выполнения трансторакальной пункции.

Большинству (72%) пациентов до удаления метастазов в лёгких проводилось химиотерапевтическое лечение. На момент решения вопроса о резекции метастазов в лёгких ответ на лечение расценивался как частичный — у

35 (24%) пациентов, стабилизация — у 84 (58%) пациентов, прогрессирование — у 25 (18%) пациентов (Рисунок 119).



**Рисунок 119** — Эффект химиотерапии на момент операции

Химиотерапию до удаления метастазов в лёгких значительно чаще проводили у пациентов с остеосаркомами (99 (82,5%)) по сравнению с пациентами с саркомами мягких тканей (45 (56,2%)). Различия были статистически достоверны ( $p < 0,0001$ ). Учитывая сравнительно более низкую вероятность ответа метастазов сарком мягких тканей на системную терапию, приоритет при олигометастатических формах заболевания чаще оставался за хирургическим лечением. Так, прогрессирование на фоне химиотерапии отмечено у 12 (12,1%) пациентов с метастазами остеосарком и у 19 (42,2%) пациентов с метастазами сарком мягких тканей ( $p = 0,02$ ).

14 (7%) пациентам до операции проводили лучевую терапию, частичный ответ был достигнут только у 2 пациентов, стабилизация — у 10 пациентов. У 2 пациентов отмечалось прогрессирование метастатического поражения лёгких на фоне лучевой терапии. Проведение ЛТ каждый раз было индивидуальным решением у пациента, получившего ранее более 1 линии ХТ. У 13 пациентов ЛТ

проводили по поводу метастазов остеосарком, у 1 – по поводу метастазов сарком мягких тканей. Несмотря на отсутствие ресурсов системного лечения у данной подгруппы пациентов, при условии резектабельности внутригрудных метастазов, принимали решение об их удалении, даже на фоне прогрессирования. Удаление метастазов в ряде случаев оставалось единственной потенциально эффективной стратегией лечения. Условием была возможность удаления всех проявлений заболевания.

### **7.3 Хирургическое лечение метастазов сарком в лёгких и лимфатических узлах грудной полости**

Показанием к операции в большинстве случаев (у 111 (55,5%) пациентов) было то, что очаги в лёгких оставались единственным проявлением заболевания после первичного лечения или на фоне эффективной химиотерапии, ещё у 16 (8%) операция на лёгких проводилась одномоментно с удалением первичной опухоли (очаги в лёгких также были единственными определяемыми метастазами). У 63 (31,5%) пациентов операция на лёгких была выполнена на фоне прогрессирования опухолевого процесса, при этом очаги в лёгких были единственным проявлением заболевания. Семи (3,5%) пациентам резекцию метастазов сарком выполнили на фоне прогрессирования опухолевого процесса, в связи с тем, что были исчерпаны ресурсы химиотерапевтического лечения. У 4 (2%) пациентов очаги в лёгких были симптомными, вызывали кровохаркание, отмечался распад опухоли, из-за чего потребовалось их удаление с симптоматической целью. Шести (3%) пациентам удаление было произведено с диагностической целью, для определения лечебного патоморфоза или морфологической верификации метастатического поражения.

У 3 (1,5%) пациентов проводилась только медиастинальная лимфодиссекция в связи с метастатическим поражением данной группы лимфатических узлов.

Общая характеристика выполненных операций представлена в таблице 95.



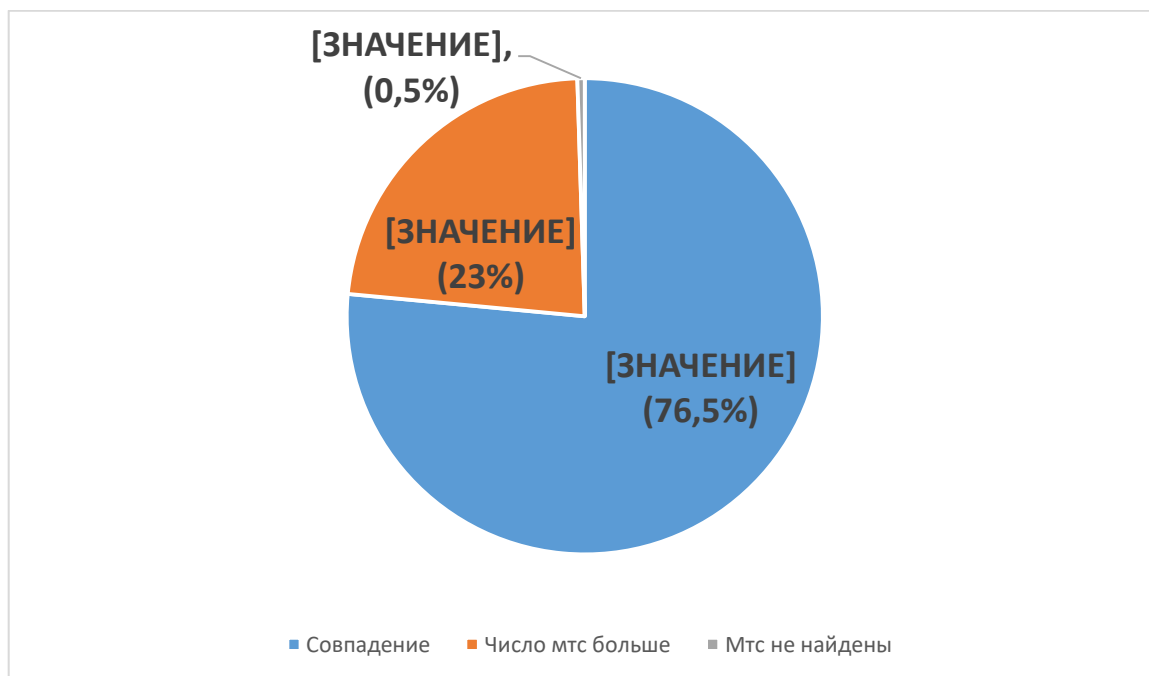
**Таблица 95** — Характеристика выполненных операций у больных с метастазами сарком в лёгких

Характеристика	Саркомы костей N, %	Саркомы мягких тканей N, %	Всего N, %	p
<b>Вид операции</b>				
Односторонняя	86 (71,7)	62 (77,5)	148 (74)	0,62
Двухсторонняя одномоментная	9 (7,5)	5 (6,3)	14 (7)	
Двухсторонняя последовательная	19 (15,8)	3 (3,8)	22 (11)	
Симультанное удаление с первичной опухолью	6 (5)	10 (12,5)	16 (8)	
<b>Хирургический доступ</b>				
Торакотомия	68 (56,7)	46 (57,5)	114 (57)	0,245
Двухсторонняя торакотомия	9 (7,5)	2 (2,5)	11 (5,5)	
Видеоторакоскопия	40 (33,3)	27 (33,8)	67 (33,5)	
Двухсторонняя видеоторакоскопия	0	2 (2,5)	2 (1)	
Стернотомия	0	1 (1,3)	1 (0,5)	
С резекцией грудной стенки	3 (2,5)	2 (2,5)	5 (2,5)	
<b>Лимфодиссекция</b>				
Корня легкого	2 (1,7)	0	2 (1)	0,518
Средостения	7 (5,8)	7 (8,8)	14 (7)	0,573
<b>Объём операции</b>				
Медиастинальная лимфодиссекция	1 (0,8)	2 (2,5)	3 (1,5)	0,055
Пневмонэктомия	1 (0,8)	3 (3,8)	4 (2)	
Билобэктомия	1 (0,8)	2 (2,5)	3 (1,5)	
Лобэктомия	11 (9,2)	17 (21,3)	28 (14)	
Атипичная резекция	102 (85)	54 (67,5)	156 (78)	
Биопсия опухоли	4 (3,3)	2 (2,5)	6 (3)	

Операции преимущественно выполнялись из торакотомного доступа. Пяти пациентам были выполнены расширенные комбинированные операции с резекцией грудной стенки: у 2 — с резекцией грудины, у 2 — с резекцией 7-8 ребра, у 1 — с восстановлением грудной стенки титановым каркасом. Трём пациентам была выполнена резекция диафрагмы, четырём — резекция перикарда.

Наиболее часто выполняемым объёмом операции были атипичные резекции лёгкого. 28 (14%) пациентам потребовалось выполнение лобэктомии. Более широкие объёмы оперативных вмешательств выполняли лишь в единичных случаях. Шести (3%) пациентам в связи с нерезектабельностью метастазов объём операции ограничили выполнением биопсии. Характер выполняемых оперативных вмешательств был схож у пациентов с остеосаркомами и саркомами мягких тканей.

Несмотря на то, что всем пациентам до выполнения операции было проведено подробное обследование, интраоперационные находки не всегда совпадали с диагностическими данными (Рисунок 120).

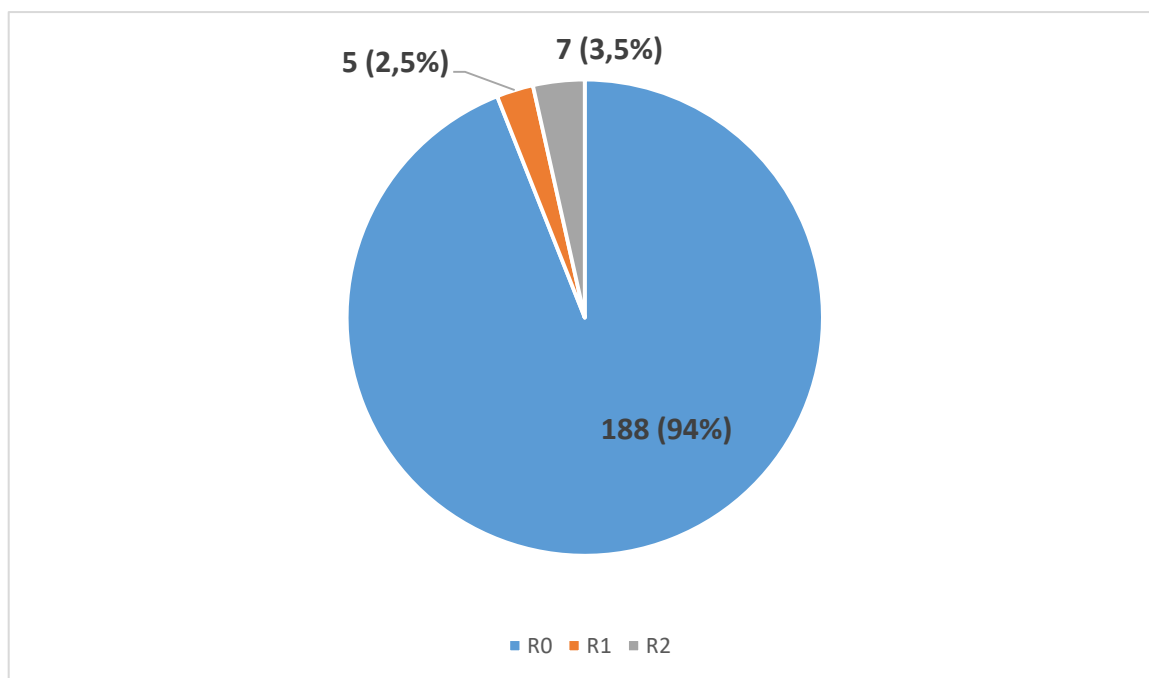


**Рисунок 120** — Сопоставление диагностических данных с интраоперационной ревизией

В подавляющем большинстве случаев данные МСКТ совпадали с данными интраоперационной ревизии. У 1 пациента операция ограничена диагностической

торакоскопией, т.к. не удалось выявить метастатических очагов. Учитывая, что для метастазов сарком характерно расположение метастазов в толще паренхимы лёгкого, такие очаги могут быть недоступны для идентификации во время торакоскопической операции. Мы проанализировали частоту интраоперационного выявления дополнительных метастатических очагов в зависимости от хирургического доступа (открытый или торакоскопический). Частота выявления новых метастатических очагов в нашей группе не зависела от хирургического доступа: 28 (21,4%) в группе открытых операций и 18 (26,1%) в группе торакоскопических операций ( $p=0,59$ ).

У 188 (94%) пациентов операции были выполнены в объёме R0 (Рисунок 121).



**Рисунок 121** — Радикализм операций у больных с метастазами сарком в лёгких

У 2 пациентов, которым не удалось выполнить резекцию метастатических очагов, операция выполнялась на фоне прогрессирования заболевания, у 3 при ревизии были обнаружены дополнительные множественные метастатические очаги, у 2 размеры метастатических очагов достигали 10 см и были признаны нерезектабельными.

В таблице 96 представлены данные о выборе открытого или торакоскопического доступа у пациентов в зависимости от локализации метастатических очагов в лёгких.

Видеоторакоскопический доступ наиболее часто выбирался для субплеврально расположенных метастатических очагов. Это могло оказать влияние на вероятность нахождения дополнительных метастатических очагов интраоперационно. В связи с этим мы проанализировали частоту выявления дополнительных метастатических очагов интраоперационно у пациентов, у которых все или часть очагов по данным предоперационного обследования располагались в толще паренхимы лёгкого. Дополнительные метастатические очаги в толще паренхимы лёгкого были выявлены у 14 (18,2%) пациентов во время открытых операций и у 2 (13,3%) пациентов — во время торакоскопических операций ( $p=0,73$ ). Разница не была статистически достоверной.

**Таблица 96** — Выбор торакоскопического или торакотомного доступа у больных с метастазами сарком в лёгких в зависимости от локализации очагов

Локализация метастазов	Хирургический доступ	
	торакотомия	видеоторакокопия
Только внутригрудные лимфоузлы	1 (0,5%)	2 (1%)
Субплевральные	53 (40,5%)	52 (75,4%)
В толще паренхимы	28 (21,4%)	7 (10,1%)
Субплевральные и в толще паренхимы	49 (37,4%)	8 (11,6%)
Всего	131 (100%)	69 (100%)

#### **7.4 Интраоперационные осложнения и послеоперационный период у пациентов после резекций внутригрудных метастазов сарком**

Только у 1 пациента, которому исходно планировалось выполнение торакоскопической операции, потребовалась конверсия из-за невозможности

идентификации метастатических очагов при торакокопии. Интраоперационных осложнений не было.

Трое (1,5%) пациентов погибли в раннем послеоперационном периоде от осложнений хирургического вмешательства. У всех троих пациентов развилась пневмония, у 2 из них — полиорганная недостаточность. Одному из этих пациентов была выполнена лобэктомия с одномоментным удалением тромба из правого предсердия, двум — резекция грудины с резекцией лёгкого.

Послеоперационные осложнения отмечены у 17 (8,5%) пациентов. Детально осложнения представлены в таблице 97.

**Таблица 97** — Послеоперационные осложнения в группе больных с метастазами сарком в лёгких

Осложнения	Число больных	%
Clavien-Dindo II		
Псевдомембранозный колит	1	0,5
Пневмония	8	4
Clavien-Dindo IVA		
Лёгочная недостаточность	2	1
Сердечная недостаточность	1	0,5
Почечная недостаточность	2	1
Clavien-Dindo V		
Пневмония	1	0,5
Полиорганная недостаточность	2	1

Как следует из таблицы 97, наиболее частым послеоперационным осложнением была пневмония, у 1 пациента она послужила причиной смерти, ещё у 1 пациента — причиной развития лёгочной недостаточности.

Также была проанализирована продолжительность использования наркотических анальгетиков и госпитализации в зависимости от хирургического доступа (Таблица 98).

**Таблица 98** — Послеоперационный период у больных с метастазами сарком в лёгких в зависимости от хирургического доступа

Характеристика	Торакотомия	Видеоторакоскопия	P
Медиана продолжительности использования наркотических анальгетиков, сут. (min-max)	3 (2-20)	0 (0-4)	<0,001
Медиана послеоперационного койко-дня, сут. (min-max)	8 (5-40)	4 (3-10)	<0,001

В исследовании после торакоскопических операций статистически достоверно был меньше койко-день и потребность в наркотических анальгетиках.

Частота лечебного патоморфоза метастазов сарком у пациентов, которым до резекции проводилось химиотерапевтическое лечение, представлена в таблице 99.

**Таблица 99** — Лечебный патоморфоз метастазов сарком в лёгких

Степень лечебного патоморфоза	Саркомы костей N, %	Саркомы мягких тканей N, %	Всего N, %	p
Нет патоморфоза	37 (37,4%)	13 (29,5%)	50 (35%)	0,699
Слабый (более 50% жизнеспособных клеток опухоли)	23 (23,2%)	13 (29,5%)	36 (25,2%)	
Умеренный (20-50% жизнеспособных клеток опухоли)	24 (24,2%)	10 (22,7%)	34 (23,8%)	
Выраженный (менее 20% жизнеспособных клеток опухоли)	9 (9,1%)	3 (6,8%)	12 (8,4%)	
Полный (отсутствие клеток опухоли)	6 (6,1%)	5 (11,4%)	11 (7,7%)	

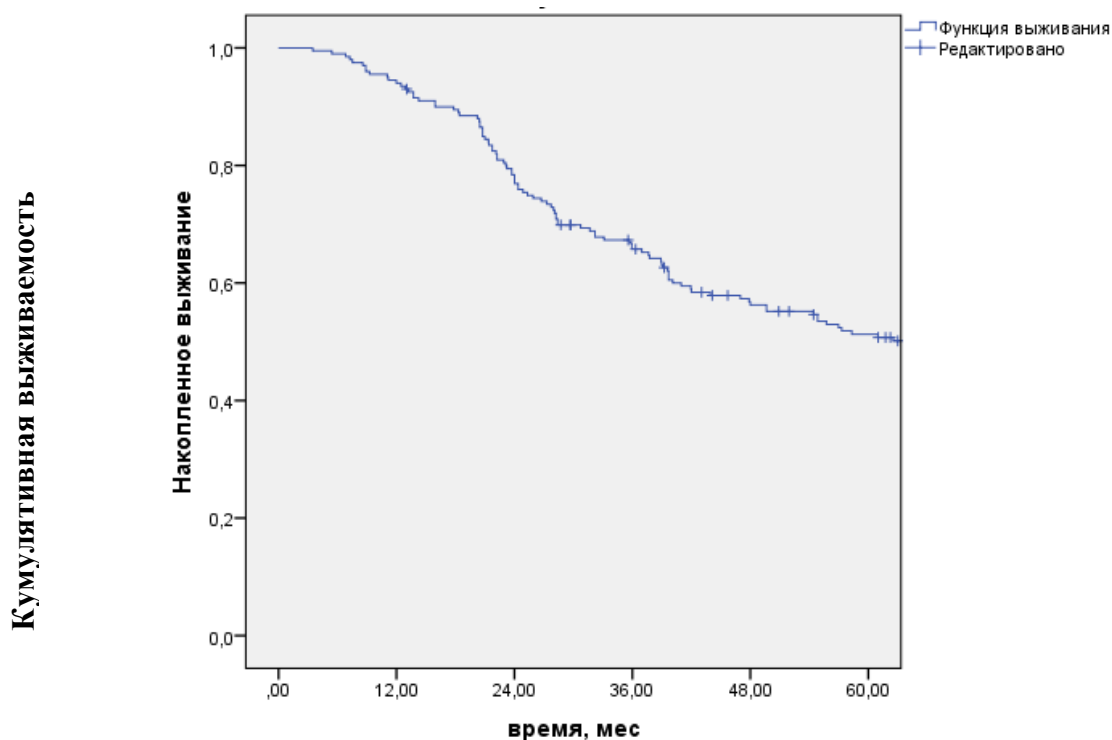
Частота достижения полного лечебного патоморфоза была относительно низкой — только у 5,5% пациентов. У 42% пациентов не достигнуто эффекта от химиотерапии или достигнут лишь слабый патоморфоз, не имеющий

клинического значения. Вероятность достижения выраженного и полного лечебного патоморфоза не различалась у пациентов с остеосаркомами и саркомами мягких тканей: 15 (15,2%) и 8 (18,2%), ( $p=0,8$ ).

### 7.5 Отдалённые результаты лечения больных с внутригрудными метастазами сарком

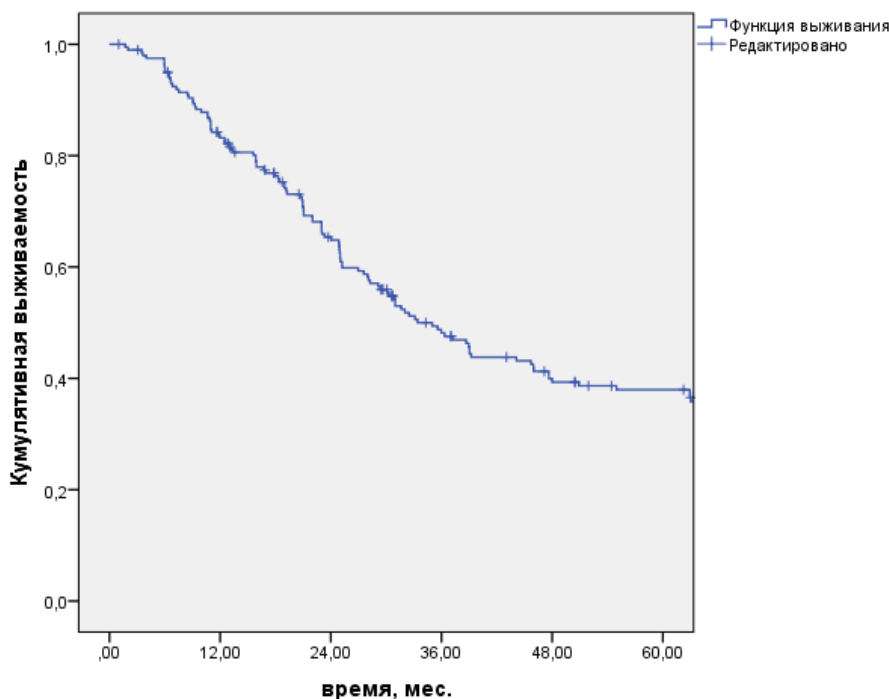
Медиана наблюдения в исследуемой группе составила 53,2 месяца (от 3,5 мес. до 252 мес.). Трое (1,5%) пациентов выбыли из-под наблюдения в срок до 1 года после операции.

Общая 5-летняя выживаемость в исследуемой группе составила 50,7% (Рисунок 122).



**Рисунок 122** — Общая выживаемость пациентов, которым были выполнены резекции метастазов сарком в лёгких

Пятилетняя выживаемость без прогрессирования в исследуемой группе составила 38% (Рисунок 123).



**Рисунок 123** — Выживаемость без прогрессирования пациентов, которым были выполнены резекции метастазов сарком в лёгких

Мы проанализировали общую выживаемость, а также выживаемость без прогрессирования в зависимости от ряда факторов, которые потенциально могли иметь прогностическое значение.

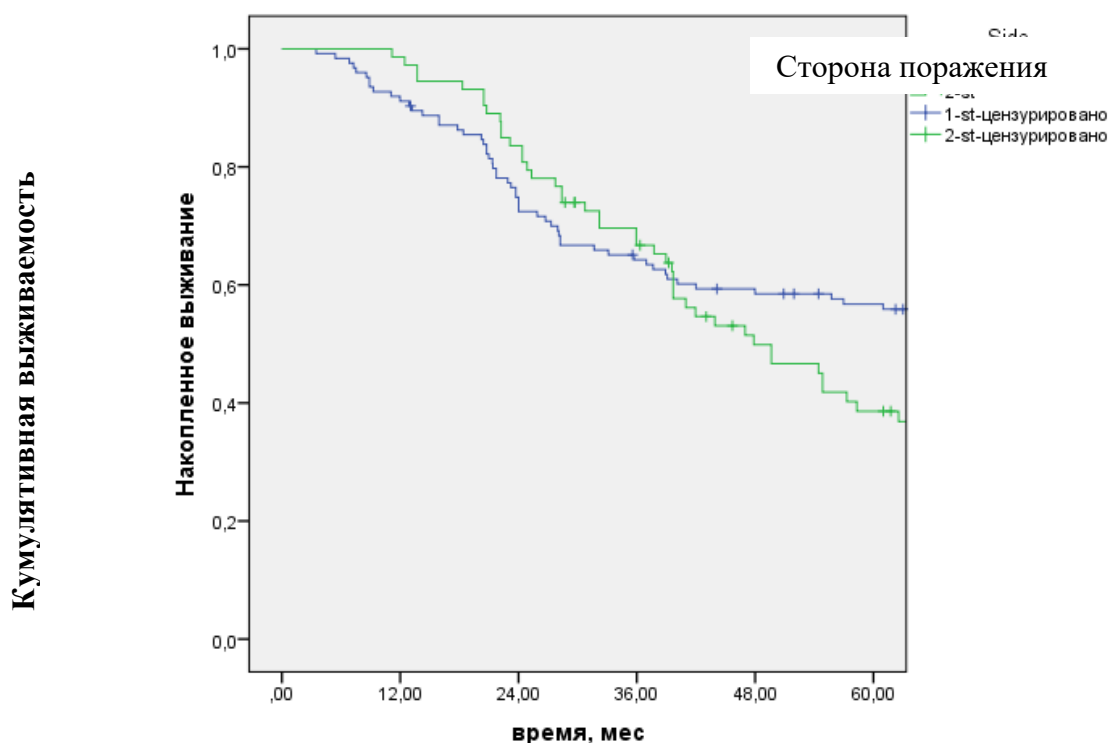
Данные анализа выживаемости в зависимости от наличия метастатического поражения второго лёгкого представлена в таблице 100.

**Таблица 100** — Выживаемость больных саркомаами в зависимости от распространённости поражения лёгких

Распространённость поражения	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Унилатеральное поражение лёгких	55,9	46,1
Билатеральное поражение лёгких	38,6	15,7
p	0,095	<0,0001
OR	1,376	1,936
95% ДИ	0,944-2,005	1,342-2,792



Отмечена выраженная тенденция к более низким показателям общей выживаемости в подгруппе пациентов с двухсторонним поражением лёгких, однако она не достигла статистически достоверных значений (Рисунок 124).

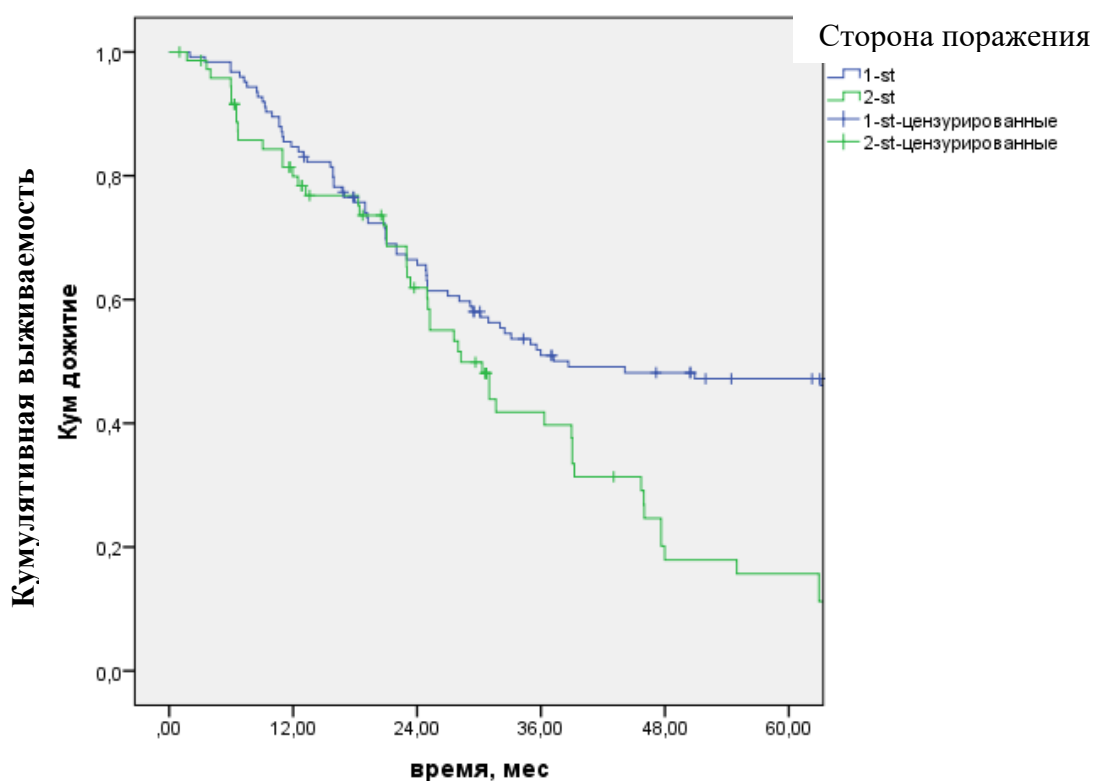


**Рисунок 124** — Общая выживаемость больных с метастазами сарком в лёгких в зависимости от распространённости опухолевого поражения в лёгких

График ВВП в зависимости от распространённости опухолевого поражения в лёгких представлен на рисунке 125.

Выживаемость без прогрессирования достоверно ниже в группе пациентов с двухсторонним поражением лёгких. Различия в выживаемости становились более выраженными после двух лет наблюдения.

Гистологически по видам сарком исследуемая группа была очень разнородна, что не позволило провести демонстративный анализ выживаемости. Для оценки влияния вида сарком на отдалённые результаты лечения мы провели анализ в подгруппах больных с остеосаркомами и саркомами мягких тканей (Таблица 101).

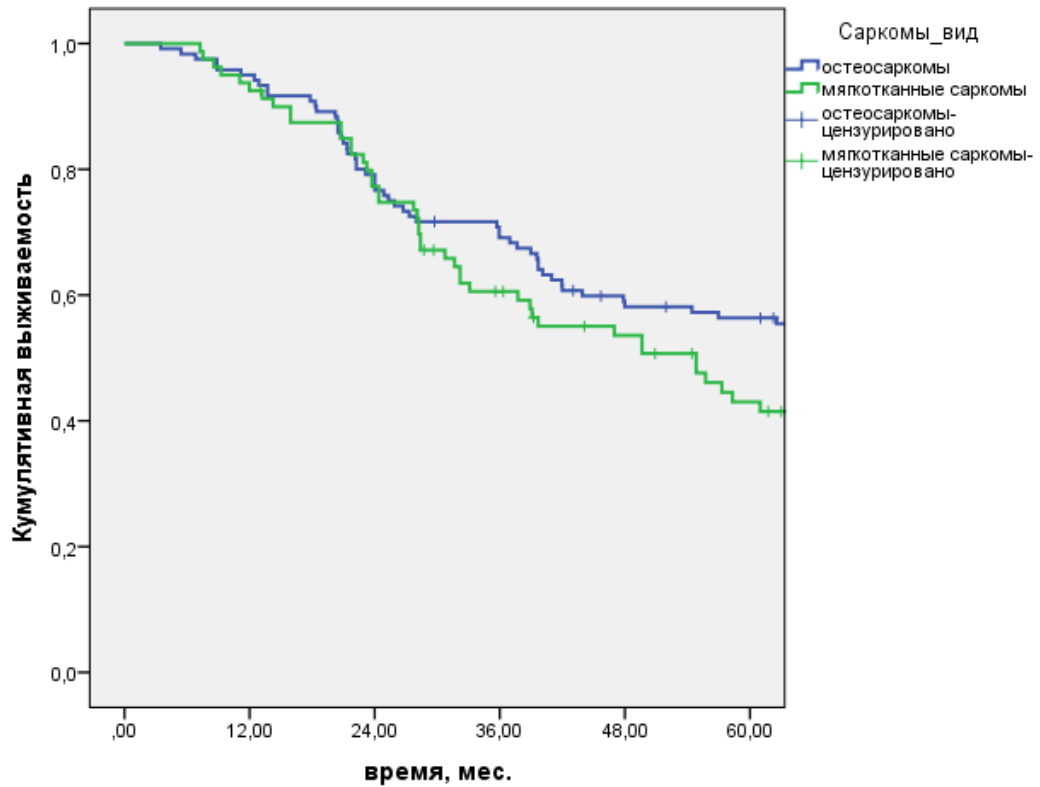


**Рисунок 125** — Выживаемость без прогрессирования больных с метастазами сарком в лёгких в зависимости от распространённости опухолевого поражения в лёгких

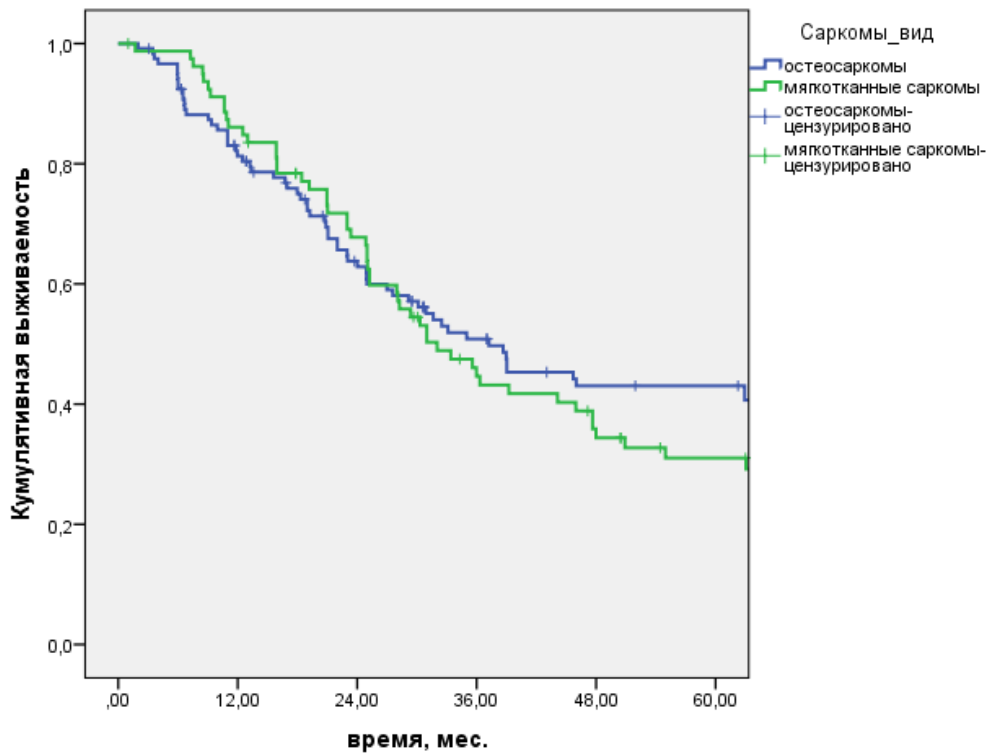
**Таблица 101** — Выживаемость в зависимости от вида сарком

Вид саркомы	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Остеосаркома	56,4	43
Саркома мягких тканей	41,5	31
p	0,453	0,562
ОР	1,155	1,11
95% ДИ	0,792-1,686	0,779-1,583

График ОВ пациентов с различными видами сарком представлен на рисунке 126. Тенденция к более низкой ОВ в группе пациентов с саркомами мягких тканей не достигла статистически достоверных значений. График ВБП в данных подгруппах представлен на рисунке 127.



**Рисунок 126** — Общая выживаемость больных с метастазами сарком в лёгких в зависимости от их вида



**Рисунок 127** — Выживаемость без прогрессирования больных с метастазами сарком в лёгких в зависимости от их вида

Аналогичная тенденция отмечалась и в показателях ВБП, однако также была статистически недостоверной. Отсутствие различий в отдалённых результатах лечения у пациентов с остеосаркомами и саркомами мягких тканей позволило нам объединить эти группы при анализе дополнительных факторов, которые могли повлиять на выживаемость.

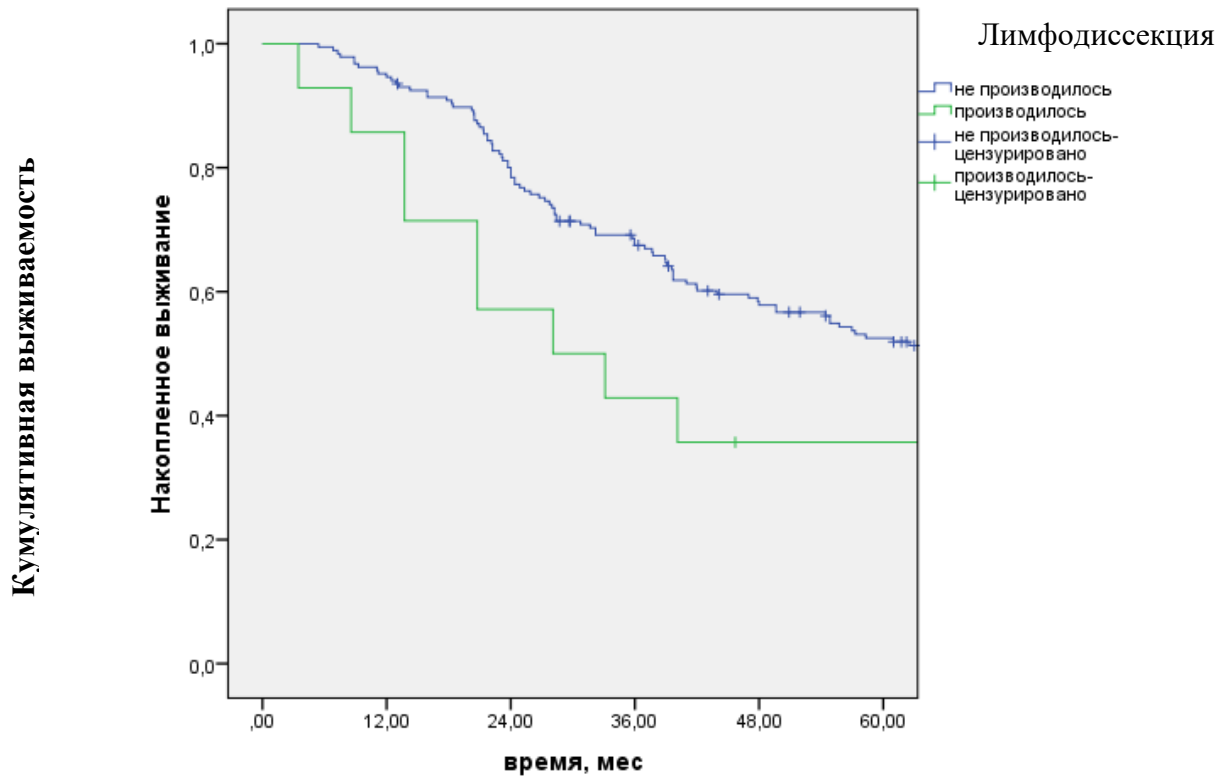
Также выполнение лимфодиссекции не привело к достоверному изменению отдалённых результатов лечения (Таблица 102).

**Таблица 102** — Выживаемость в зависимости от удаления внутригрудных лимфатических узлов у пациентов с метастазами сарком

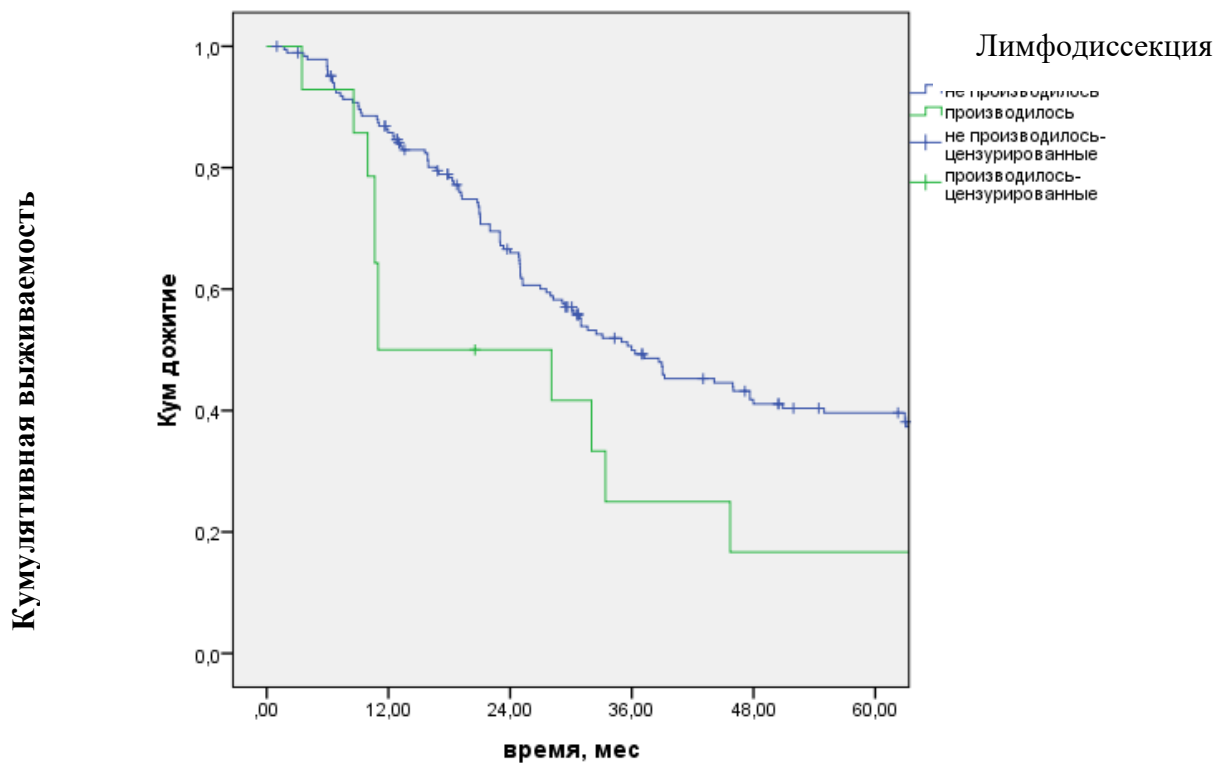
Лимфодиссекция	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Проводилась	35,7	16,7
Не проводилась	52,5%	38,1
p	0,133	0,052
ОР	1,675	1,848
95% ДИ	0,847-3,314	0,993-3,437

Следует учитывать, что лимфодиссекция выполнялась только у пациентов с подозрением на метастатическое поражение внутригрудных лимфатических узлов. Это может объяснить тенденцию к более низкой выживаемости в данной группе (Рисунки 128 и 129).

Тенденция к более низкой ОВ у пациентов, которым потребовалось выполнение лимфодиссекции, не достигла статистически достоверных значений. Аналогичные результаты получены и при анализе ВБП (Рисунок 129).



**Рисунок 128** — Общая выживаемость больных с метастазами сарком в лёгких в зависимости от удаления внутригрудных лимфатических узлов



**Рисунок 129** — Выживаемость без прогрессирования больных с метастазами сарком в лёгких в зависимости от удаления внутригрудных лимфатических узлов

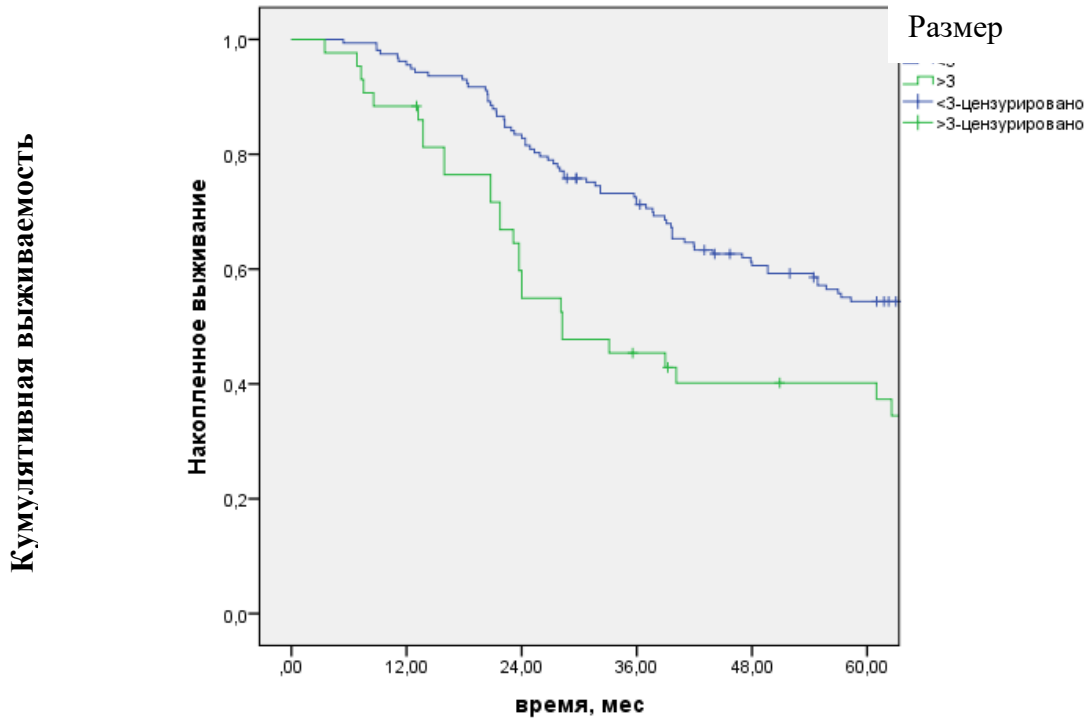
Как ОВ, так и ВБП были ниже у пациентов, которым выполняли лимфодиссекцию. Данные различия не достигли статистической достоверности, что может быть связано с небольшим числом пациентов в группе лимфодиссекции. Данный параметр имеет ограниченное значение для ретроспективного исследования, учитывая невозможность полноценного изучения факторов, которые влияли на принятие решение о выполнении данного объёма операции.

Размер метастатических очагов — один из наиболее часто оцениваемых параметров при определении показаний к хирургическому лечению. С целью формирования репрезентативных групп при анализе выживаемости мы разделили исследуемую группу на пациентов с максимальным размером метастатических очагов менее и более 3 см. Влияние этого параметра на выживаемость также было проанализировано в нашей работе (Таблица 103).

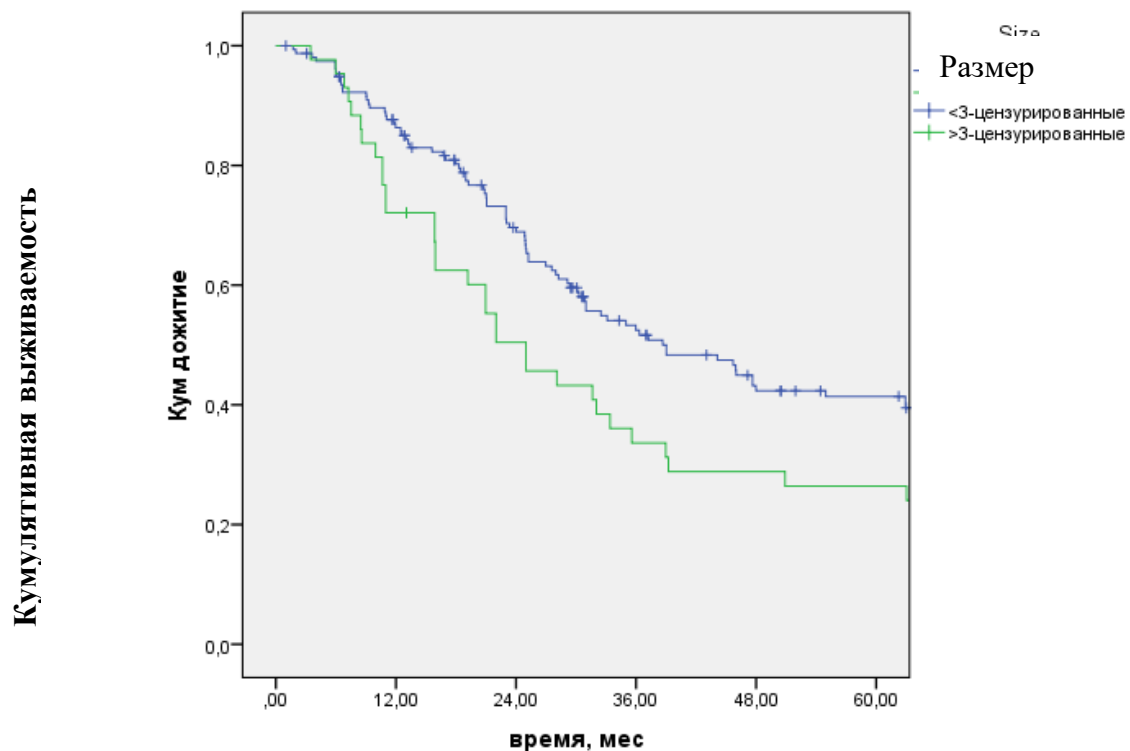
**Таблица 103** — Выживаемость больных с метастазами сарком в лёгких в зависимости от максимального размера метастатических очагов

Максимальный размер очагов	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Менее 3 см	54,4	41,4
Более 3 см	37,3	24
p	0,01	0,051
ОР	1,737	1,481
95% ДИ	1,131-2,666	0,995-2,206

Максимальный размер метастатических очагов достоверно влиял на показатель общей выживаемости, что позволило включить его в дальнейшем в многофакторный анализ. Графически влияние размеров метастатических очагов на выживаемость представлено на рисунках 130 и 131. Разница в показателях ОВ составила более 15%. Аналогичные результаты получены и при анализе ВБП (Рисунок 131).



**Рисунок 130** — Общая выживаемость больных с метастазами сарком в лёгких в зависимости от максимального размера метастатических очагов



**Рисунок 131** — Выживаемость без прогрессирования больных с метастазами сарком в лёгких в зависимости от максимального размера метастатических очагов

Различия в ВВП составили 17,4% и были близки к статистической достоверности.

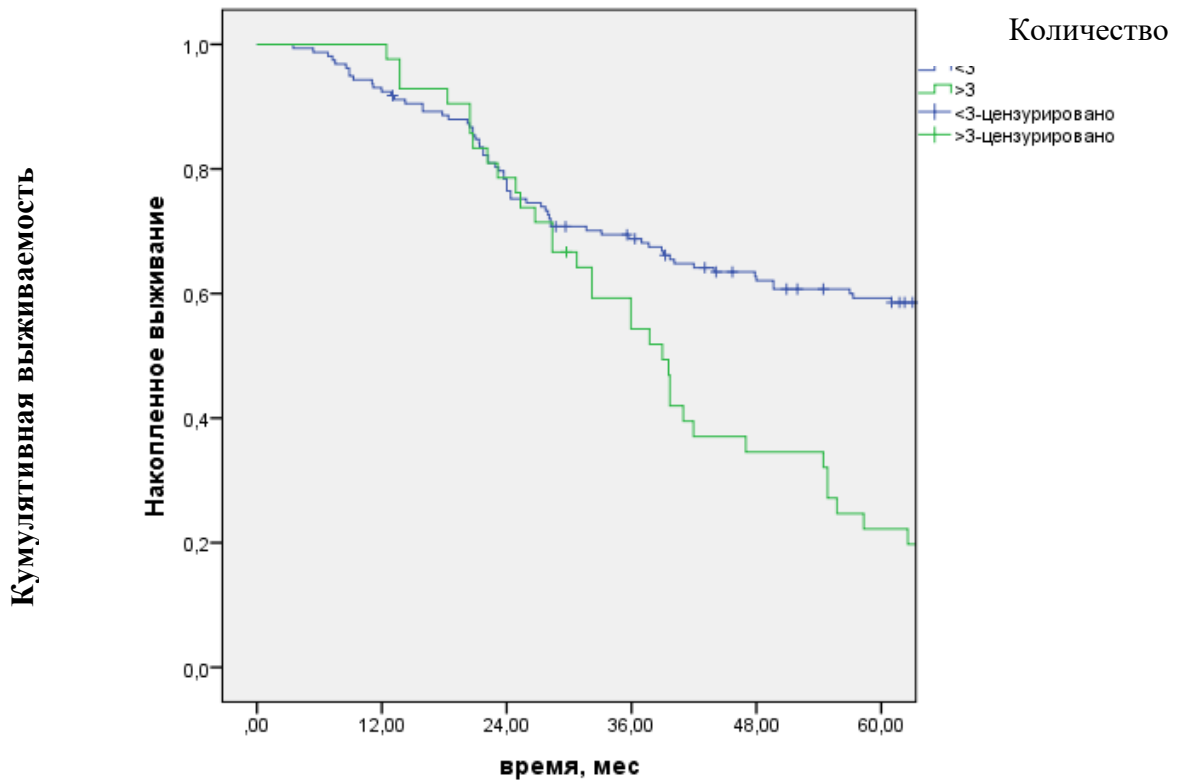
Другим часто оцениваемым параметром является количество метастазов в лёгких. Для получения репрезентативных групп мы разделили исследуемую группу на пациентов с единичными (3 и меньше) или множественными очагами в лёгких (на основании данных предоперационного обследования). Результаты данного анализа представлены в таблице 104.

**Таблица 104** — Выживаемость больных с метастазами сарком в лёгких в зависимости от количества метастатических очагов в грудной полости

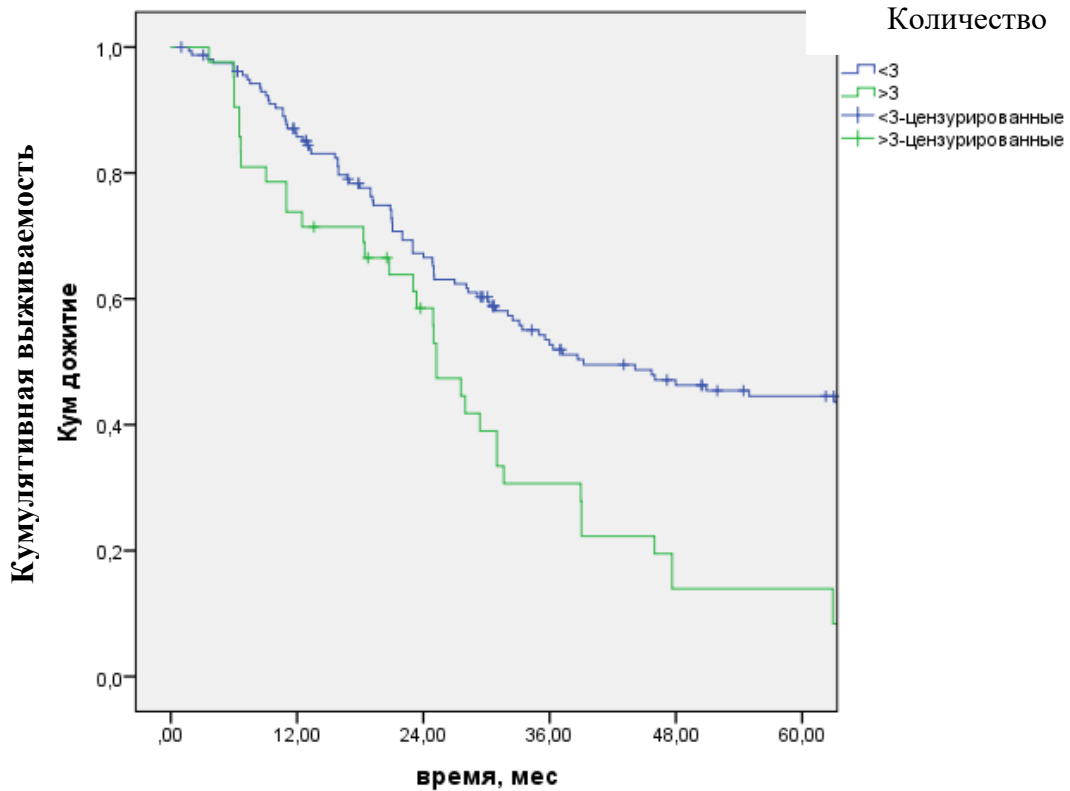
Количество метастазов в лёгких	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Меньше или равно 3	58,6	44,5
Больше 3	22,2	13,9
p	<0,0001	<0,0001
ОР	2,136	2,05
95% ДИ	1,426-3,199	1,38-3,044

Графически выживаемости пациентов в зависимости от количества метастатических очагов в лёгких представлена на рисунках 132 и 133. Количество метастатических очагов было одним из факторов, который оказывал наиболее значимое влияние на ОВ.





**Рисунок 132** — Общая выживаемость больных с метастазами сарком в лёгких в зависимости от количества метастазов в лёгких



**Рисунок 133** — Выживаемость без прогрессирования больных саркомами в зависимости от количества метастазов в лёгких

Пятилетняя ВБП была более чем на 30% выше в группе пациентов, у которых исходно определялось менее 3 метастатических очагов. Данный параметр был отобран для проведения многофакторного анализа.

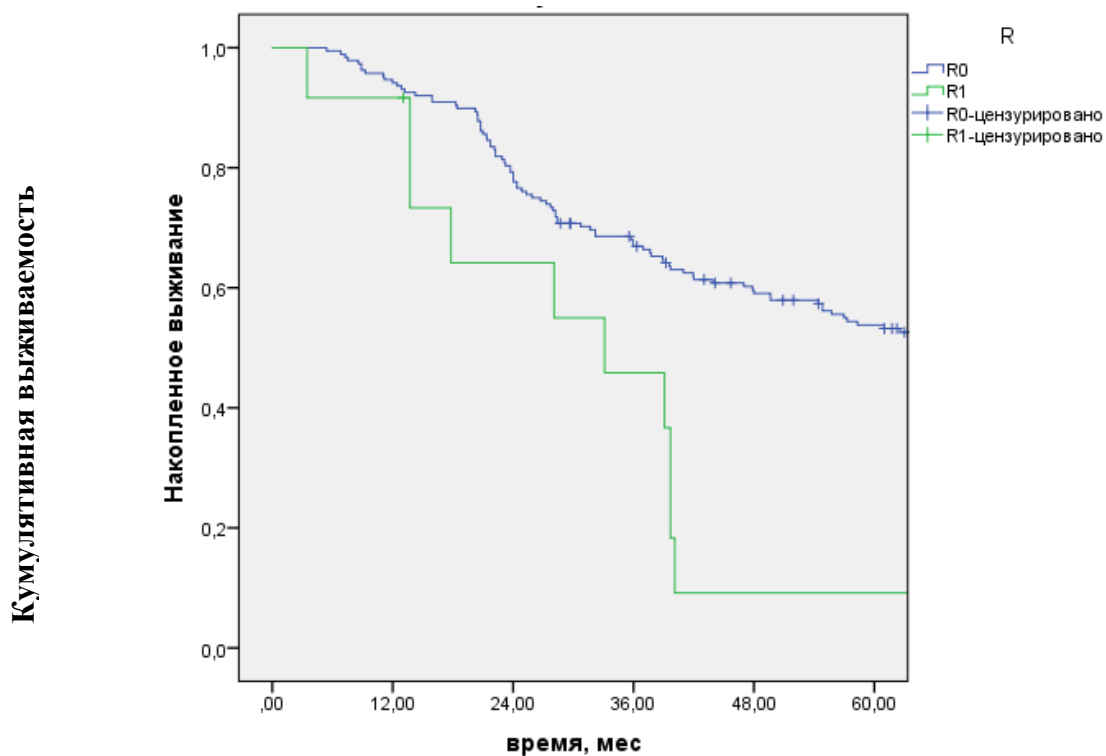
Выполнение R0 резекции — один из ключевых прогностических факторов при удалении первичной опухоли, который, тем не менее, не всегда играет столь значимую роль при операциях по поводу метастатического поражения. Результаты анализа исследуемой группы представлены в таблице 105.

**Таблица 105** — Выживаемость в зависимости от радикальности операции при удалении метастазов в грудной полости

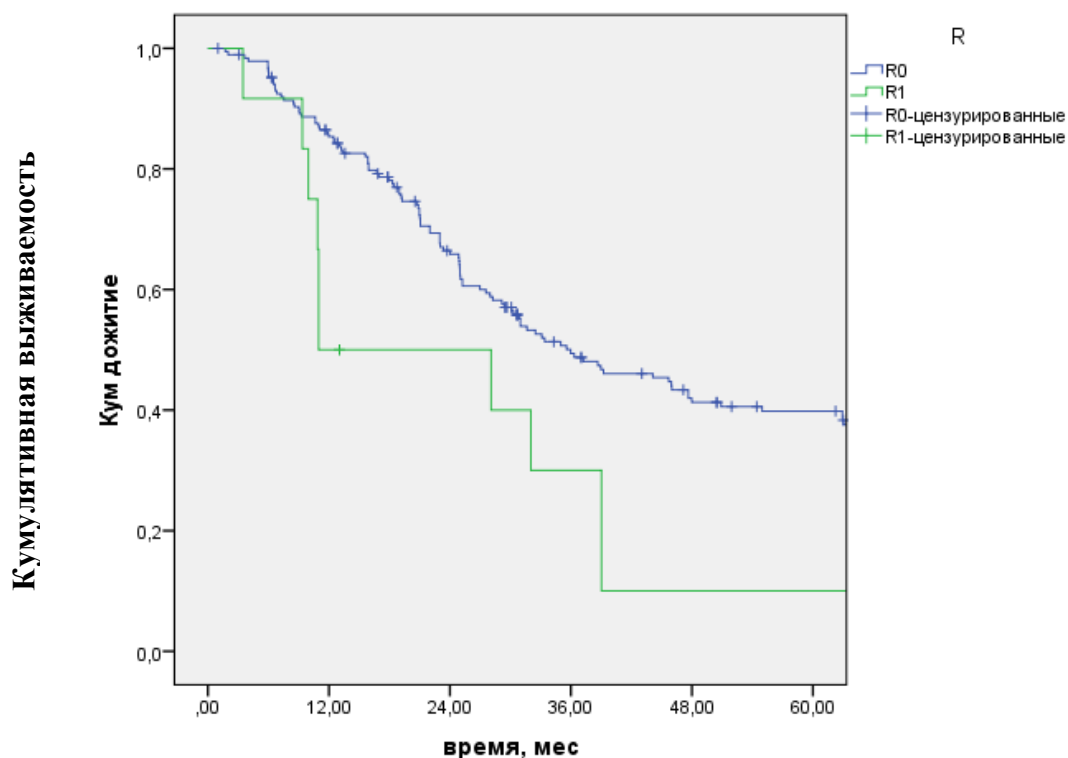
Радикальность операции	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
R0	53,2	39,8
R1-2	9,2	10
p	0,02	0,014
ОР	2,688	2,205
95% ДИ	1,395-5,179	1,15-4,229

Как следует из таблицы 105, выполнение резекции в объёме R0 было одним из наиболее значимых прогностических факторов. Различия в выживаемости, как общей, так и безрецидивной при радикальных и нерадикальных операциях оказались статистически достоверными, что в очередной раз подчёркивает важность тщательного планирования хирургического вмешательства и целесообразность его выполнения только при возможности достижения чистых краёв резекции. Выживаемость в зависимости от радикальности операции, выполненной по поводу метастатического поражения, представлена на рисунках 134 и 135.

Несмотря на небольшое количество пациентов, которым операции были выполнены в объёме R1-2 в нашей группе, различия в ОВ были статистически достоверны. Данные ВБП представлены на рисунке 135.



**Рисунок 134** — Общая выживаемость больных с метастазами сарком в лёгких в зависимости от радикальности операций по поводу метастазов в лёгких



**Рисунок 135** — Выживаемость без прогрессирования больных с метастазами сарком в лёгких в зависимости от радикальности операций по поводу метастазов в лёгких

Выживаемость без прогрессирования также была достоверно выше после операций, выполненных в объёме R0, что позволило включить этот фактор в многофакторный анализ, как для ОВ, так и для ВБП.

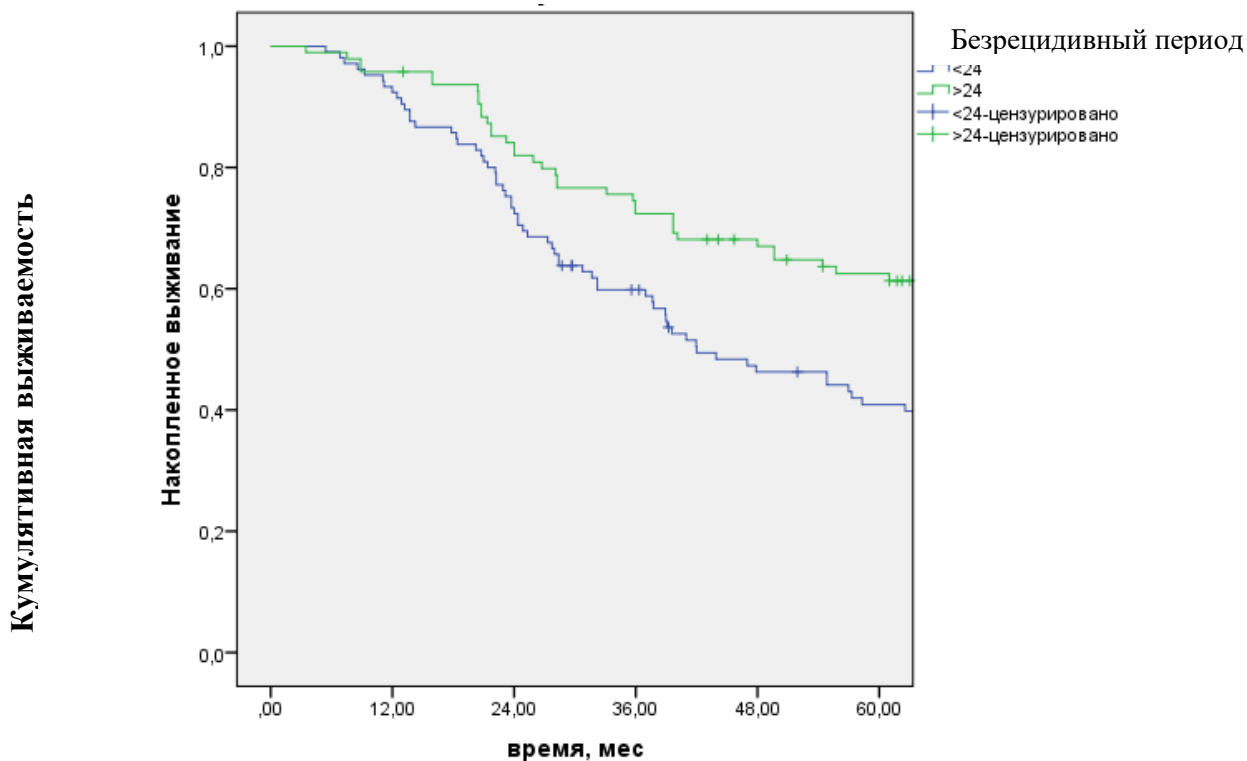
В таблице 106 представлены результаты анализа влияния сроков развития метастатического поражения лёгких у больных саркомами на прогноз заболевания.

**Таблица 106** — Выживаемость больных саркомами в зависимости от сроков развития метастазов в лёгких

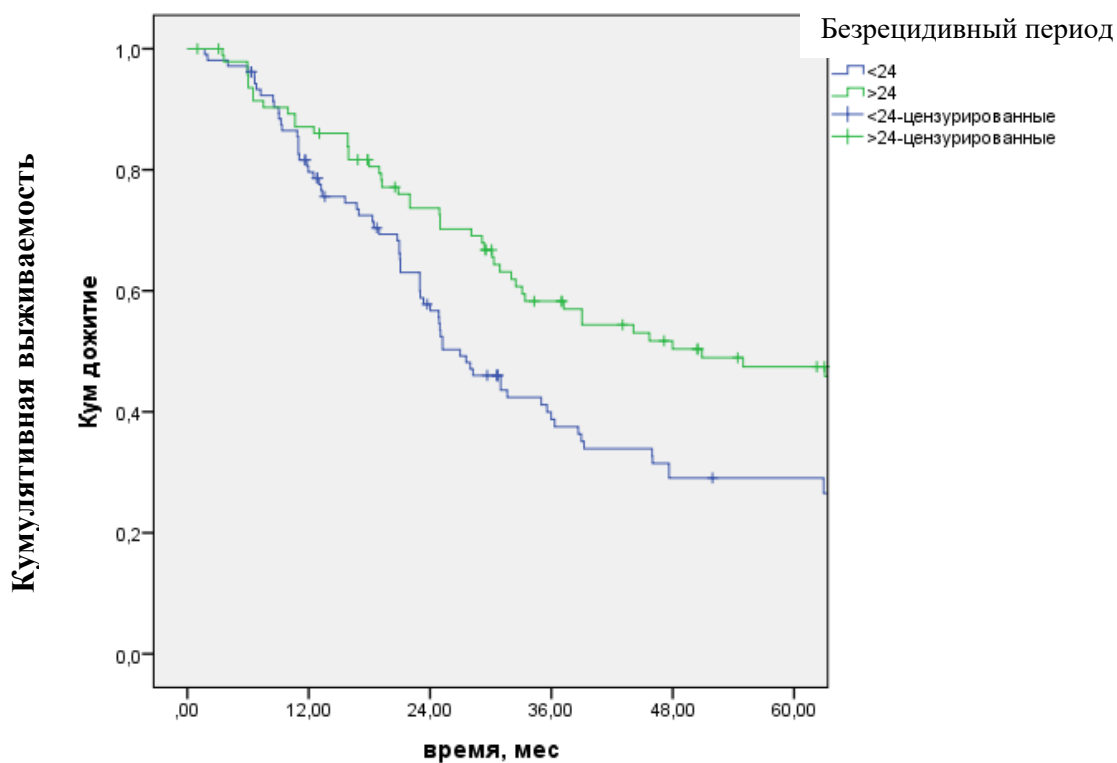
Срок до прогрессирования	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Менее 24 мес.	40,9	29,1
Более 24 мес.	61,3	47,4
p	<0,0001	<0,0001
ОР	0,501	0,531
95% ДИ	0,341-0,735	0,37-0,763

Выживаемость было достоверно выше в группе пациентов, у которых метастазы развились в срок более 2 лет с момента первичного радикального лечения. Графики выживаемости больных с метастазами сарком в лёгких в зависимости от сроков развития метастазов в лёгких представлены на рисунках 136 и 137.

При развитии метастазов в лёгких более чем через 2 года после первичного радикального лечения, ОВ была достоверно выше. Аналогичные результаты получены и в отношении ВБП (Рисунок 137).



**Рисунок 136** — Общая выживаемость больных с метастазами сарком в лёгких в зависимости от сроков развития метастазов в лёгких



**Рисунок 137** — Выживаемость без прогрессирования больных с метастазами сарком в лёгких в зависимости от сроков развития метастазов в лёгких

Достоверное влияние длительности безрецидивного периода на ОВ и ВБП позволило включить этот критерий в многофакторный анализ.

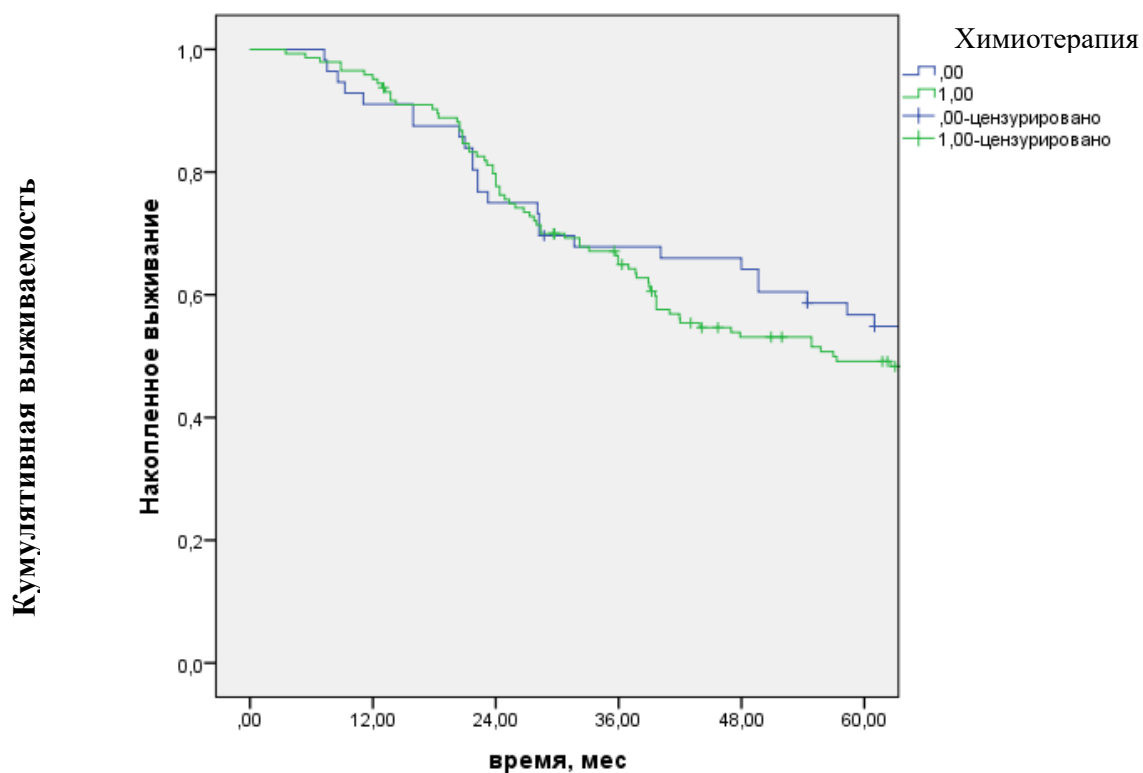
72% пациентов в исследуемой группе до резекции метастазов проводили системную химиотерапию: 99 (82,5%) пациентов с остеосаркомами и 45 (56,3%) пациентов с саркомами мягких тканей. Мы проанализировали влияние предшествующей химиотерапии на отдалённые результаты лечения после резекции внутригрудных метастазов (Таблица 107). Показано, что сам факт проведения химиотерапии не имел достоверного влияния на отдалённые результаты лечения.

**Таблица 107** — Выживаемости больных после резекций внутригрудных метастазов сарком в зависимости от наличия ранее проведённой химиотерапии

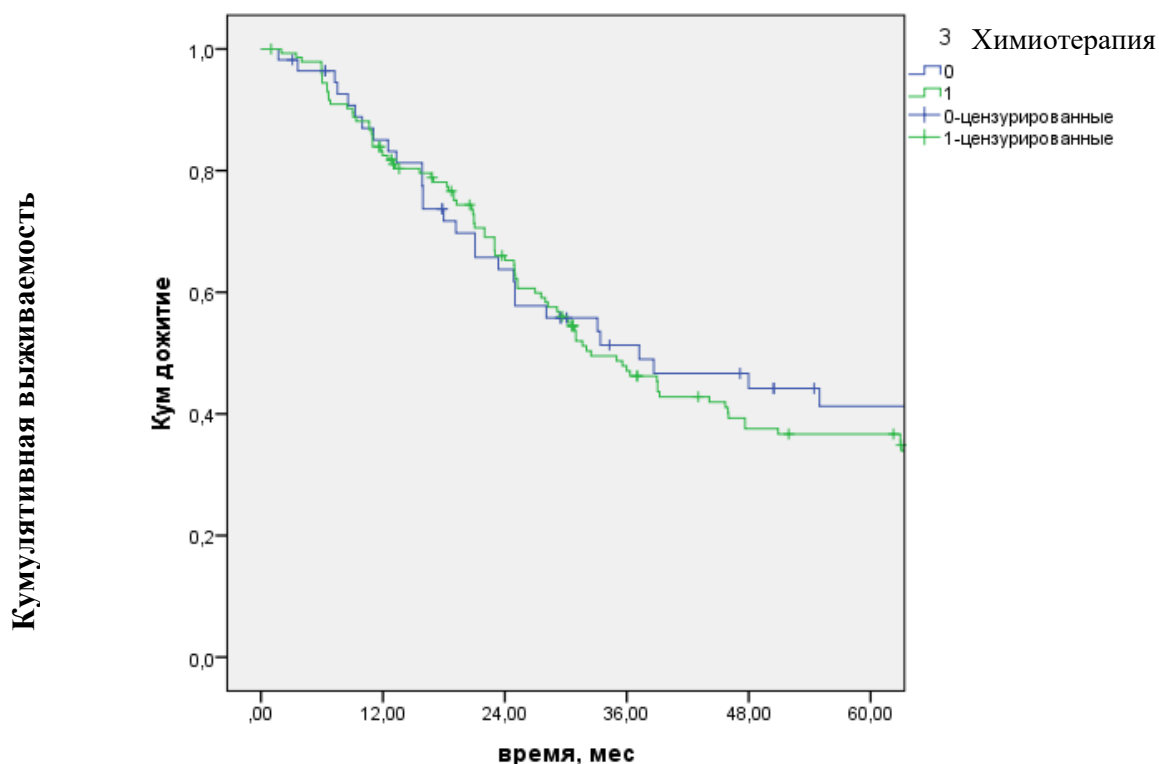
Химиотерапия	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Не проводилась	54,9	41,3
Проводилась	49,1	36,7
p	0,786	0,971
ОР	1,058	0,993
95% ДИ	0,703-1,594	0,669-1,472

Общая выживаемость больных в этих группах представлена на рисунке 138, ВБП — на рисунке 139.

Не было отмечено различий в ОВ при начале лечения с химиотерапии. Более того, абсолютные показатели ОВ в данной группе были ниже, что может быть связано с селекцией пациентов с менее благоприятными факторами в данную подгруппу. Аналогичные данные были получены и для ВБП.



**Рисунок 138** — Общая выживаемость больных с метастазами сарком в лёгких в зависимости от проведения химиотерапии до резекции метастазов



**Рисунок 139** — Выживаемость без прогрессирования больных с метастазами сарком в лёгких в зависимости от проведения химиотерапии до резекции метастазов

Безусловно, проведение ХТ могло иметь различное влияние у пациентов с метастазами остеосарком и сарком мягких тканей. Объединение данных групп было вынужденным, с целью создания более репрезентативной выборки, учитывая наличие схожих биологических характеристик этих заболеваний. Тем не менее, мы проанализировали роль ХТ и в отдельных подгруппах. Отдалённые результаты лечения пациентов с метастазами остеосарком представлены в таблице 108.

**Таблица 108** — Выживаемости больных после резекций внутригрудных метастазов остеосарком в зависимости от наличия ранее проведённой химиотерапии

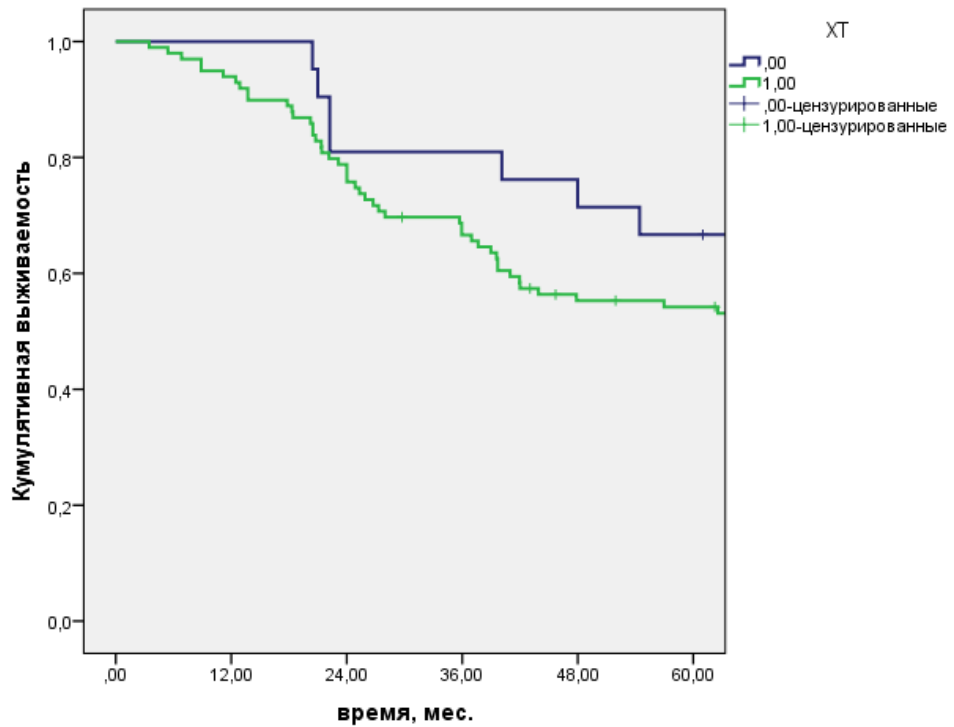
Химиотерапия	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Не проводилась	66,7	46,9
Проводилась	54,2	42,3
р	0,81	0,844
ОР	1,077	0,942
95% ДИ	0,588-1,972	0,516-1,719

Как следует из таблицы 108, в подгруппе пациентов с остеосаркомами, предшествующее проведение ХТ также не имело достоверного влияния на ОВ, если пациент был отобран для хирургического лечения.

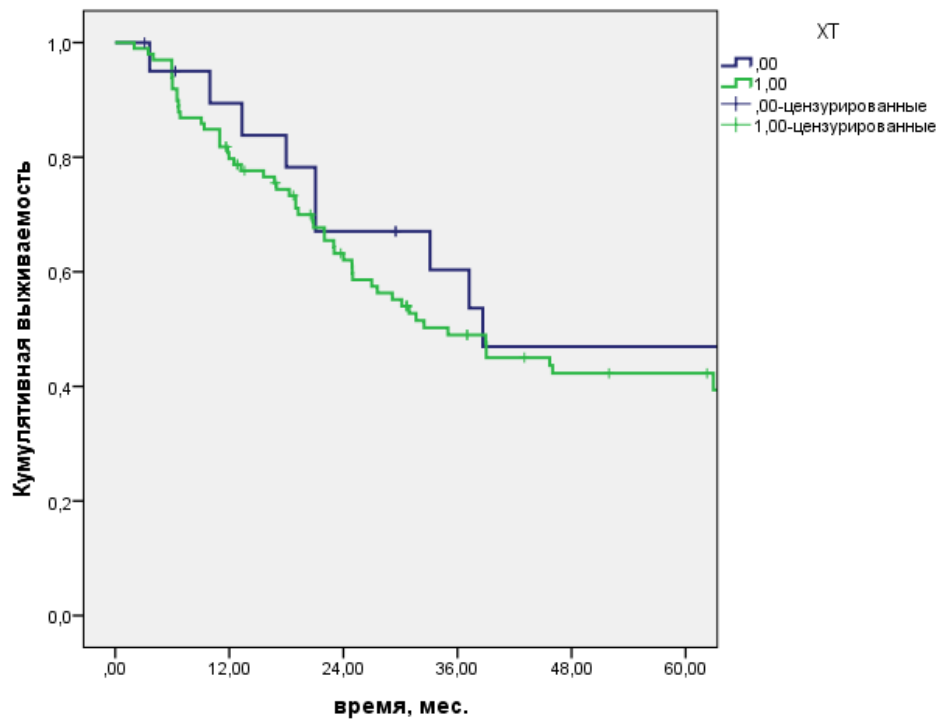
Графически ОВ представлена на рисунке 140.

Как следует из представленного графика, тенденция к более высоким показателям ОВ была в подгруппе пациентов, не получавших ХТ. Вероятно, это говорит о том, что для хирургического лечения на 1 этапе отбирали пациентов с более благоприятными формами заболевания. Графически БРВ представлена на рисунке 141.





**Рисунок 140** — Общая выживаемость больных с метастазами остеосарком в лёгких в зависимости от проведения химиотерапии до резекции метастазов



**Рисунок 141** — Выживаемость без прогрессирования больных с метастазами остеосарком в лёгких в зависимости от проведения химиотерапии до резекции метастазов

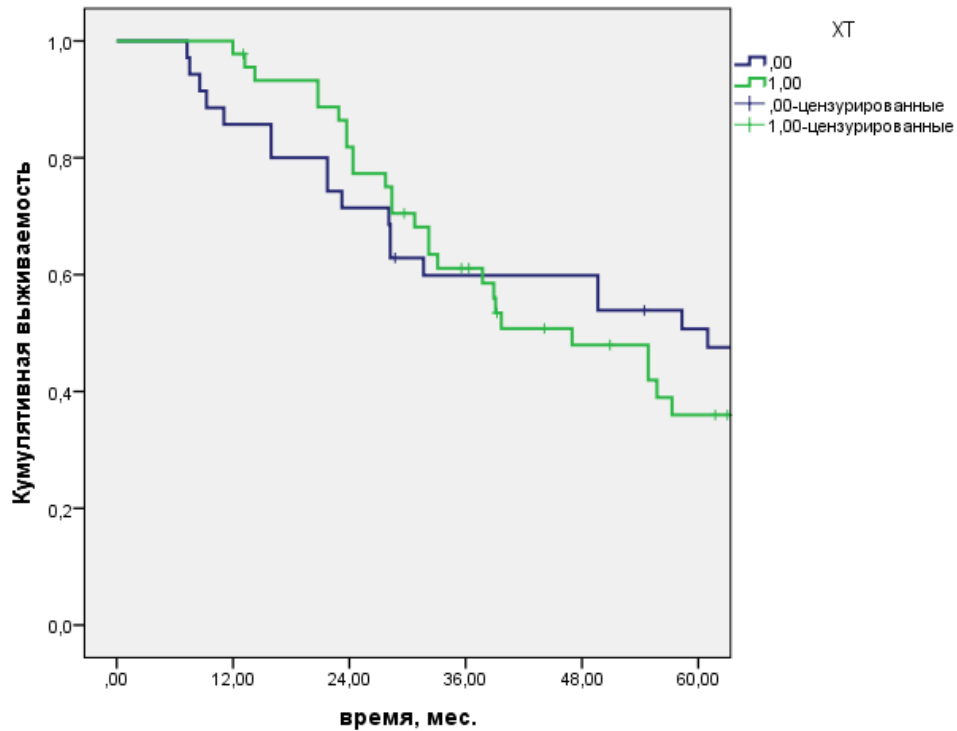
Схожие данные были получены и в отношении ВБП. Различия по этому критерию были минимальны. Аналогичный анализ был проведён в отношении метастазов сарком мягких тканей (Таблица 109).

**Таблица 109** — Выживаемости больных после резекций внутригрудных метастазов сарком мягких тканей в зависимости от наличия ранее проведённой химиотерапии

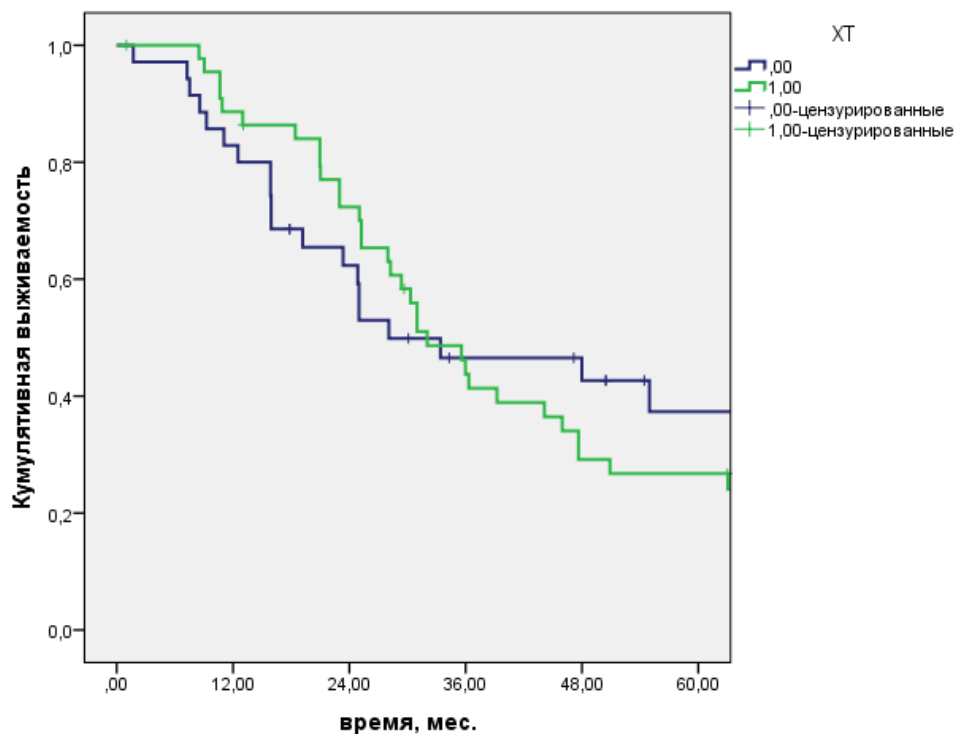
Химиотерапия	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Не проводилась	50,7%	37,3%
Проводилась	48%	26,7%
p	0,705	0,758
ОР	1,121	1,09
95% ДИ	0,618-2,035	0,63-1,885

Прогноз пациентов с метастазами сарком мягких тканей был хуже, однако и в данном случае проведение ХТ не влияло на отдалённые результаты лечения, что мы объясняем общими принципами селекции пациентов для проведения хирургических вмешательств. Графически ОВ пациентов с метастазами сарком мягких тканей в зависимости от проведения ХТ представлена на рисунке 142.

Как следует из представленного рисунка, различий в подгруппах не отмечено. Данные ВБП представлены на рисунке 143.



**Рисунок 142** — Общая выживаемость больных с метастазами сарком мягких тканей в лёгких в зависимости от проведения химиотерапии до резекции метастазов



**Рисунок 143** — Выживаемость без прогрессирования больных с метастазами сарком мягких тканей в лёгких в зависимости от проведения химиотерапии до резекции метастазов

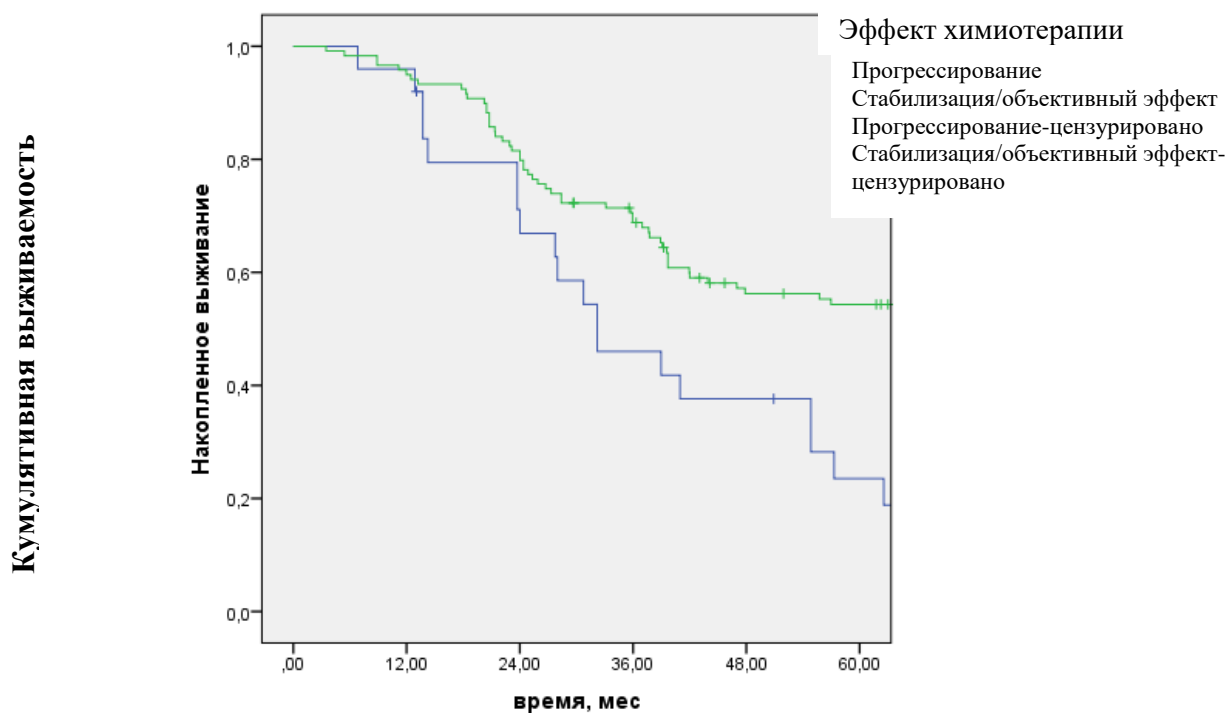
Также мы проанализировали отдалённые результаты лечения в подгруппе пациентов с саркомами, получавшими ХТ, в зависимости от её эффективности (Таблица 110).

**Таблица 110** — Выживаемость больных после резекции внутригрудных метастазов сарком в зависимости от клинического ответа на проведённую до операции ХТ

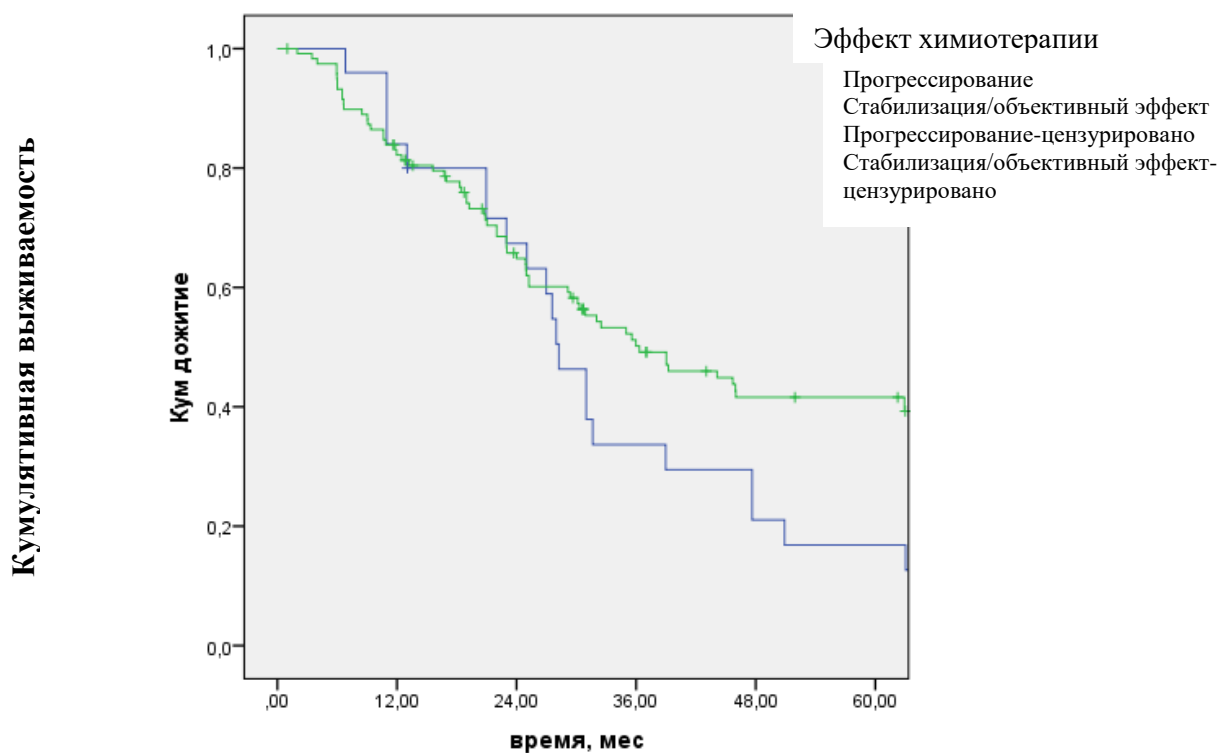
Эффект предшествующего лекарственного лечения	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Прогрессирование	23,5	12,6
Стабилизация/ частичный ответ	54,3	39,3
p	0,02	0,048
ОР	0,46	0,619
95% ДИ	0,276-0,766	0,382-1,002

Анализ ОВ в подгруппе пациентов, которые получали ХТ до удаления метастазов, в зависимости от её эффекта, представлен на рисунке 144.

В то время как само проведение ХТ до операции не имело прогностического значения в исследуемой группе, ОВ была достоверно выше в группе пациентов, у которых проведённая химиотерапия была эффективной. Аналогичные данные были получены в отношении ВБП (Рисунок 145).



**Рисунок 144** — Общая выживаемость больных с метастазами сарком в лёгких в зависимости от эффекта от проведённой до резекции метастазов химиотерапии



**Рисунок 145** — Выживаемость без прогрессирования больных с метастазами сарком в лёгких в зависимости от эффекта от проведённой до резекции метастазов химиотерапии

Прогрессирование на фоне химиотерапии было связано с более низкой ВБП. Достоверные различия в показателях выживаемости говорят о необходимости учёта данного фактора при планировании хирургического лечения у пациентов с метастазами сарком в лёгких. Тем не менее, даже при выполнении операций на фоне прогрессирования опухолевого процесса, у 23,5% пациентов удавалось добиться 5-летней выживаемости. Это категория пациентов, у которых на момент хирургического лечения фактически отсутствовали ресурсы других видов лечения. Несмотря на то, что удаление метастазов в лёгких на фоне неэффективного предшествующего химиотерапевтического лечения следует признать мерой отчаяния и фактором негативного прогноза, этот метод может обеспечить долгосрочную выживаемость у узкой когорты больных.

Учитывая выявленную значимость критерия ответа на химиотерапевтическое лечение, мы сочли необходимым проанализировать его в подгруппах пациентов с остеосаркомами и саркомами мягких тканей, учитывая, что роль ХТ может быть различной при этих заболеваниях. Отдалённые результаты лечения пациентов с внутригрудными метастазами остеосарком в зависимости от проведённой ХТ, представлены в таблице 111.

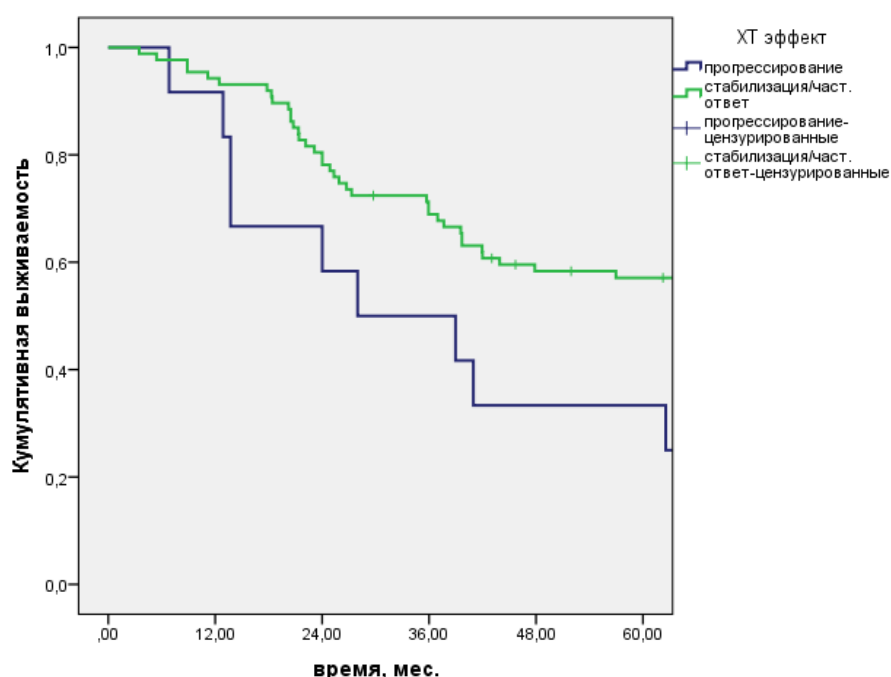
**Таблица 111** — Выживаемость больных после резекции внутригрудных метастазов остеосарком в зависимости от клинического ответа на проведённую до операции ХТ

Эффект предшествующего лекарственного лечения	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Прогрессирование	33,3	25
Стабилизация/ частичный ответ	57,1	45,1
p	0,018	0,203
ОР	0,445	0,645
95% ДИ	0,224-0,886	0,326-1,277

Как следует из представленной таблицы, эффект проведённой ХТ в большей степени влиял на ОВ пациентов с остеосаркомками, графически она представлена на рисунке 146.

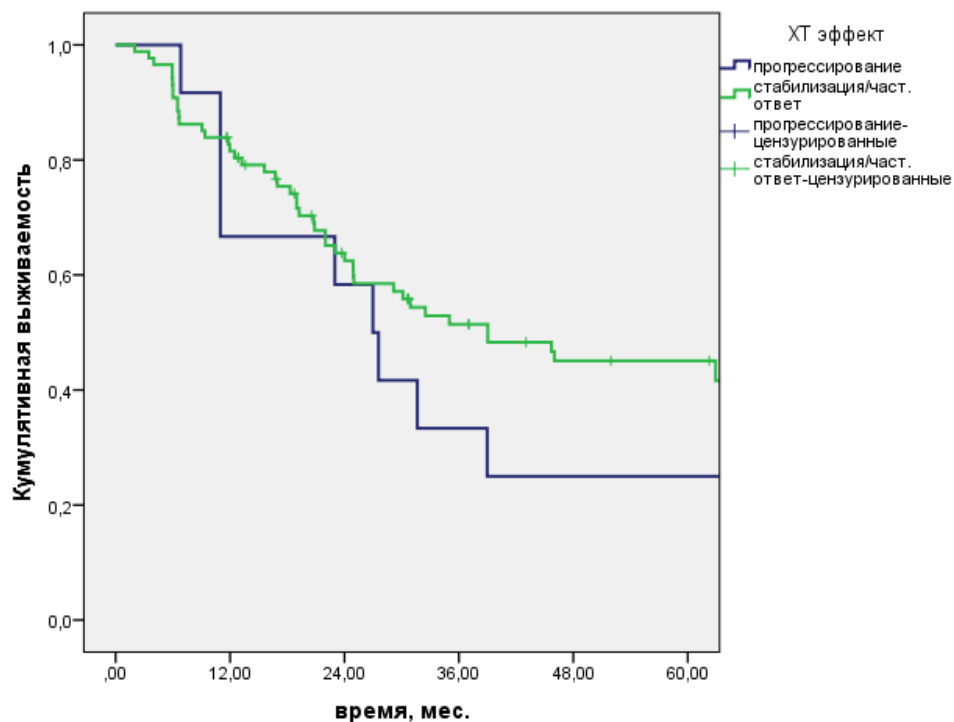
На графике ОВ можно видеть, что подгруппа пациентов с прогрессированием на фоне ХТ малочисленна и может быть недостаточно репрезентативна.

Графически ВВП представлена на рисунке 147.



**Рисунок 146** — Общая выживаемость больных с метастазами остеосарком в лёгких в зависимости от эффекта от проведённой до резекции метастазов химиотерапии

Возможно, отсутствие достоверности различий в ВВП обусловлено малочисленностью подгруппы пациентов с прогрессированием остеосарком на фоне химиотерапевтического лечения. Возможность достижения 25% 5-летней выживаемости без прогрессирования у пациентов, которым операцию выполняли на фоне отсутствия ресурсов лекарственного лечения, говорит об обоснованности агрессивной хирургической тактики у пациентов с метастазами остеосарком в лёгких, вне зависимости от эффекта предшествующего лекарственного лечения.



**Рисунок 147** — Выживаемость без прогрессирования больных с метастазами остеосарком в лёгких в зависимости от эффекта от проведённой до резекции метастазов химиотерапии

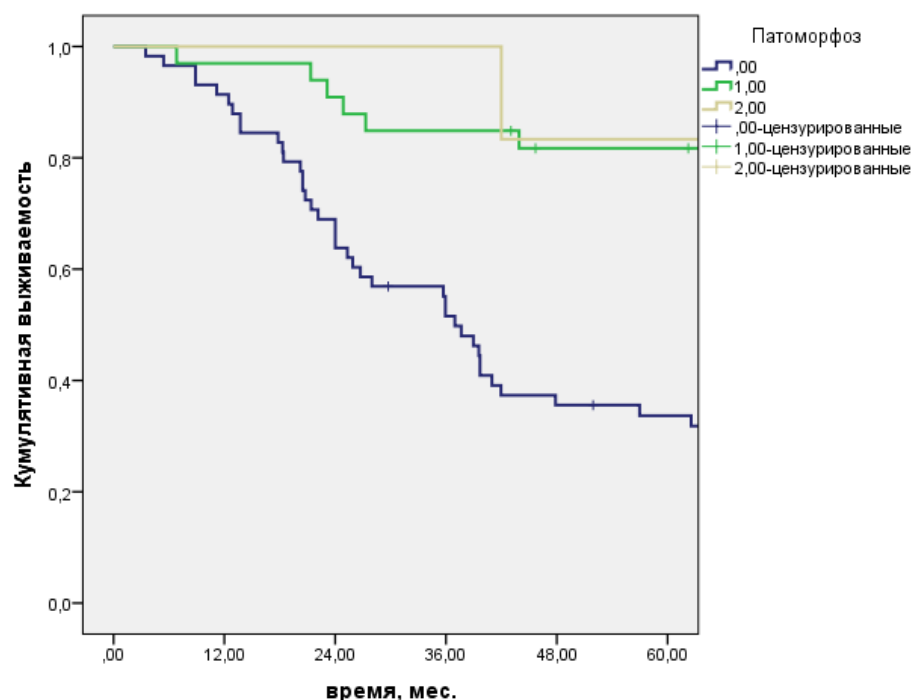
Мы также провели анализ отдалённых результатов лечения пациентов с внутригрудными метастазами остеосарком в зависимости от степени выраженности лечебного патоморфоза (Таблица 112).

**Таблица 112** — Выживаемость больных после резекций внутригрудных метастазов остеосарком в зависимости от лечебного патоморфоза после ранее проведённой химиотерапии

Лечебный патоморфоз	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Нет/слабый	33,7%	22,5%
Умеренный/выраженный	81,7%	72,8%
Полный	83,3%	80%
p	<0,0001	<0,0001
OR	0,249	0,301
95% ДИ	0,133-0,467	0,167-0,54



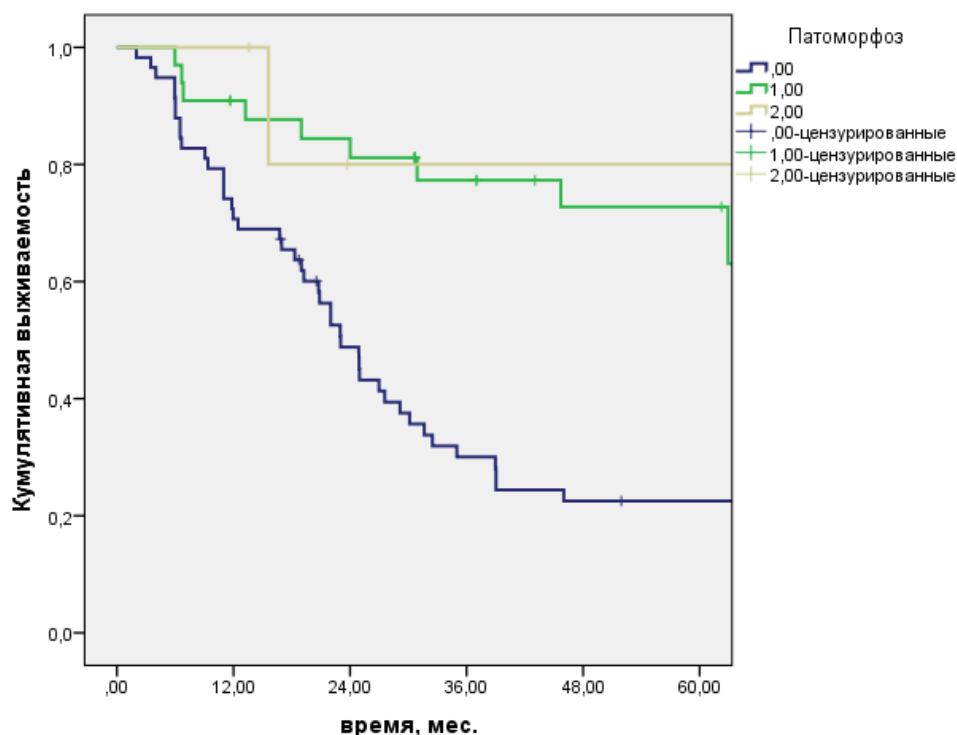
Степень выраженности лечебного патоморфоза, также, как и эффект лечения по критериям RECIST, коррелировал с отдалёнными результатами лечения. Более детально мы сравнили подгруппы при анализе графика ОВ (Рисунок 148). Различия были достоверны между подгруппами пациентов с отсутствием или слабым лечебным патоморфозом и умеренным или выраженным лечебным патоморфозом ( $p=0,02$ ), а также полным лечебным патоморфозом ( $p=0,018$ ). Различия между подгруппами пациентов с полным и умеренным или выраженным лечебным патоморфозом не были достоверны ( $p=0,39$ ).



**Рисунок 148** — Общая выживаемость больных с метастазами остеосарком в лёгких в зависимости от лечебного патоморфоза

Различия были достоверны между подгруппами пациентов с отсутствием или слабым лечебным патоморфозом и умеренным или выраженным лечебным патоморфозом ( $p=0,015$ ), а также полным лечебным патоморфозом ( $p=0,011$ ). Различия между подгруппами пациентов с полным и умеренным или выраженным лечебным патоморфозом не были достоверны ( $p=0,45$ ).

График ВВП в зависимости от лечебного патоморфоза внутригрудных метастазов остеосарком представлен на рисунке 149.



**Рисунок 149** — Выживаемость без прогрессирования больных с метастазами остеосарком в лёгких в зависимости от лечебного патоморфоза

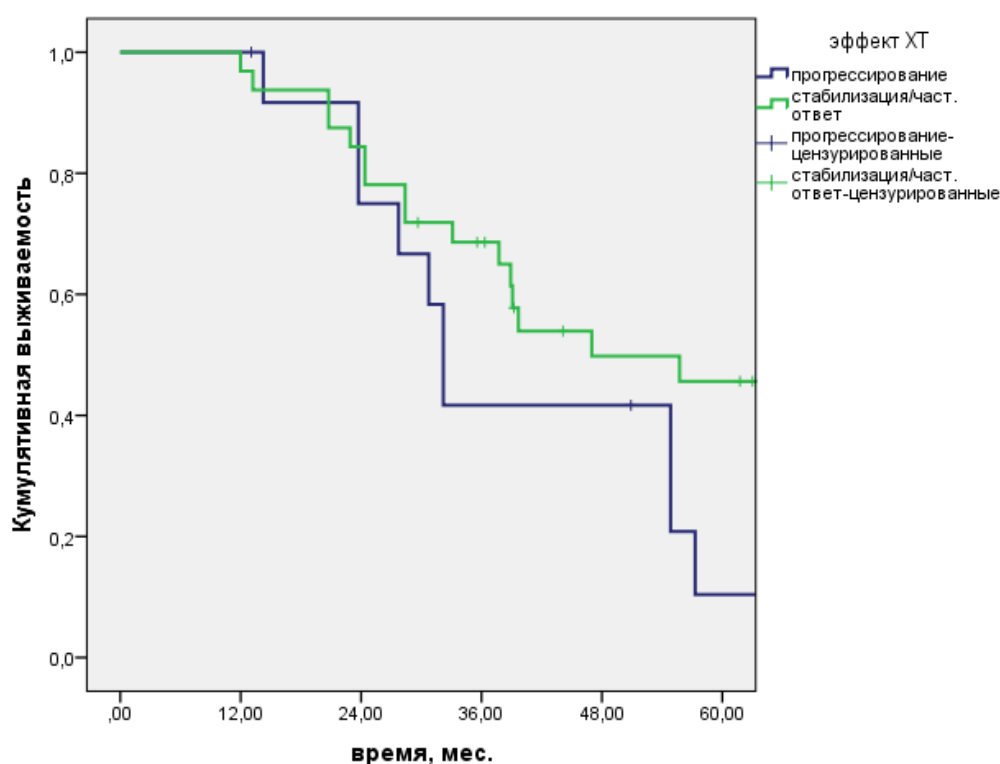
Был проведён отдельный анализ отдалённых результатов лечения в зависимости от эффекта ХТ в подгруппе пациентов с метастазами сарком мягких тканей (Таблица 113).

Таблица 113 — Выживаемость больных после резекции внутригрудных метастазов сарком мягких тканей в зависимости от клинического ответа на проведённую до операции ХТ

Эффект предшествующего лекарственного лечения	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Прогрессирование	10,4%	8,4%
Стабилизация/ частичный ответ	45,6%	34,1%
p	0,098	0,14
ОР	0,521	0,587
95% ДИ	0,235-1,152	0,285-1,207

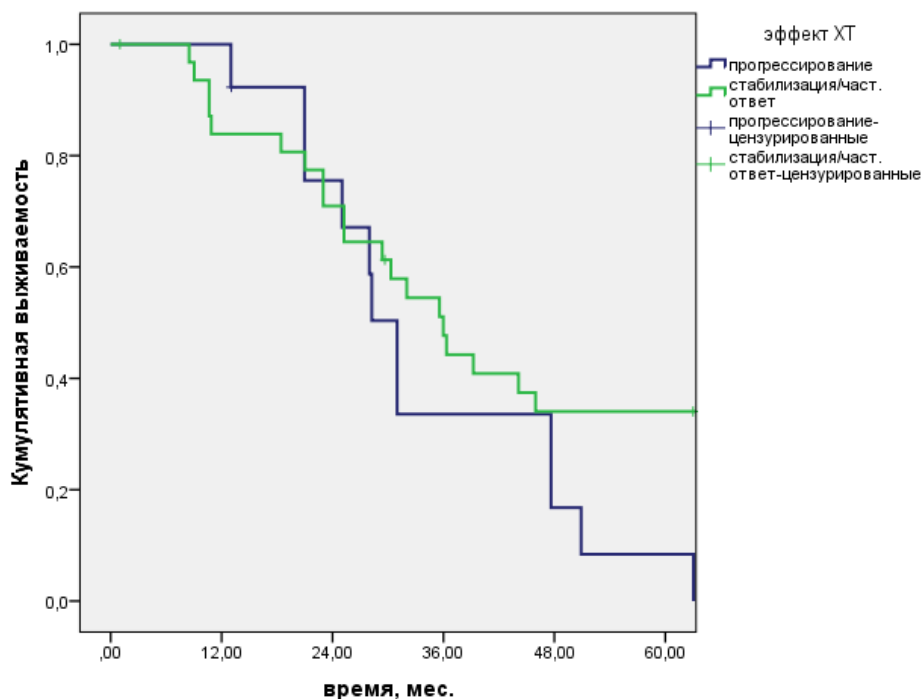
Как следует из представленной таблицы, эффект химиотерапевтического лечения в меньшей степени влиял на отдалённые результаты лечения пациентов с метастазами сарком мягких тканей. Данное наблюдение может быть объяснено как более значимой роли селекции пациентов для хирургического лечения, так и малочисленностью данной подгруппы (что исходно вынудило нас объединить пациентов с саркомами в одну исследуемую группу).

Графически ОВ пациентов с саркомами мягких тканей в зависимости от эффекта ХТ представлена на рисунке 150.



**Рисунок 150** — Общая выживаемость больных с метастазами сарком мягких тканей в лёгких в зависимости от эффекта от проведённой до резекции метастазов химиотерапии

Как следует из представленного рисунка, тенденция к более высокой ОВ была в подгруппе пациентов, у которых отмечалась стабилизация или частичный ответ на проводимую ХТ. Вероятно, эта тенденция могла достигнуть статистически достоверных значений в большей группе пациентов. ВБП представлена на рисунке 151.



**Рисунок 151** — Выживаемость без прогрессирования больных с метастазами сарком мягких тканей в лёгких в зависимости от эффекта от проведённой до резекции метастазов химиотерапии

Как следует из рисунка 151, тенденция к более высокой ВВП также была в подгруппе пациентов со стабилизацией или частичным ответом на ХТ.

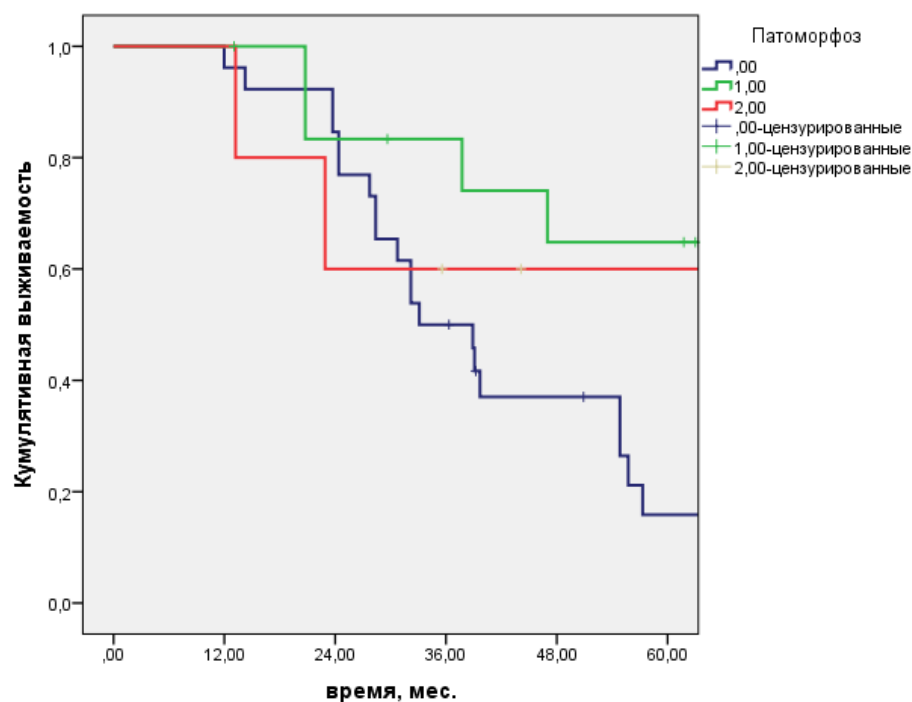
Таким образом, прогноз пациентов с метастазами сарком мягких тканей в лёгких, которых оперировали на фоне прогрессирования после предшествующей химиотерапии был значительно хуже, чем у аналогичной группы пациентов с остеосаркомами. Лишь единичные пациенты наблюдались более 5 лет без признаков заболевания. Тем не менее, даже эти результаты не позволяют полностью отказаться от хирургического метода лечения в данной подгруппе, учитывая отсутствие альтернативных методов. Появление новых схем лекарственной терапии потенциально может изменить данную ситуацию в будущем.

Мы проанализировали отдалённые результаты лечения в зависимости на наличия лечебного патоморфоза у пациентов с внутригрудными метастазами сарком мягких тканей (Таблица 114).

**Таблица 114** — Выживаемость больных после резекций внутригрудных метастазов сарком мягких тканей в зависимости от лечебного патоморфоза после ранее проведённой химиотерапии

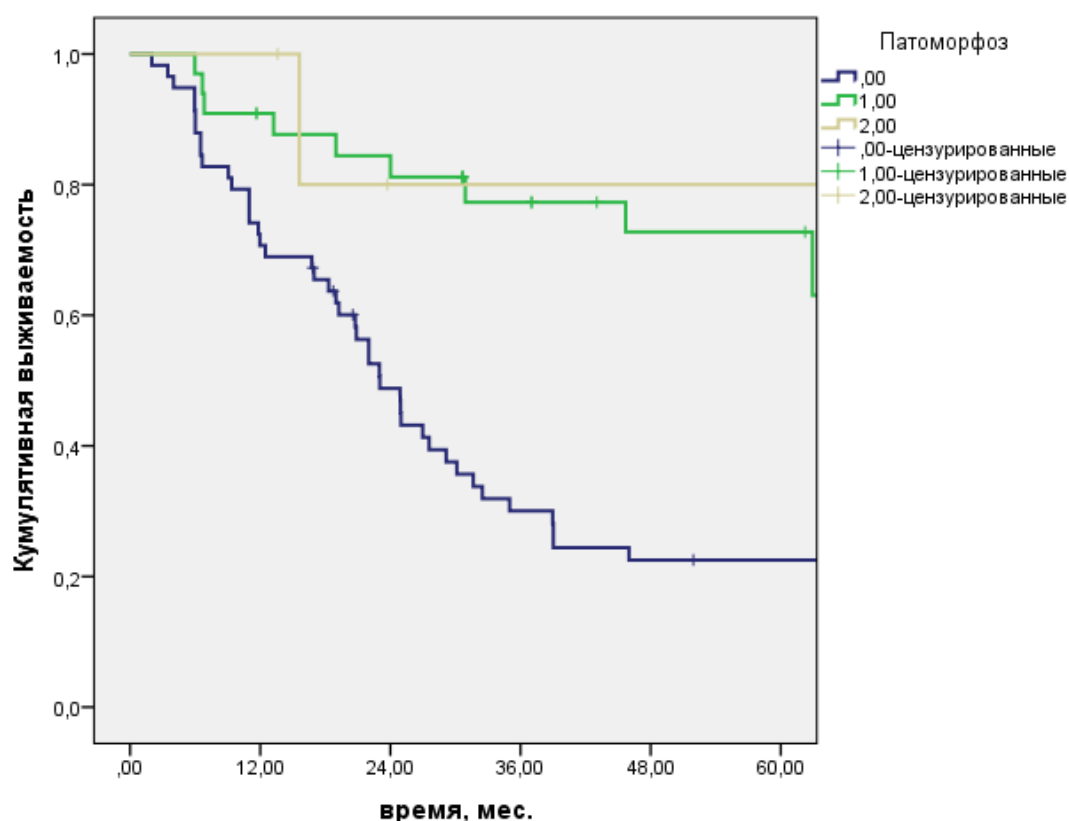
Лечебный патоморфоз	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Нет/слабый	15,9%	11,5%
Умеренный/выраженный	64,8%	63,5%
Полный	60%	79%
p	0,068	0,03
ОР	0,517	0,637
95% ДИ	0,248-1,08	0,35-1,16

Ожидаемо, что лечебный патоморфоз коррелировал с показателями выживаемости. Более детально сравнение ОВ в подгруппах в зависимости от лечебного патоморфоза метастазов сарком мягких тканей представлена на рисунке 152.



**Рисунок 152** — Общая выживаемость больных с метастазами сарком мягких тканей в лёгких в зависимости от лечебного патоморфоза

Различия были достоверны между подгруппами пациентов с отсутствием или слабым лечебным патоморфозом и умеренным или выраженным лечебным патоморфозом ( $p=0,027$ ), а также полным лечебным патоморфозом ( $p=0,031$ ). Различия между подгруппами пациентов с полным и умеренным или выраженным лечебным патоморфозом не были достоверны ( $p=0,22$ ). График ВБП в зависимости от лечебного патоморфоза внутригрудных метастазов сарком мягких тканей представлен на рисунке 153.



**Рисунок 153** — Выживаемость без прогрессирования больных с метастазами остеосарком в лёгких в зависимости от лечебного патоморфоза

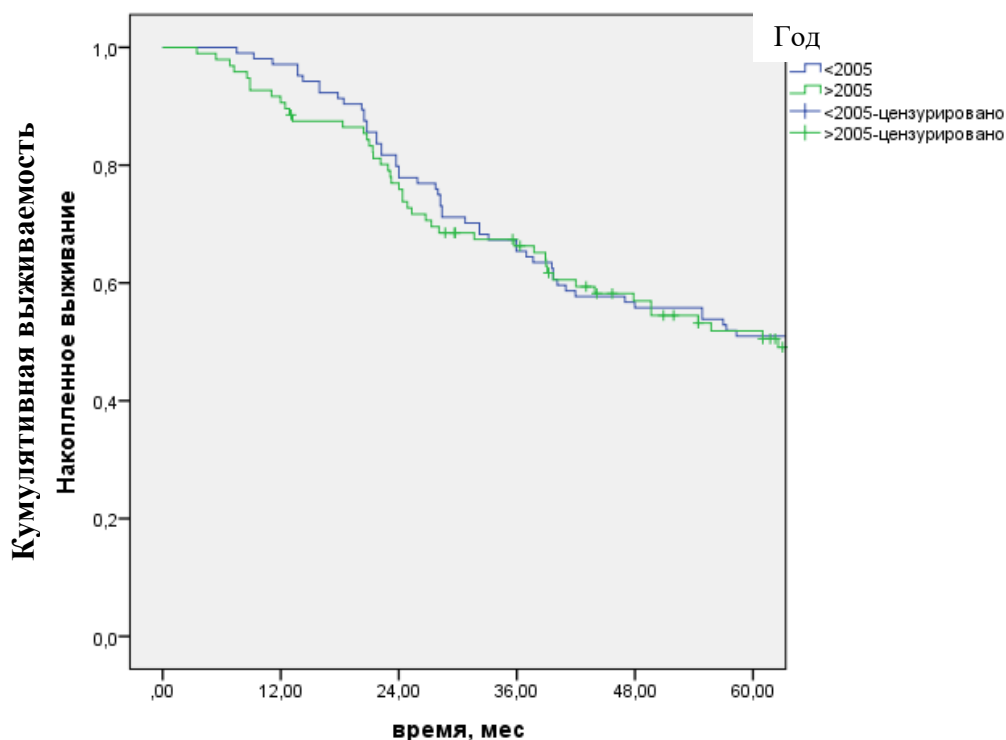
Различия были достоверны между подгруппами пациентов с отсутствием или слабым лечебным патоморфозом и умеренным или выраженным лечебным патоморфозом ( $p=0,045$ ), а также полным лечебным патоморфозом ( $p=0,041$ ). Различия между подгруппами пациентов с полным и умеренным или выраженным лечебным патоморфозом не были достоверны ( $p=0,44$ ).

Также нами проведён анализ влияния периода проведения лечения на выживаемость, репрезентативные сопоставимые по численности группы были сформированы для временных периодов до 2005 г. и после 2005 г. (Таблица 115).

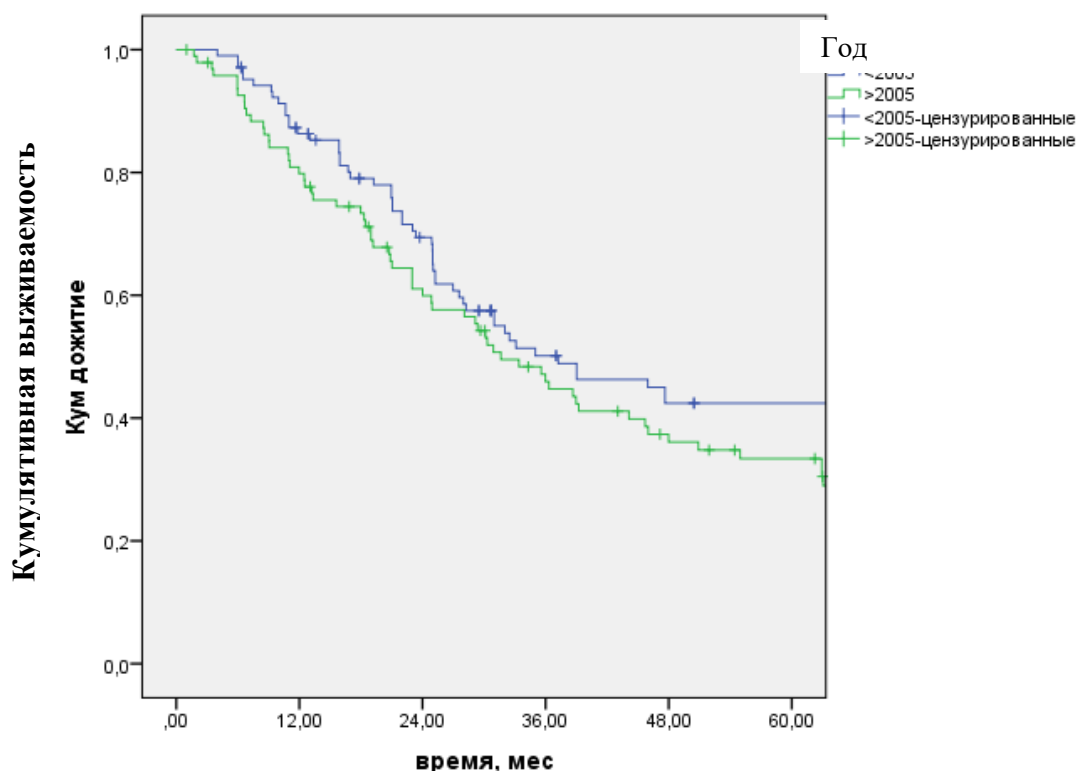
**Таблица 115** — Анализ влияния периода проведения лечения на отдалённые результаты

Период лечения	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
До 2005 г.	51	42,4
После 2005 г.	50,5	34,8
p	0,328	0,133
ОР	1,204	1,308
95% ДИ	0,829-1,749	0,92-1,861

Как следует из таблицы 115, хирургическое лечение имело схожую эффективность в различные временные периоды. Графики ОВ и ВБП представлены на рисунках 154 и 155.



**Рисунок 154** — Общая выживаемость больных с метастазами сарком в лёгких в зависимости от временного периода, в котором было проведено лечение



**Рисунок 155** — Выживаемость без прогрессирования больных с метастазами сарком в лёгких в зависимости от временного периода, в котором было проведено лечение

Как и в случае с другими видами ЗНО, мы не отметили влияния временного периода, в котором проводилось лечение, на выживаемость. Отсутствие различий в ОВ и ВБП в различные временные периоды может свидетельствовать о ранней стандартизации и поддержании высокого качества хирургического лечения в клинике.

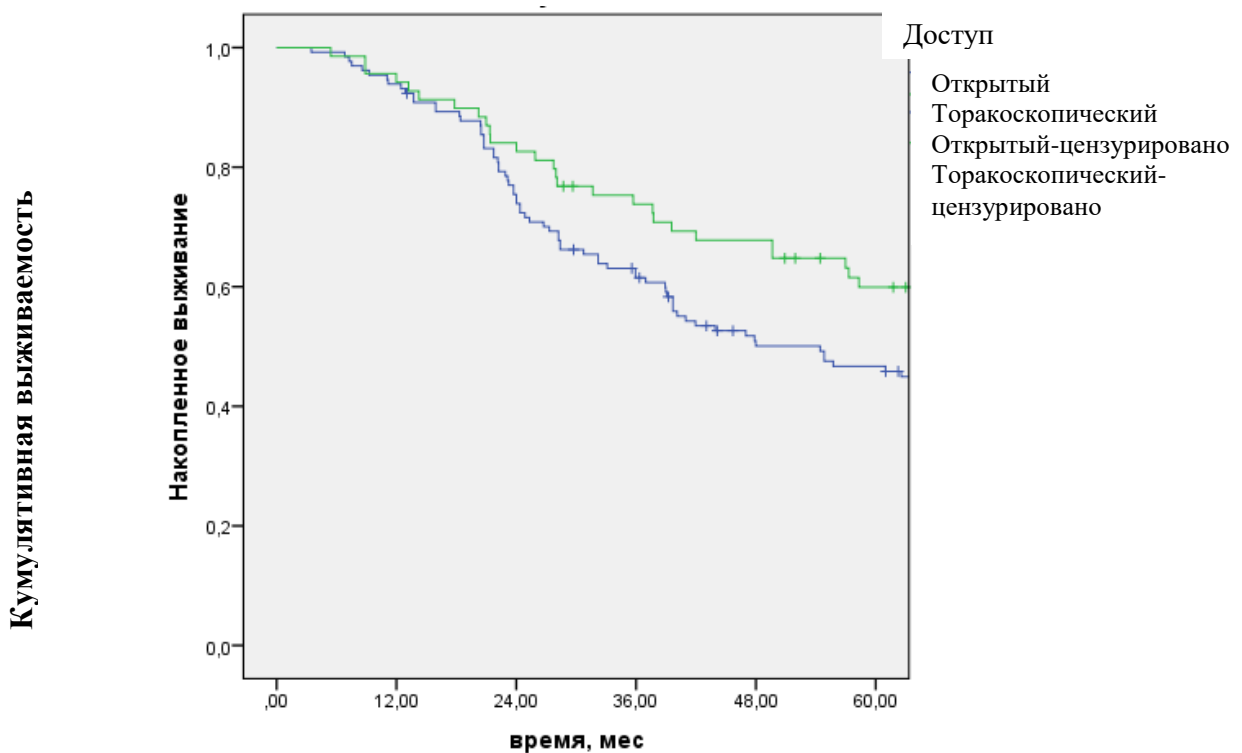
Широкое внедрение в практику малоинвазивных операций для лечения пациентов с внутригрудными метастазами требовало изучения онкологической безопасности данных операций (Таблица 116).

Как следует из таблицы 116, выбор хирургического доступа не влиял на отдалённые результаты лечения. Графически они представлены на рисунках 156 и 157.



**Таблица 116** — Выживаемость больных с метастазами сарком в лёгких в зависимости от хирургического доступа

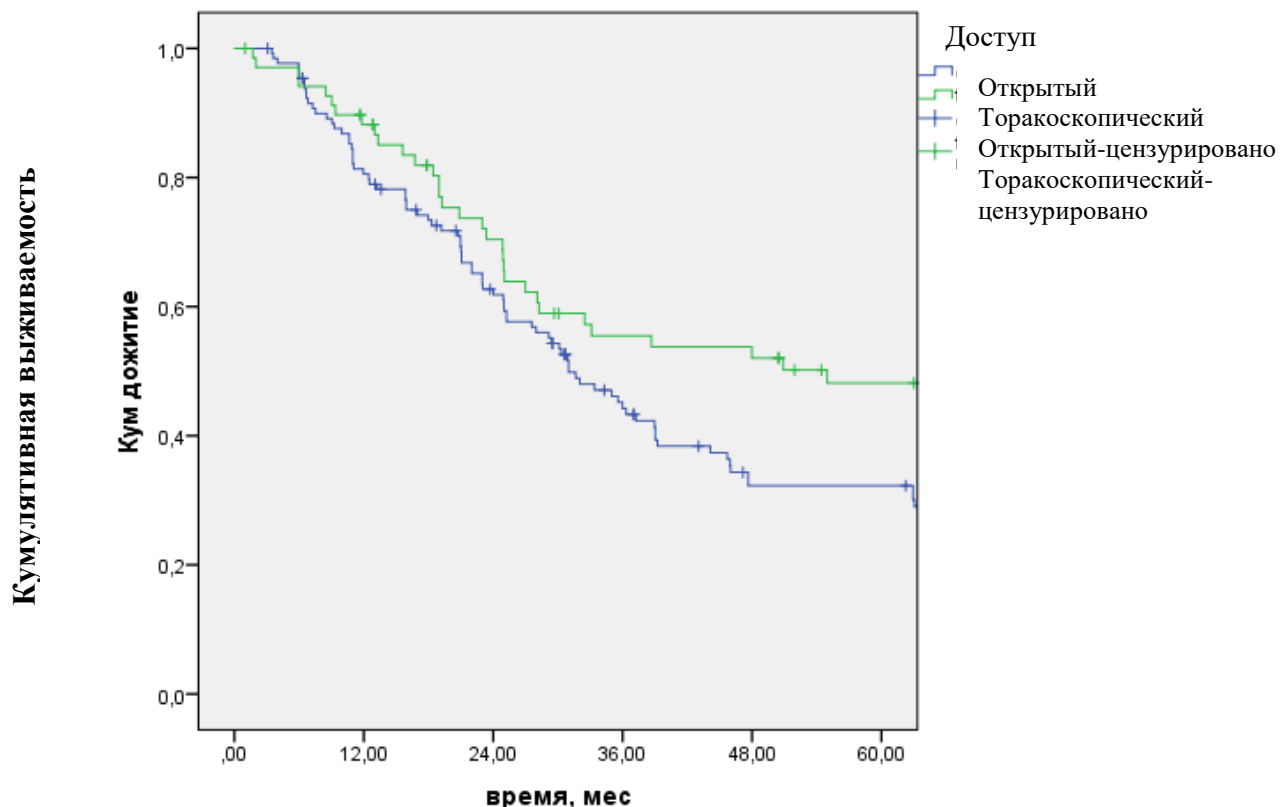
Хирургический доступ	5-летняя выживаемость, %	
	общая	без прогрессирования
Торакоскопия	59,9	48,2
Открытый	46,7	32,3
p	0,085	0,076
OR	0,704	0,707
95% ДИ	0,471-1,053	0,481-1,04



**Рисунок 156** — Общая выживаемость больных с метастазами сарком в лёгких в зависимости от хирургического доступа для удаления метастазов

Тенденцию к более низкой ОВ в группе открытой хирургии следует расценивать как показатель селекции пациентов с большей распространённостью опухолевого процесса в данную подгруппу. Аналогичная тенденция отмечалась и

в отношении ВБП, что также с высокой долей вероятности связано с селекцией пациентов.



**Рисунок 157** — Выживаемость без прогрессирования больных с метастазами сарком в лёгких в зависимости от хирургического доступа для удаления метастазов

Как следует из рисунка 157, ВБП также не различалась в зависимости от выбранного хирургического доступа. Несколько неожиданным результатом была тенденция к более высоким показателям в группе торакоскопических операций, несмотря на объективные ограничения возможностей интраоперационной ревизии и риска наличия мелких метастатических очагов, доступных только для пальпации. Мы также проанализировали частоту прогрессирования в течение первого года наблюдения после открытых и торакоскопических операций по поводу метастазов остеосарком: этот показатель составил 30 (22,9%) и 13 (18,8%) в группе открытых и торакоскопических операций соответственно ( $p=0,59$ ). Таким образом, мы можем заключить, что в условиях специализированных центров и при проведении качественной предоперационной диагностики

удаление внутригрудных метастазов сарком с использованием торакоскопического доступа безопасно. Вероятно, что невозможность пальпаторной ревизии при торакоскопических операциях снижает возможности интраоперационной оценки распространённости заболевания. Полученные результаты мы трактуем не как демонстрацию возможности полноценной ревизии паренхимы лёгких с использованием торакоскопического доступа, но как показатель того, что прогноз пациентов, у которых внутригрудные метастазы сарком выявляют только интраоперационно, вероятно, определяется в первую очередь биологией опухолевого процесса, а удаление этих очагов не несёт достоверного вклада в улучшение отдалённых результатов лечения.

По данным проведённого однофакторного анализа выявлено, что непосредственное влияние на показатели ОВ имеют только следующие факторы: количество и размер метастатических очагов, радикальность удаления метастатических очагов, эффект от предшествующей химиотерапии, сроки развития метастатического поражения. Все эти параметры были использованы для проведения многофакторного анализа (Таблица 117).

**Таблица 117** — Параметры, влияющие на общую выживаемость больных с метастазами сарком в лёгких (данные многофакторного анализа)

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

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

Для проведения многофакторного анализа параметров безрецидивной выживаемости были отобраны следующие критерии: одно- или двухстороннее поражение лёгких, размер метастатических очагов, их количество, радикальность операции, длительность безрецидивного периода до развития метастазов в лёгких, эффективность проведённой химиотерапии. Результаты многофакторного анализа представлены в таблице 118.

**Таблица 118** — Параметры, влияющие на выживаемость без прогрессирования больных с метастазами сарком в лёгких (данные многофакторного анализа)

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

Как следует из представленной таблицы 118, только радикальность операции ( $p=0,016$ ) и длительность безрецидивного периода ( $p=0,008$ ) оказывали достоверное влияние на выживаемость без прогрессирования.

## 7.6 Обсуждение

Пятилетняя ОВ пациентов после хирургического лечения метастазов сарком в лёгких в нашем исследовании составила 50,7%, что находится на уровне наиболее высоких результатов из опубликованных в литературе. В опубликованных исследованиях данный показатель составляет от 15% до 60,7%

[237-242]. Значительный разброс в показателях выживаемости объясняется в первую очередь различными критериями селекции пациентов, выбором показаний к операции и разнородными гистологическими формами сарком в разных исследуемых группах.

По данным проведённого нами анализа, наиболее значимыми факторами прогноза были количество метастазов в лёгких, радикальность операции и длительность безрецидивного периода. Наши наблюдения полностью коррелируют с данными литературы. Аналогичные параметры были выделены Pastorino U et al. [2]. Digesu C.S. et al. на основании систематического обзора литературы дополнительно выделили гистологический тип саркомы, наличие поражения внутригрудных лимфатических узлов и ответ на химиотерапию [244]. Ответ на химиотерапию также оказывал достоверное влияние на ОВ ( $p=0,02$ ) и ВБП ( $p=0,048$ ) в нашем исследовании, однако только при однофакторном анализе.

В то время как максимальный размер метастатического очага в нашем исследовании имел прогностическое влияние только при многофакторном анализе, в работе Linder L.H. с соавт. данный критерий имел независимое прогностическое значение, на основании данных анализа 580 пациентов со схожими критериями включения [245]. Возможно, при наборе большей исследуемой группы размер метастатических очагов мог показать независимое прогностическое значение и в нашей когорте пациентов.

Важность выполнения резекции в объёме R0 является одним из наиболее обсуждаемых прогностических факторов. Особенностью метастазов сарком является возможность их различной чувствительности к химиотерапии. Ряд очагов могут контролироваться на фоне лекарственного лечения или стереотаксической лучевой терапии, в то время как отдельные — прогрессировать, несмотря на принимаемые меры. Селективное удаление неконтролируемых другими методами лечения очагов считается допустимой опцией, по мнению ряда исследователей, однако роль хирургии в данной подгруппе будет сложно оценить, учитывая низкую воспроизводимость показаний к подобному лечению [243, 245].

Безусловно, не все пациенты выигрывают от хирургического удаления метастазов сарком в лёгких. Выделенные нами прогностические факторы могут способствовать принятию взвешенных решений в клинической практике. Так, пациенты с длительным интервалом до развития метастазов, небольшим количеством определяемых очагов в лёгких и высокой вероятностью выполнения резекции в объёме R0 являются наиболее вероятными кандидатами на хирургическое удаление метастазов. При наличии множественных очагов и коротком безрецидивном периоде, напротив, предпочтительна выжидательная тактика, начало с лекарственного лечения. Определение дополнительных прогностических параметров, таких как чувствительность к химиотерапии и время удвоения опухоли, могут способствовать более тщательной селекции пациентов, а также помогут не подвергать дополнительному риску пациентов, которые с большой вероятностью не получают преимущества от хирургического лечения. Необходимость высокоселективного подхода при принятии решения об операции неоднократно обсуждалась многими авторами [101, 246].

Вопрос о выборе оптимального хирургического доступа является особенно актуальным для пациентов с метастазами сарком в лёгких. По данным международного регистра пациентов с метастазами ЗНО в лёгких, у 16% пациентов при выполнении операций из торакотомного доступа с мануальной пальпацией лёгочной ткани будут выявлены недиагностированные при рентгенологическом обследовании метастатические очаги [2]. Достоверно увеличивается число выявляемых и удаляемых метастазов (3.24 vs 2.12,  $P=0.001$ ) [247].

Несмотря на то, что возможность более тщательной ревизии лёгочной ткани при выполнении операций из открытого доступа не подвергается сомнению, неизвестно клиническое значение удаления большего числа метастатических очагов. Так, Gossot D. с соавт. не отметил различий в ОБ и ВБП после открытых и торакоскопических резекций лёгочных метастазов. При этом выполнение торакотомии было связано со значительно большей травмой для пациента и снижением возможности выполнения повторных операций на фоне спячного

процесса [169]. Более того, по данным систематического обзора Cheang M.Y. с соавт., отношение шансов достижения более высоких показателей ОВ и ВБП были выше в группе торакоскопических операций [165]. В исследовании Lin A.Y. с соавт.. выполнение операции из торакотомного доступа было независимым фактором негативного прогноза [235]. В нашем исследовании также не было отмечено различий в ОВ и ВБП в зависимости от использованного хирургического доступа. Как и остальные упоминаемые работы, наше исследование является ретроспективным и не позволяет оценить факторы, которые исходно влияли на выбор хирургического доступа. Тем не менее, можно говорить о том, что в различных центрах при принятии решения об использовании торакоскопического доступа, это решение принималось объективно, а выбор позволял достичь схожих с открытым доступом отдалённых результатов лечения при сохранении преимуществ малоинвазивной хирургии.

Ряду пациентов в нашем исследовании были выполнены расширенные нестандартные объёмы операций по поводу метастазов сарком: 4 пациентам была выполнена пневмонэктомия, 7 пациентам выполнена операция с резекцией 2 и более рёбер, 2 пациентам — с резекцией грудины, 1 пациенту — с резекцией диафрагмы и перикарда. У 5 пациентов развились послеоперационные осложнения 3-й степени и выше. Двое пациентов погибли в течение 30 дней после операции. Однако у этих 14 пациентов достигнуты высокие отдалённые результаты лечения: медиана ОВ составила 39,7 мес. (от 0,5 мес. до 125 мес.), медиана ВБП — 30,7 мес. (от 0,5 мес. до 125 мес.), что может служить обоснованием выполнения подобных операций у пациентов с метастазами сарком. Возможность долгосрочной выживаемости у данной категории пациентов также была продемонстрирована Wiebe K. с соавт., при этом отдалённые результаты лечения были выше, чем после расширенных операций по поводу первичного рака лёгкого [248]. По данным систематического обзора Migliore M. с соавт., 5-летняя ОВ после расширенных операций по поводу лёгочных метастазов варьирует от 19% до 52% и может достигать очень высоких значений в отдельных подгруппах пациентов с благоприятными факторами прогноза [193].

Даже в отсутствии данных высокой степени доказательности, хирургическое лечение заняло основную позицию в лечении пациентов с метастазами сарком в лёгких. Перспективу развития данного метода ряд исследователей связывают с использованием более современного оборудования, которое бы позволило выполнять операции с сохранением большего объёма паренхимы лёгкого, позволяя таким образом расширить показания к удалению множественных метастатических очагов. Примером таких технологий является использование лазерной хирургии [249]. Другим вариантом воздействия, позволяющим максимально сохранить паренхиму лёгкого, является стереотаксическая лучевая терапия. Однако, несмотря на положительные результаты, демонстрируемые в одноцентровых исследованиях, её эффективность в сравнении с хирургическим лечением остаётся неизвестной [250].

Таким образом, хирургическое лечение может привести к долгосрочной выживаемости у пациентов с метастазами сарком в лёгких, при этом наилучшие результаты лечения достигаются при наличии длительного безрецидивного интервала, небольшого количества метастазов и их удалении в объёме R0. Выполнение операций из торакоскопического доступа не ухудшает отдалённые результаты лечения, однако выполнение расширенных комбинированных операций также может быть оправдано у ряда пациентов.



## **ГЛАВА 8. ПОВТОРНЫЕ ОПЕРАЦИИ ПО ПОВОДУ МЕТАСТАЗОВ ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ В ЛЁГКИХ**

### **8.1 Введение**

Долгое время оспаривалась целесообразность удаления метастазов в лёгких в связи с наличием у пациентов системного прогрессирования опухолевого процесса. Вопрос о целесообразности повторных операций остаётся предметом дискуссий по сей день.

В литературе есть отдельные публикации, посвящённые вопросу повторных операций на лёгких. В то время как все они имеют невысокую степень доказательности, основные выводы универсальны и соответствуют таковым при первичном удалении метастазов: при возможности выполнения резекции в объёме R0 повторные операции могут привести к долгосрочной выживаемости. При этом данные выводы были получены для различных заболеваний и у разных групп пациентов [177, 251-255].

В данной главе мы проанализируем результаты повторных операций по поводу метастазов в лёгких герминогенных опухолей, колоректального рака, рака почки и сарком, определим прогностические факторы и группы пациентов, которые потенциально могут получить наибольшую выгоду от подобных вмешательств.

### **8.2 Характеристика группы пациентов, которым были выполнены повторные операции по поводу метастазов в лёгких**

Повторные операции были выполнены 65 из 613 пациентов (10,6%) в общей исследуемой группе, что отражает высокую частоту повторного развития потенциально резектабельных метастазов в лёгких. Мы проанализировали частоту выполнения повторных операций в зависимости от вида ЗНО (Таблица 119).

Показано, что, наиболее часто повторные операции по поводу метастазов в лёгких выполняли больным саркомами и колоректальным раком, наиболее редко — больным герминогенными опухолями. При этом у 21 из 40 (52,5%) пациентов с повторными операциями по поводу метастазов сарком в лёгких, и у 9 из 16

пациентов с повторными резекциями метастазов КРР (56,3%) в дальнейшем были выполнены третьи операции.

**Таблица 119** — Частота выполнения повторных операций по поводу метастазов в лёгких в зависимости от вида ЗНО

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

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

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

Показания к выполнению операций различались в зависимости от вида ЗНО (Таблица 120).

Как следует из таблицы 120, продолженный рост или рецидив после удаления метастазов в лёгких отмечался только у больных КРР, раком почки и остеосаркомами. С паллиативной и симптоматической целью на фоне отсутствия ресурсов ХТ операции выполнялись только больным саркомами, в одном случае — больному герминогенной опухолью яичка. Другие показания со схожей частотой выставлялись у пациентов с различными видами ЗНО.

**Таблица 120** — Показания к повторным операциям по поводу метастазов в лёгких в зависимости от вида ЗНО

Показание	Вид ЗНО				
	герминогенные опухоли	КРР	рак почки	остео-саркомы	мягкотканые саркомы
Продолженный рост	0	3 (18,8%)	0	2 (8,7%)	0
Рецидив	0	1 (6,3%)	4 (66,7%)	0	0
Единственное проявление заболевания	2 (66,7%)	12 (75%)	2 (33,3%)	20(87%)	15 (88,2%)
Исчерпаны возможности ХТ	1 (33,3%)	0	0	1 (4,3%)	2 (11,8%)

Характер расположения очагов в лёгких при выполнении повторных операций представлен в таблице 121.

**Таблица 121** — Характер расположения метастатических очагов в лёгких при выполнении повторных операций

Расположение метастазов в лёгких	Число больных	%
Субплеврально	34	52,3
В толще паренхимы	22	33,8
Субплеврально и в толще паренхимы	9	13,8

Как следует из таблицы 121, характер расположения очагов при повторных операциях принципиально не отличался от первичных операций. Наиболее частым расположением было субплевральное — у 52,3% пациентов.

### 8.3 Хирургические аспекты выполнения повторных операций по поводу метастазов ЗНО в лёгких

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

Общая характеристика выполненных повторных операций представлена в таблице 122. Как и в случае с первичными операциями по поводу метастазов в лёгких, при повторных операциях предпочтение отдавали выполнению атипичных резекций лёгкого, когда это было технически выполнимо — у 66,1% пациентов. У 7 (10,8%) пациентов выполняли удаление внутригрудных лимфатических узлов.

**Таблица 122** — Характеристика выполненных повторных операций у больных с метастазами ЗНО в легких

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

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

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

Послеоперационные осложнения развились у 11 (16,9%) пациентов. Два (3,1%) пациента погибли после повторных операций по поводу метастазов в лёгких. Структура послеоперационных осложнений представлена в таблице 123. Наиболее распространённым послеоперационным осложнением, как и в случае первичных операций, была пневмония — у 7 (10,8%) пациентов.

**Таблица 123** — Послеоперационные осложнения у больных после повторных операций по поводу метастазов в лёгких

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

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

Послеоперационные осложнения развились у 48 (7,8%) больных после первичных операций и у 11 (16,9%) — после повторных ( $p=0,02$ ). Послеоперационная летальность отмечена у 5 (0,8%) и 2 (3,1%) пациентов соответственно ( $p=0,139$ ). Таким образом, выполнение повторных операций на лёгких связано с более высоким риском послеоперационных осложнений, но не послеоперационной летальности.

Следует отметить, что ни один из пациентов, которым были выполнены повторные расширенные и комбинированные вмешательства, не погиб в послеоперационном периоде. Частота осложнений после стандартных и комбинированных повторных операций также достоверно не различалась: 9 (15,5%) и 2 (28,6%) соответственно,  $p=0,338$ .

Продолжительность использования наркотических анальгетиков и пребывания в круглосуточном стационаре после повторных операций по поводу метастазов в лёгких представлены в таблице 124.

**Таблица 124** — Послеоперационный период у больных после повторных операций по поводу метастазов в лёгких в зависимости от хирургического доступа

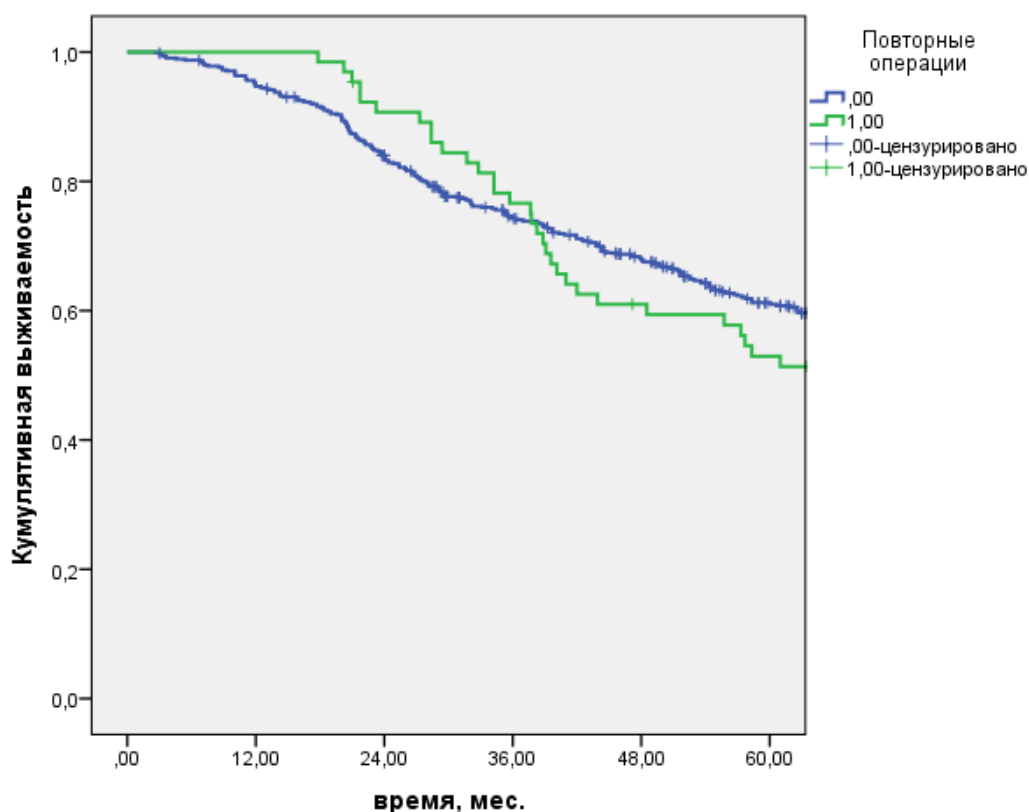
Характеристика	Хирургический доступ		P
	торакотомия	видеоторакоскопия	
Медиана длительности использования наркотических анальгетиков, сут. (min-max)	4 (2-9)	2 (1-4)	<0,001
Медиана послеоперационного койко-дня, сут. (min-max)	8 (4-34)	5 (2-12)	<0,001

Отсутствовали значимые особенности продолжительности госпитализации и использования наркотических анальгетиков после повторных операций. Как и при первичных операциях, более быстрое восстановление пациентов было возможно при условии использования торакоскопического хирургического доступа.

У 57 (87,7%) пациентов повторные операции были выполнены в объёме R0 по сравнению с 576 (94%) после первичных операций. Разница также была статистически недостоверна ( $p=0,065$ ).

#### 8.4 Отдалённые результаты лечения после повторных операций по поводу метастазов ЗНО в лёгких

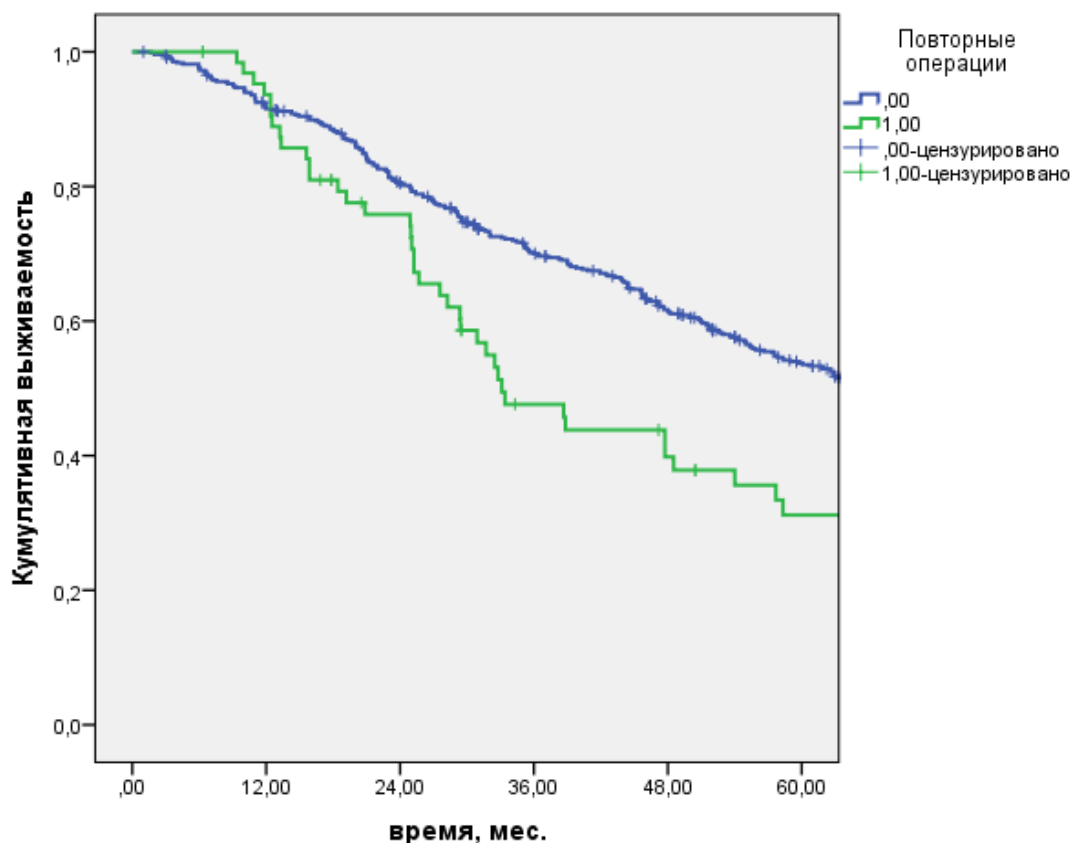
Рациональность выполнения повторных операций можно оценить при сравнении выживаемости пациентов, которым выполнены только первичные или повторные операции по поводу метастазов в лёгких. Сравнительный анализ ОВ в данных подгруппах представлен на рисунке 158.



**Рисунок 158** — Общая выживаемость пациентов, которым были выполнены однократные или повторные операции по поводу метастазов в лёгких

Пятилетняя ОВ составила 53% у пациентов, которым было выполнено повторное удаление метастазов и 61,2% у пациентов, оперированных однократно ( $p=0,91$ ). Данные ВБП представлены на рисунке 159.

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



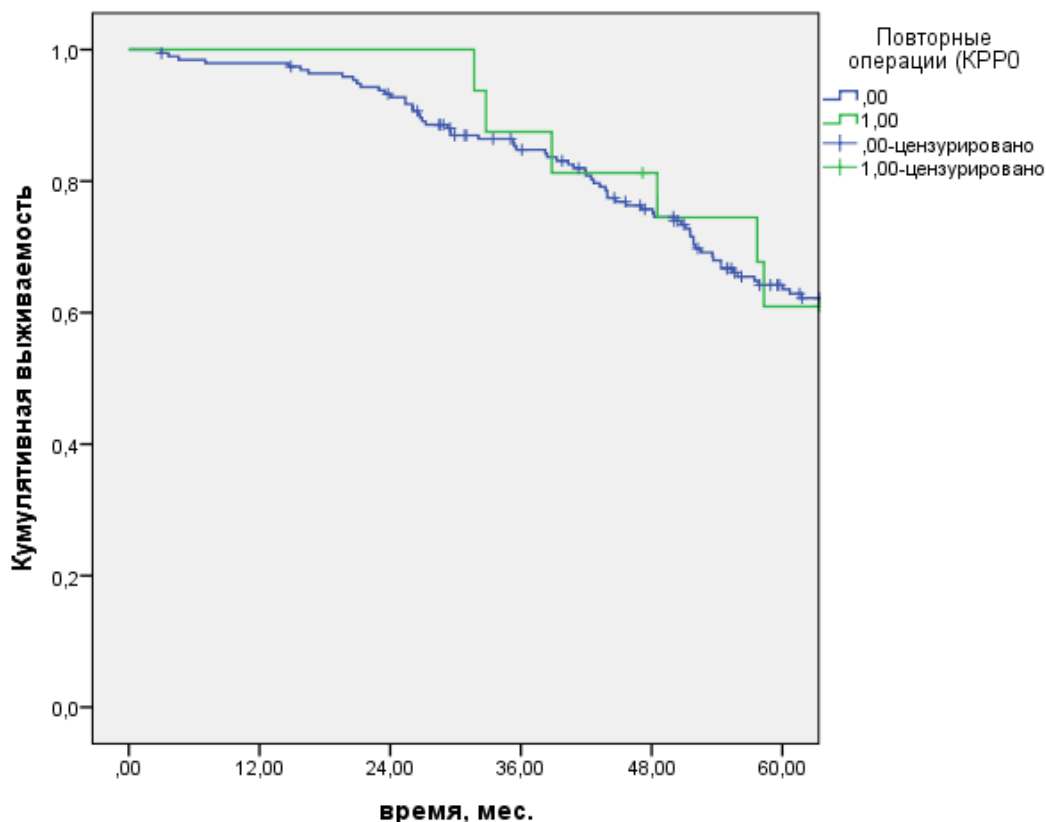
**Рисунок 159** — Выживаемость без прогрессирования пациентов, которым были выполнены однократные или повторные операции по поводу метастазов в лёгких

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

Мы также провели сравнительный анализ показателей выживаемости после первичных и повторных операций по поводу метастазов в лёгких в группах пациентов с различными видами ЗНО. Учитывая малую численность подгрупп пациентов с повторными операциями по поводу метастазов герминогенных опухолей и рака почки, анализ в них не проводился.

ОВ больных КРР при выполнении только первичных или повторных операций по поводу метастазов в лёгких представлена на рисунке 160.

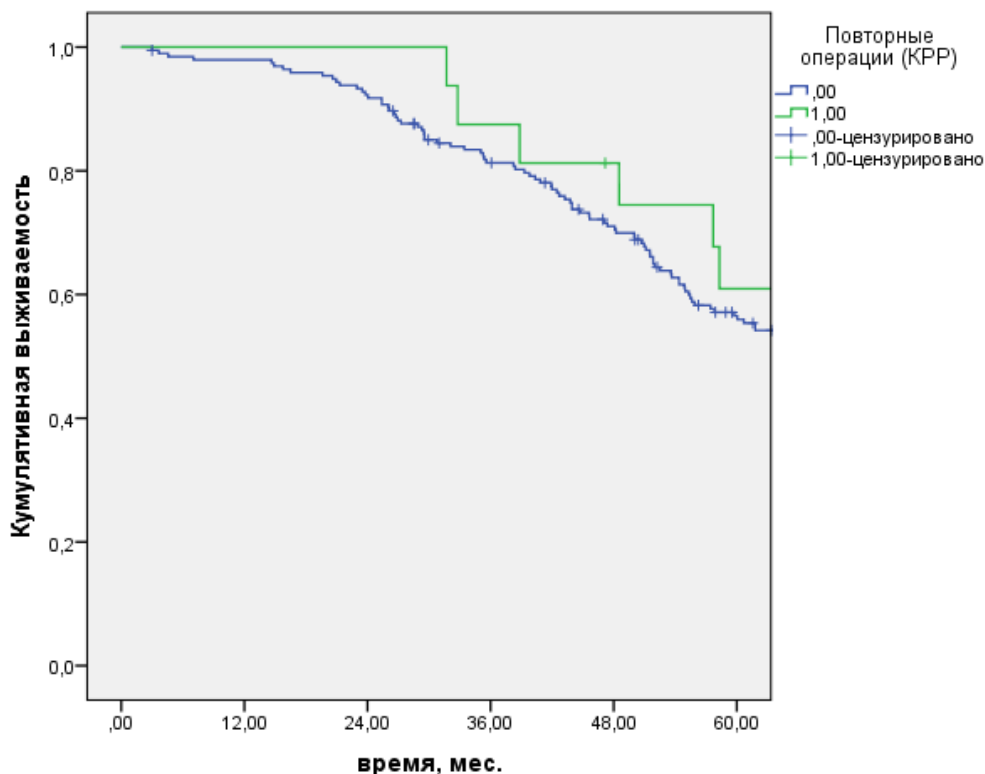




**Рисунок 160** — Общая выживаемость больных КРР, которым были выполнены однократные или повторные операции по поводу метастазов в лёгких

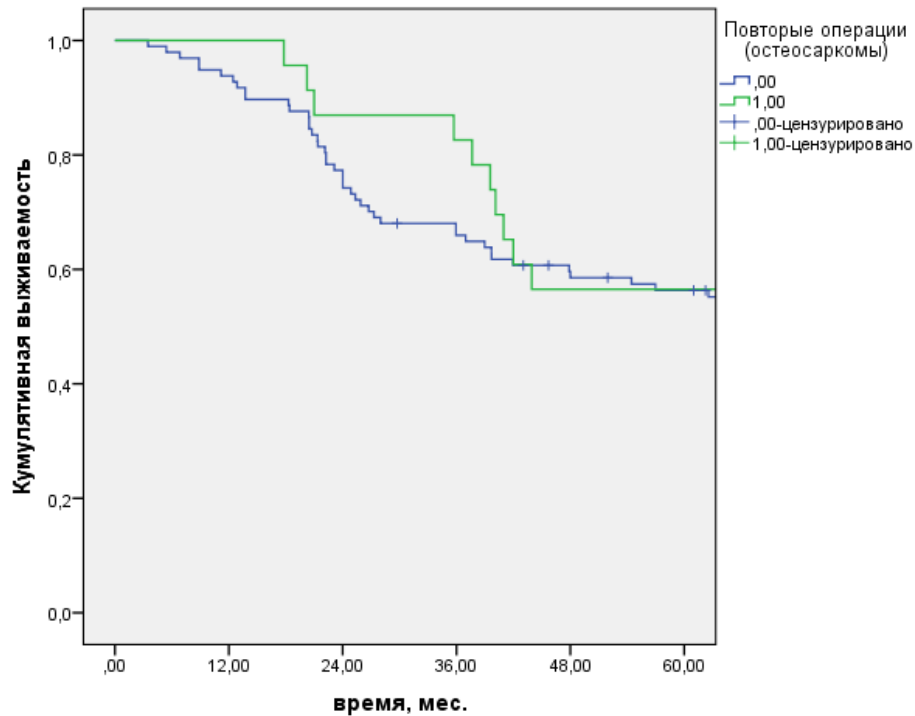
Пятилетняя ОВ составила 64,2% у пациентов, которым было выполнено повторное удаление метастазов и 60,9% у пациентов, оперированных однократно ( $p=0,498$ ). Данные ВБП представлены на рисунке 161.

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

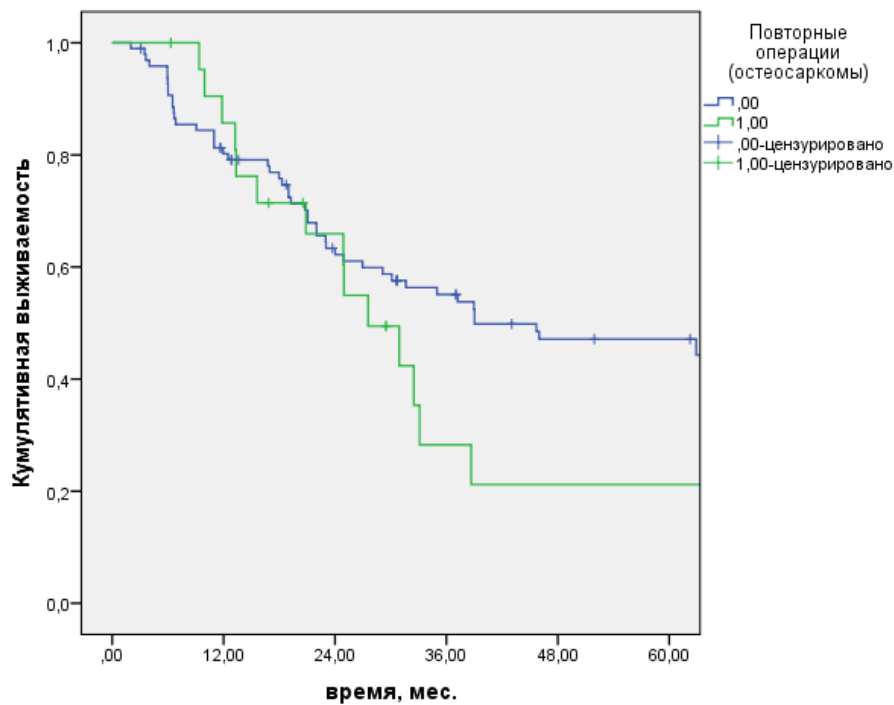


**Рисунок 161** — Выживаемость без прогрессирования больных КРР, которым были выполнены однократные или повторные операции по поводу метастазов в лёгких

ОВ больных остеосаркомаами при выполнении только первичных или повторных операций по поводу метастазов в лёгких представлена на рисунке 162. Пятилетняя ОВ составила 56,5% у пациентов, которым было выполнено повторное удаление метастазов и 56,3% у пациентов, оперированных однократно ( $p=0,641$ ). Данные ВВП представлены на рисунке 163.



**Рисунок 162** — Общая выживаемость больных остеосаркомы, которым были выполнены однократные или повторные операции по поводу метастазов в лёгких

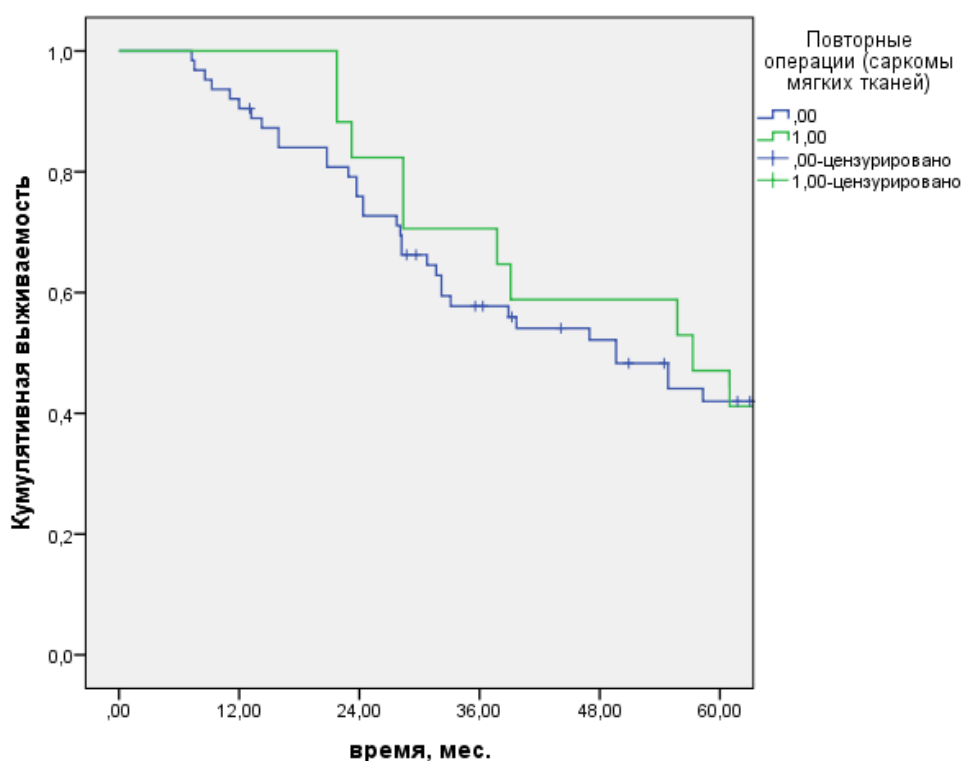


**Рисунок 163** — Выживаемость без прогрессирования больных остеосаркомы, которым были выполнены однократные или повторные операции по поводу метастазов в лёгких

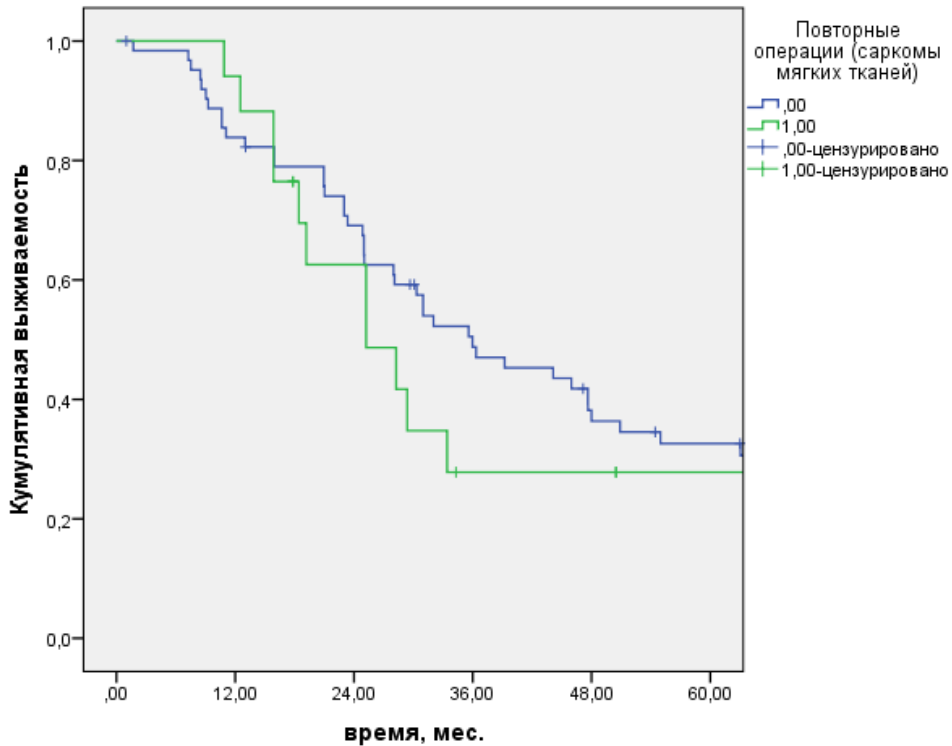
ВБП была ниже у пациентов, которым выполняли повторное удаление метастазов в лёгких, однако эта разница не достигла статистически достоверных значений. Пятилетняя ВБП составила 21,2% у пациентов, которым было выполнено повторное удаление метастазов и 47,1% у пациентов, оперированных однократно ( $p=0,192$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

Выживаемость больных саркомами мягких тканей при выполнении только первичных или повторных операций по поводу метастазов в лёгких представлена на рисунках 164 и 165.

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



**Рисунок 164** — Общая выживаемость больных саркомами мягких тканей, которым были выполнены однократные или повторные операции по поводу метастазов в лёгких



**Рисунок 165** — Выживаемость без прогрессирования больных саркомами мягких тканей, которым были выполнены однократные или повторные операции по поводу метастазов в лёгких

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

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

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

использованием торакоскопического доступа (ОР 0,408; 95%ДИ 0,181-0,92;  $p=0,031$ ).

### 8.5 Обсуждение

Таким образом, повторные операции по поводу метастазов ЗНО в лёгких связаны с повышенным риском послеоперационных осложнений, но не послеоперационной летальности.

Выполнение повторного удаления метастазов позволяет добиться сопоставимых с первичными операциями показателей ОВ и ВП во всех группах больных. Решение о повторном удалении метастазов у данных пациентов должно приниматься с осторожностью, по согласованию мультидисциплинарной команды, т.к. риск дальнейшего системного прогрессирования опухолевого процесса потенциально может нивелировать преимущества от удаления метастатических очагов на очередном этапе лечения.

Повторные операции, как и первичные, при технической выполнимости безопасно и оправдано выполнять с использованием видеоторакоскопического доступа.

## ГЛАВА 9. НЕХИРУРГИЧЕСКИЕ МЕТОДЫ ЛЕЧЕНИЯ ВНУТРИГРУДНЫХ МЕТАСТАЗОВ

### 9.1 Введение

Основную исследуемую группу в диссертационной работе составили пациенты с функциональным статусом ECOG 2 и выше, которым, с учётом возможностей современного анестезиологического пособия, было исходно возможно проведение хирургического лечения в объёме R0. Тем не менее, остаётся ряд пациентов, у которых метастатическое поражение лёгких может быть единственным проявлением опухолевого процесса, однако хирургическое лечение в радикальном объёме является функционально непереносимым. Наиболее изученным вариантом лечения для таких пациентов является проведение паллиативной химиотерапии. Однако существуют другие методики локального воздействия, роль которых пока устанавливается. В данном разделе будет рассмотрено использование методов термоабляции и стереотаксической лучевой терапии у пациентов с единичными метастазами злокачественных новообразований в лёгких.

### 9.2 Использование стереотаксической лучевой терапии у пациентов с единичными метастазами в лёгких

Стереотаксическая лучевая терапия была проведена 23 пациентам с метастазами ЗНО в лёгких. Характеристика группы пациентов, которым был выполнен данный метод лечения, представлена в таблице 125.

**Таблица 125** — Характеристика группы пациентов, которым проводилась лучевая терапия по поводу метастазов в лёгких

Вид ЗНО	Число больных	%
Колоректальный рак	14	60,9%
Рак почки	7	30,4%
Саркомы мягких тканей	2	8,7%

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

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

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

Ответ на лучевую терапию оценивали в соответствии с критериями RECIST 1.1. Результаты лечения представлены в таблице 126.

**Таблица 126** — Результаты стереотаксической лучевой терапии у пациентов с метастатическим поражением лёгких

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

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

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



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

### 9.3 Использование термоабляции у пациентов с единичными метастазами в лёгких

Термоабляция была выполнена 14 пациентам по поводу метастазов в лёгких. Характеристика группы пациентов, которым был выполнен данный метод лечения, представлена в таблице 127.

**Таблица 127** — Характеристика группы пациентов, которым проводилась термоабляция по поводу метастазов в лёгких

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

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

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

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

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

У всех пациентов метастазы в лёгких были единственным проявлением заболевания, у всех, кроме одной пациентки, хирургическое лечение было

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

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

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

#### **9.4 Обсуждение**

В рамках нашей работы представлен сравнительно небольшой опыт использования стереотаксической лучевой терапии и термоабляции в лечении метастатического поражения лёгких. Оба метода демонстрируют хорошую переносимость, низкий риск осложнений, хорошие непосредственные результаты.

Дальнейшее изучение данных методик позволит расширить показания к их использованию.

Совершенствование технического оснащения и методик проведения ЛТ позволяет в мире использовать стереотаксическую ЛТ не только как метод паллиативного лечения, но и как полноценную альтернативу операции. В рамках международного реестра RSearch был проанализирован опыт лечения 702 пациентов с метастатическим поражением лёгких методом стереотаксической лучевой терапии. Медиана СОД ЛТ составила 50 Гр. Пятилетняя ОВ во всей группе составила 21,8%, а в подгруппе больных КРР — 35,8%. Следует отметить, что у большинства пациентов в исследуемой группе не было противопоказаний к проведению хирургического лечения. Только у 49,2% пациентов до стереотаксической лучевой терапии проводилась химиотерапия, медиана функционального статуса по шкале Karnofski составила 90% [256]. Lee Y.H. соавт. в рамках небольшого ретроспективного исследования сравнили результаты стереотаксической ЛТ у 21 пациента и хирургического лечения у 30 пациентов с метастазами в лёгких. У 18 (85,7%) пациентов, которые получали ЛТ, развился лучевой пневмонит, однако только у 1 (4,8%) — 3-й степени. У 2 пациентов отмечались патологические переломы рёбер 1-2-й степени. Авторы не отметили различий в отдалённых результатах лечения [257]. Yu W. с соавт. изучили использование стереотаксической ЛТ у 39 пациентов с метастазами остеосаркомы в лёгких. У 14 (35,8%) пациентов отмечено развитие лучевого пневмонита, во всех случаях — 1-2-й степени. Авторы не отметили различий в отдалённых результатах лечения при сравнении с хирургической группой [258].

В качестве основных преимуществ термоабляции по сравнению со стереотаксической ЛТ авторы приводят низкое число побочных эффектов и меньшее влияние на функцию лёгких [259]. Baere T. с соавт. проанализировали опыт проведения термоабляции у 566 пациентов с метастазами различных ЗНО в лёгких. Пневмоторакс развился у 67% пациентов, при этом у 28% из них не требовал лечения, у 14% разрешился после однократной аспирации, у 58%

потребовал дренирования. Локальный контроль в течение 4 лет составил 44,1%. Медиана ОВ составила 62 месяца [260]. Схожие данные были получены Vogl Т. с соавт. на основании анализа результатов термоабляции у 109 больных с метастазами КРР в лёгких. Локальный контроль был достигнут у 68% пациентов. Четырёхлетняя ОВ составила 23,8%. Пневмоторакс, потребовавший дренирования, развился у 6,7–8% в зависимости от методики выполнения термоабляции [261].

Таким образом, как стереотаксическая ЛТ, так и термоабляция являются безопасными методиками со сравнительно низким числом осложнений и могут использоваться для лечения лёгочных метастазов. Однако в отсутствии данных об их сравнительной эффективности с хирургическим лечением, их применение ограничено теми клиническими ситуациями, когда проведение операции технически невозможно.

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В нашей работе проанализированы все основные аспекты лечения пациентов с внутригрудными метастазами герминогенных опухолей, КРР, рака почки, остеосарком и сарком мягких тканей на основании многолетнего опыта специализированной клиники. Мы подробно изучили отдалённые результаты лечения пациентов в различных прогностических группах и с различными видами ЗНО. Обращает на себя внимание то, что, при условии выполнения резекции в объёме R0, даже в исходно неблагоприятных ситуациях, у пациентов с агрессивными формами ЗНО и отсутствием ресурсов системного противоопухолевого лечения, в ряде случаев удавалось добиться 5-летней выживаемости без признаков заболевания. Подобным примером могут служить пациенты с прогрессированием внутригрудных метастазов сарком мягких тканей на фоне лекарственной терапии. Это говорит о необходимости участия торакального хирурга-онколога во врачебном консилиуме во всех ситуациях, когда метастатический процесс у пациентов с ЗНО ограничен поражением лёгких и внутригрудных лимфатических узлов. Результаты нашей работы дают представление о вероятности успеха в самых различных прогностических подгруппах, что поможет принять взвешенное решение с учётом особенностей каждого пациента, его функционального статуса, степени риска и возможных последствиях операции. До тех пор, пока не будет накоплена более значительная доказательная база по использованию нехирургических методов локальной деструкции внутригрудных метастазов (первый опыт применения которых был также описан в нашей работе), выполнение операции останется основным методом, потенциально позволяющим обеспечить долгосрочную выживаемость.

СКТ является стандартом предоперационной диагностики и должна быть основным методом, на основании которого планируется дальнейшее лечение. Тем не менее, даже этот метод не позволяет идентифицировать все очаги опухоли у 15,3% пациентов. Совершенствование технологий лучевой диагностики и,

возможно, использование ПЭТ-КТ являются перспективными направлениями, которые могут увеличить эти показатели в будущем.

Разработанные методы анестезиологического пособия обеспечивают высокую безопасность пациентов при планировании удаления внутригрудных метастазов. Использование техники мультимодальной комбинированной анестезии позволяет обеспечить хорошую переносимость операций у большинства пациентов с функциональным статусом ECOG 2 и выше, несмотря на исходно ослабленное состояние многих пациентов данной группы, с учётом проведенных ранее операций и, зачастую, нескольких линий химиотерапевтического лечения.

При наличии более тяжёлого функционального статуса и объективных противопоказаний к хирургическому лечению возможно проведение стереотаксической ЛТ или термоабляции метастатических очагов. Стереотаксическая ЛТ в первых сравнительных исследованиях демонстрирует схожие с хирургией отдалённые результаты лечения и требует активного дальнейшего изучения [257].

Хирургическое лечение должно рассматриваться как основное у всех пациентов с потенциально резектабельными лёгочными метастазами. Основными факторами, которые должны влиять на принятие решение об операции, должны быть потенциальная возможность выполнения резекции в объёме R0, время до развития метастатического поражения и, в отношении метастазов герминогенных опухолей и сарком, количество метастатических очагов. У пациентов с внутригрудными метастазами герминогенных опухолей и сарком, даже в случае резектабельности, при определении тактики лечения мультидисциплинарная команда должна рассмотреть возможность назначения химиотерапии. При высокой вероятности достижения ответа на химиотерапевтическое лечение его назначение на первом этапе может быть рациональным, т.к. отдалённые результаты лечения на фоне эффективной лекарственной терапии значительно выше. С другой стороны, у больных раком почки приоритетным должен быть именно хирургический этап лечения при условии возможности выполнения

операции в объёме R0. При наличии одного или нескольких факторов негативного прогноза, в особенности, при развитии метастазов в срок до 24 месяцев после первичного радикального лечения, следует также рассмотреть возможность лекарственного лечения на первом этапе в связи с высоким риском системного прогрессирования заболевания.

Не следует ограничивать показания и к повторным хирургическим вмешательствам по поводу метастатического поражения лёгких. Прогрессирование заболевания в форме развития одиночных или единичных метастазов, вероятно, является характеристикой отдельной когорты пациентов с более благоприятным прогнозом. Результаты повторных операций по поводу метастазов в лёгких могут быть не ниже, чем первичных, при условии проведения лечения в специализированных центрах.

Использование видеоторакоскопического доступа, в свою очередь, может расширить возможности проведения повторных операций благодаря меньшей выраженности спаечного процесса после подобных вмешательств. В нашей работе на основе анализа большого клинического материала продемонстрирована безопасность и онкологическая адекватность выполнения торакоскопических операций у пациентов с метастазами в лёгких. Данная методика должна шире внедряться в клиническую практику, а открытые операции могут выполняться только при технической невозможности удаления метастазов торакоскопически или при высоком риске их нерадикального удаления при использовании видеоторакоскопии.

## ВЫВОДЫ

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

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

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

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

5. Выполнение повторных операций по поводу внутригрудных метастазов ЗНО обеспечивает схожие с первичными отдалённые результаты



лечения, при условии выполнения R0 резекции: 5-летняя ОВ 53% и 61,2% соответственно.

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

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

**СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ**

ВБП	– выживаемость без прогрессирования;
ВПВ	- верхняя полая вена
ДИ	– доверительный интервал;
КРР	– колоректальный рак;
КТ	– компьютерная томография;
ОВ	– общая выживаемость;
ОР	– отношение рисков;
п/о	– послеоперационные;
ПХТ	– полихимиотерапия;
РГ	– рентгенография;
СКТ	– мультиспиральная компьютерная томография;
ХТ	– химиотерапия.

**СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ**

1. Weinlechner, J. Tumoren an der Brustwand und deren Behandlung resection der Rippenöffnung der Brusthöhle und partielle Entfernung der Lunge / J. Weinlechner // Wien Med. Wochenschr. – 1882. – V. 32. – P. 589-591.
2. Pastorino, U. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases / U. Pastorino, M. Buyse, G. Friedel, R.J. Ginsberg, P. Girard, P. Goldstraw, M. Johnston, P. McCormack, H. Pass, J.B. Putnam Jr // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 1997. – V. 113, № 1. – P. 37-49.
3. Duque, J.L. Early complications in surgical treatment of lung cancer: a prospective, multicenter study / J.L. Duque, G. Ramos, J. Castrodeza, J. Cerezal, M. Castanedo, M.G. Yuste, F. Heras // Ann. Thorac. Surg. – 1997. – V. 63, № 4. – P. 944-950.
4. Горобец, Е.С. Периоперационная инфузионная терапия: модернизация подходов, спорные вопросы и новые проблемы / Е.С. Горобец // Вестник интенсивной терапии. – 2014. – № 4. – С. 30-38.
5. Горобец, Е.С. Мультимодальная комбинированная анестезия при травматических операциях / Е.С. Горобец, В. Груздев, А. Зотов // Общая реаниматология. – 2009. – № 5. – С. 3.
6. Kozower, B.D. STS database risk models: predictors of mortality and major morbidity for lung cancer resection / B.D. Kozower, S. Sheng, S.M. O'Brien, M.J. Liptay, C.L. Lau, D.R. Jones, D.M. Shahian, C.D. Wright // Ann. Thorac. Surg. – 2010. – V. 90, № 3. – P. 875-883.
7. Атанасян, Л.А. Метастатические опухоли легких / Л.А. Атанасян, Н.И. Рыбакова, Б.К. Поддубный. – Москва: Медицина. – 1977. – 183 с.
8. Cheung, F.P. The Past, Present and Future of Pulmonary Metastasectomy: A Review Article / F.P. Cheung, N.Z. Alam, G.M. Wright // Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2019. – Vol. 25, N 3. – P. 129-141.

9. Ascoli, V. Nucleolar organizer regions in the fine needle aspirates of lung tumours / V. Ascoli, P. Barsotti, F. Facciolo, F. Nardi, V. Marinozzi // *Cytopathol.* – 1990. – V. 1, № 5. – P. 277-286.

10. Ishida, T. Proliferating cell nuclear antigen expression and argyrophilic nucleolar organizer regions as factors influencing prognosis of surgically treated lung cancer patients / T. Ishida, S. Kaneko, K. Akazawa, M. Tateishi, K. Sugio, K. Sugimachi // *Cancer research.* – 1993. – V. 53, № 20. – P. 5000-5003.

11. Кобяков, Д. Взаимосвязь между аргирофильными белками районов ядрышковых организаторов и стадией плоскоклеточного рака легкого / Д. Кобяков, В.В. Климачев, А. Авдалян, И.П. Бобров, Е. Бычкова, А.Ф. Лазарев, Е.Л. Лушникова, Л.М. Непомнящих // *Бюллетень экспериментальной биологии и медицины.* – 2013. – Т. 156, № 7. – С. 93-97.

12. Новикова, Л.А. Хорионэпителиома матки / Л.А. Новикова, Т.М. Григорова. – Л.: Медицина, 1968.

13. Абдурасулов, Д.М. Множественные опухолевые поражения: Диагностика множественных опухолевых поражений органов дыхания, половой сферы и молочной железы / Д.М. Абдурасулов. – Ташкент: Медицина, 1981. – 314 с.

14. Атанасян, Л.А. Метастатические опухоли легких (клиника, диагностика, лечение): диссертация ... доктора медицинских наук: 14.00.14 / Атанасян Левон Ашотович; Ин-т эксперим. и клинич. онкологии АМН СССР. – Москва, 1972. – 372 с.

15. Ахмедов, Б.П. Метастатические опухоли / Б.П. Ахмедов – Москва: Медицина, 1984. – 188 с.

16. Самсонов, В.А. Метастазы рака почки (по данным аутопсий) / В.А. Самсонов // *Вопросы онкологии.* – 1986. – Т. 32, № 2. – С. 78-81.

17. Vogt-Moykopf, I. Surgery for pulmonary metastases. The Heidelberg experience / I. Vogt-Moykopf, S. Krysa, H. Bulzebruck, J. Schirren // *Chest Surg. Clin. N. Am.* – 1994. – V. 4, N 1. – P. 85-112.

18. Hellman, S. Oligometastases / S. Hellman, R.R. Weichselbaum // J. Clin. Oncol. – 1995. – V. 13, № 1. – P. 8-10.

19. Pastorino, U. The development of an international registry / U. Pastorino // J. Thorac. Oncol. – 2010. – V. 5, № 6. – Suppl. 2. – P. S196-S197.

20. Weinlechner, J. Tumoren an der Brustwand und deren Behandlung (resection der Rippen) Eröffnung der Brusthohle und partielle Entfernung der Lunge / J. Weinlechner // Wien Med. Wschr. – 1882. – V. 32. – P. 589-591.

21. Kroenlein, R.U. Über Lungenchirurgie / R.U. Kroenlein // Berlin Klin. Wschr. – 1886. – V. 21 – P. 129-132.

22. Ropke, E. Mehrjährige Heilung nach Resektion eines Lungenkarzinoms / E. Ropke // Zentralbl. f. Chir. – 1937. – V. 64. – P. 803-806.

23. Divis, G. Einbertrag zur operativen, Behandlung der lungengeschwulste / G. Divis // Acta Chir. Scand. – 1927. – V. 62 – P. 329-334.

24. Edwards, A.T. Malignant Disease of the Lung / A.T. Edwards // Br. Med. J. – 1931. – V. 1, № 3655. – P. 129-146.

25. Barney, J. Adenocarcinoma of the kidney with metastasis to the lung / J. Barney, E. Churchill // J. Urol. – 1939. – V. 42. – P. 269-276.

26. Alexander, J. Pulmonary resection for solitary metastatic sarcomas and carcinomas / J. Alexander, C. Haight // Surg. Gynecol. Obstet. – 1947. – V. 85, № 2. – P. 129-146.

27. Гурова, У.Г. Лобэктомия по поводу солитарного метастаза / У.Г. Гурова // Хирургия. – 1949. – № 1. – С. 45-47.

28. Пирогов, А.И. Экономные резекции при заболеваниях легких : диссертация ... доктора медицинских наук: 14.00.14 / Пирогов Анатолий Иванович; Ин-т эксперим. и клинич. онкологии АМН СССР. – Москва, 1965.

29. Martini, N. Surgery for solitary and multiple pulmonary metastases / N. Martini, P.M. McCormack, M.S. Bains, E.J. Beattie Jr. // NY State. J. Med. – 1978. – V. 78, № 11. – P. 1711-1714.

30. McCormack, P.M. Resected pulmonary metastases from colorectal cancer / P.M. McCormack, F.F. Attiyeh // *Dis Colon Rectum*. – 1979. – V. 22, № 8. – P. 553-556.

31. Thomford, N.R. The Surgical Treatment of Metastatic Tumors in the Lungs / N.R. Thomford, L.B. Woolner, O.T. Clagett // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1965. – T. 49. – P. 357-363.

32. Morton, D.L. Surgical resection and adjunctive immunotherapy for selected patients with multiple pulmonary metastases / D.L. Morton, W.L. Joseph, A.S. Ketcham, G.W. Geelhoed, P.C. Adkins // *Ann. Surg.* – 1973. – V. 178, № 3. – P. 360-366.

33. Joseph, W.L. Prognostic significance of tumor doubling time in evaluating operability in pulmonary metastatic disease / W.L. Joseph, D.L. Morton, P.C. Adkins // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1971. – V. 61, № 1. – P. 23-32.

34. McCormack, P.M. The changing role of surgery for pulmonary metastases / P.M. McCormack, N. Martini // *Ann. Thorac. Surg.* – 1979. – V. 28, № 2. – P. 139-145.

35. Dowling, R.D. Video-assisted thoracoscopic resection of pulmonary metastases / R.D. Dowling, R.J. Keenan, P.F. Ferson, R.J. Landreneau // *Ann. Thorac. Surg.* – 1993. – V. 56, № 3. – P. 772-775.

36. Davidson, R.S. The surgical management of pulmonary metastasis: current concepts / R.S. Davidson, C.E. Nwogu, M.J. Brentjens, T.M. Anderson // *Surg. Oncol.* – 2001. – V. 10, № 1-2. – P. 35-42.

37. Mohammed, T.L. ACR Appropriateness Criteria(R) screening for pulmonary metastases / T.L. Mohammed, A. Chowdhry, G.P. Reddy, J.K. Amorosa, K. Brown, D.S. Dyer, M.E. Ginsburg, D.E. Heitkamp, J. Jeudy, J. Kirsch, H. MacMahon, J.A. Parker, J.G. Ravenel, A.G. Saleh, R.D. Shah // *J. Thorac. Imaging.* – 2011. – V. 26, № 1. – P. W1-W3.

38. Van Raemdonck, D. Pulmonary metastasectomy: common practice but is it also best practice? / D. Van Raemdonck // *Future Oncol.* – 2015. – V. 11, № 2. – Suppl. – P. 11-14.

39. Higashiyama, M. Pulmonary metastasectomy: outcomes and issues according to the type of surgical resection / M. Higashiyama, T. Tokunaga, T. Nakagiri, D. Ishida, H. Kuno, J. Okami // *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2015. – V. 63, № 6. – P. 320-330.

40. Kamiyoshihara, M. The optimal starting point for survival time in pulmonary metastasectomy / M. Kamiyoshihara, H. Igai, T. Ibe, N. Kawatani, R. Yoshikawa // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* – 2016. – V. 24, № 6. – P. 568-573.

41. Onaitis, M.W. Modern Management of Pulmonary Metastases / M.W. Onaitis, T.A. D'Amico // *Thorac Surg Clin.* – 2016. – V. 26, № 1. – xi.

42. Hirakata, K. Appearance of pulmonary metastases on high-resolution CT scans: comparison with histopathologic findings from autopsy specimens / K. Hirakata, H. Nakata, J. Haratake // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 1993. – V. 161, № 1. – P. 37-43.

43. Pfannschmidt, J. Pulmonary metastasectomy following chemotherapy in patients with testicular tumors: experience in 52 patients / J. Pfannschmidt, H. Zabeck, T. Muley, H. Dienemann, H. Hoffmann // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2006. – V. 54, № 7. – P. 484-488.

44. Besse, B. Nonseminomatous germ cell tumors: assessing the need for postchemotherapy contralateral pulmonary resection in patients with ipsilateral complete necrosis / B. Besse, D. Grunenwald, A. Flechon, A. Caty, C. Chevreau, S. Culine, C. Theodore, K. Fizazi. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2009. – V. 137, № 2. – P. 448-452.

45. Liu, D. Pulmonary metastasectomy for testicular germ cell tumors: a 28-year experience / D. Liu, A. Abolhoda, M.E. Burt, N. Martini, M.S. Bains, R.J. Downey, V.W. Rusch, G.J. Bosl, R.J. Ginsberg // *Ann. Thorac. Surg.* – 1998. – V. 66, № 5. – P. 1709-1714.

46. Tan, K.K. How uncommon are isolated lung metastases in colorectal cancer? A review from database of 754 patients over 4 years / K.K. Tan, G. de Lima Lopes, Jr., R. Sim // *J. Gastrointest. Surg.* – 2009. – V. 13, № 4. – P. 642-648.

47. Pfannschmidt, J. Reported outcome factors for pulmonary resection in metastatic colorectal cancer / J. Pfannschmidt, H. Hoffmann, H. Dienemann // *J. Thorac. Oncol.* – 2010. – V. 5, № 6. – Suppl. 2. – P. S172-S178.

48. Pfannschmidt, J. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal cancer: a systematic review of published series / J. Pfannschmidt, H. Dienemann, H. Hoffmann // *Ann. Thorac. Surg.* – 2007. – V. 84, № 1. – P. 324-338.

49. Kager, L. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols / L. Kager, A. Zoubek, U. Potechger, U. Kastner, S. Flege, B. Kempf-Bielack, D. Branscheid, R. Kotz, M. Salzer-Kuntschik, W. Winkelmann, G. Jundt, H. Kabisch, P. Reichardt, H. Jurgens, H. Gadner, S.S. Bielack // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – V. 21, № 10. – P. 2011-2018.

50. Pastorino, U. Median sternotomy and multiple lung resections for metastatic sarcomas / U. Pastorino, M. Valente, M. Gasparini, A. Azzarelli, A. Santoro, L. Tavecchio, P. Casali, G. Ravasi // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 1990. – V. 4, № 9. – P. 477-481.

51. Telander, R.L. Resection of pulmonary metastatic osteogenic sarcoma in children / R.L. Telander, P.C. Pairolero, D.J. Pritchard, F.H. Sim, G.S. Gilchrist // *Surg.* – 1978. – V. 84, № 3. – P. 335-341.

52. Garcia Franco, C.E. Long-term results after resection for bone sarcoma pulmonary metastases / C.E. Garcia Franco, W. Torre, A. Tamura, F. Guillen-Grima, M. San-Julian, S. Martin-Algarra, F.J. Pardo // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2010. – V. 37, № 5. – P. 1205-1208.

53. Kavolius, J.P. Resection of metastatic renal cell carcinoma / J.P. Kavolius, D.P. Mastorakos, C. Pavlovich, P. Russo, M.E. Burt, M.S. Brady // *J. Clin. Oncol.* – 1998. – V. 16, № 6. – P. 2261-2266.

54. Pogrebniak, H.W. Renal cell carcinoma: resection of solitary and multiple metastases / H.W. Pogrebniak, G. Haas, W.M. Linehan, S.A. Rosenberg, H.I. Pass // *Ann. Thorac. Surg.* – 1992. – V. 54, № 1. – P. 33-38.



55. Cerfolio, R.J. Pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma / R.J. Cerfolio, M.S.Allen, C. Deschamps, R.C. Daly, S.L. Wallrichs, V.F. Trastek, P.C. Pairolero // *Ann. Thorac. Surg.* – 1994. – V. 57, № 2. – P. 339-344.

56. Kudelin, N. Metastasectomy with standardized lymph node dissection for metastatic renal cell carcinoma: an 11-year single-center experience / N. Kudelin, S. Bolukbas, M. Eberlein, J. Schirren // *Ann. Thorac. Surg.* – 2013. – V. 96, № 1. – P. 265-270: discussion 270-271.

57. Renaud, S. Systematic lymph node dissection in lung metastasectomy of renal cell carcinoma: an 18 years of experience / S. Renaud, P.E. Falcoz, M. Alifano, A. Olland, P. Magdeleinat, O. Pages, J.F. Regnard, G. Massard // *J. Surg. Oncol.* – 2014. – V. 109, № 8. – P. 823-829.

58. Meimarakis, G. Evaluation of a new prognostic score (Munich score) to predict long-term survival after resection of pulmonary renal cell carcinoma metastases / G. Meimarakis, M. Angele, M. Staehler, D.A. Clevert, A. Crispin, D. Ruttinger, F. Lohe, G. Preissler, R.A. Hatz, H. Winter // *Am. J. Surg.* – 2011. – V. 202, № 2. – P. 158-167.

59. Piltz, S. Long-term results after pulmonary resection of renal cell carcinoma metastases / S. Piltz, G. Meimarakis, M.W. Wichmann, R. Hatz, F.W. Schildberg, H. Fuerst // *Ann. Thorac. Surg.* – 2002. – V. 73, № 4. – P. 1082-1087.

60. Hofmann, H.S. Prognostic factors and survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma / H.S. Hofmann, H. Neef, K. Krohe, P. Andreev, R.E. Silber // *Eur. Urol.* – 2005. – V. 48, № 1. – P. 77-81; discussion 81-82.

61. Alt, A.L. Survival after complete surgical resection of multiple metastases from renal cell carcinoma / A.L. Alt, S.A. Boorjian, C.M. Lohse, B.A. Costello, B.C. Leibovich, M.L. Blute // *Cancer.* – 2011. – V. 117, № 13. – P. 2873-2882.

62. Karakousis, C.P. Metastasectomy in malignant melanoma / C.P. Karakousis, A. Velez, D.L. Driscoll, H. Takita. // *Surg.* – 1994. – V. 115, № 3. – P. 295-302.

63. Tafra, L. Resection and adjuvant immunotherapy for melanoma metastatic to the lung and thorax / L. Tafra, P.S.Dale, L.A. Wanek, K.P. Ramming, D.L. Morton // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1995. – V. 110, № 1. – P. 119-128; discussion 129.

64. Coleman, R.E. The clinical course of bone metastases from breast cancer / R.E. Coleman, R.D. Rubens // *Br. J. Cancer.* – 1987. – V. 55, № 1. – P. 61-66.

65. McDonald, M.L. Pulmonary resection for metastatic breast cancer / M.L. McDonald, C. Deschamps, D.M. Ilstrup, M.S. Allen, V.F. Trastek, P.C. Pairolero // *Ann. Thorac. Surg.* – 1994. – V. 58, № 6. – P. 1599-1602.

66. Kennecke, H. Metastatic behavior of breast cancer subtypes / H. Kennecke, R. Yerushalmi, R. Woods, M.C. Cheang, D. Voduc, C.H. Speers, T.O. Nielsen, K. Gelmon // *J. Clin. Oncol.* – 2010. – V. 28, № 20. – P. 3271-3277.

67. Garcia-Yuste, M. Pulmonary metastasectomy in breast cancer / M. Garcia-Yuste, S. Cassivi, C. Paleru // *J. Thorac. Oncol.* – 2010. – V. 5, № 6. – Suppl. 2. – P. S170-171.

68. Yhim, H.Y. Prognostic factors for recurrent breast cancer patients with an isolated, limited number of lung metastases and implications for pulmonary metastasectomy / H.Y. Yhim, S.W. Han, D.Y. Oh, W. Han, S.A. Im, T.Y. Kim, Y.T. Kim, D.Y. Noh, E.K. Chie, S.W. Ha, I.A. Park, Y.J. Bang // *Cancer.* – 2010. – V. 116, № 12. – P. 2890-2901.

69. Cahan, W.G. Significance of a solitary lung shadow in patients with breast cancer / W.G. Cahan, E.B. Castro // *Ann. Surg.* – 1975. – V. 181, № 2. – P. 137-143.

70. Sponholz, S. Results of Pulmonary Resection: Other Epithelial Malignancies / S. Sponholz, M. Schirren, N. Kudelin, E. Knochlein, J. Schirren // *Thorac. Surg. Clin.* – 2016. – V. 26, № 1. – P. 99-108.

71. Kanzaki, R. Outcome of surgical resection of pulmonary metastasis from urinary tract transitional cell carcinoma / R. Kanzaki, M. Higashiyama, A. Fujiwara, T. Tokunaga, J. Maeda, J. Okami, K. Nishimura, K. Kodama // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2010. – V. 11, № 1. – P. 60-64.

72. Radulescu, I.M. Surgical treatment for pulmonary metastases in urogenital cancers / I.M. Radulescu, R. Popescu, M.M. Cirstoiu, I. Cordos, D. Mischianu, C.F. Cirstoiu // *J. Med. Life.* – 2014. – V. 7, № 3. – P. 358-362.

73. Erhunmwunsee, L. Preoperative Evaluation and Indications for Pulmonary Metastasectomy / L. Erhunmwunsee, B.C. Tong // *Thorac. Surg. Clin.* – 2016. – V. 26, № 1. – P. 7-12.

74. Henschke, C.I. Early lung cancer action project: overall design and findings from baseline screening / C.I. Henschke // *Cancer.* – 2000. – V. 89, № 11. – Suppl. – P. 2474-2482.

75. McCormack, P.M. Accuracy of lung imaging in metastases with implications for the role of thoracoscopy / P.M. McCormack, K.B. Ginsberg, M.S. Bains, M.E. Burt, N. Martini, V.W. Rusch, R.J. Ginsberg // *Ann. Thorac. Surg.* – 1993. – V. 56, № 4. – P. 863-865; discussion 865-866.

76. Macherey, S. Is manual palpation of the lung necessary in patients undergoing pulmonary metastasectomy? / S. Macherey, F. Doerr, M. Heldwein, K. Hekmat // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2016. – V. 22, № 3. – P. 351-359.

77. Margaritora, S. Pulmonary metastases: can accurate radiological evaluation avoid thoracotomic approach? / S. Margaritora, V. Porziella, A. D'Andrilli, A. Cesario, D. Galetta, G. Macis, P. Granone // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2002. – V. 21, № 6. – P. 1111-1114.

78. Pfannschmidt, J. Diagnosis of pulmonary metastases with helical CT: the effect of imaging techniques / J. Pfannschmidt, M. Bischoff, T. Muley, J. Kunz, P. Zamecnik, P.A. Schnabel, H. Hoffmann, H. Dienemann, C.P. Heussel // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2008. – V. 56, № 8. – P. 471-475.

79. Fortes, D.L. The sensitivity of 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the evaluation of metastatic pulmonary nodules / D.L. Fortes, M.S. Allen, V.J. Lowe, K.R. Shen, D.A. Wigle, S.D. Cassivi, F.C. Nichols, C. Deschamps // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2008. – V. 34, № 6. – P. 1223-1227.

80. Mayerhoefer, M.E. Assessment of pulmonary melanoma metastases with 18F-FDG PET/CT: which PET-negative patients require additional tests for definitive staging? / M.E. Mayerhoefer, H. Prosch, C.J. Herold, M. Weber, G. Karanikas // *Eur. Radiol.* – 2012. – V. 22, № 11. – P. 2451-2457.

81. Fletcher, J.W. A comparison of the diagnostic accuracy of 18F-FDG PET and CT in the characterization of solitary pulmonary nodules / J.W. Fletcher, S.M. Kymes, M. Gould, N. Alazraki, R.E. Coleman, V.J. Lowe, C. Marn, G. Segall, L.A. Thet, K. Lee. // J. Nucl. Med. – 2008. – V. 49, № 2. – P. 179-185.

82. Li, W. The role of (1)(8)F-FDG PET or (1)(8)F-FDG-PET/CT in the evaluation of solitary pulmonary nodules / W. Li, H. Pang, Q. Liu, J. Zhou // Eur. J. Radiol. – 2015. – V. 84, № 10. – P. 2032-2037.

83. Kim, S.K. Accuracy of PET/CT in characterization of solitary pulmonary lesions / S.K. Kim, M. Allen-Auerbach, J. Goldin, B.J. Fueger, M. Dahlbom, M. Brown, J. Czernin, C. Schiepers // J. Nucl. Med. – 2007. – V. 48, № 2. – P. 214-220.

84. Gould, M.K. Evaluation of individuals with pulmonary nodules: when is it lung cancer? Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines / M.K. Gould, J. Donington, W.R. Lynch, P.J. Mazzone, D.E. Midthun, D.P. Naidich, R.S. Wiener // Chest. – 2013. – V. 143, № 5. – Suppl. – P. e93S-120S.

85. Mori, T. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging for diagnosing malignant pulmonary nodules/masses: comparison with positron emission tomography / T. Mori, H. Nomori, K. Ikeda, K. Kawanaka, S. Shiraishi, K. Katahira, Y. Yamashita // J. Thorac. Oncol. – 2008. – V. 3, № 4. – P. 358-364.

86. Тюрин, И.Е. Компьютерная томография при метастатическом поражении легких / И.Е. Тюрин // Вестник рентгенологии и радиологии. – 1998. – № 2. – С. 38-50.

87. Габуня, Р.И. Компьютерная томография в клинической диагностике / Р.И. Габуня, Е.К. Колесникова. – Москва : Медицина, 1995. – С. 53-131.

88. Franzius, C. FDG-PET for detection of pulmonary metastases from malignant primary bone tumors: comparison with spiral CT / C. Franzius, H.E. Daldrup-Link, J. Sciuket, E.J. Rummeny, S. Bielack, H. Jurgens, O. Schober // Ann. Oncol. – 2001. – V. 12, № 4. – P. 479-486.

89. Metser, U. Assessment of tumor recurrence in patients with colorectal cancer and elevated carcinoembryonic antigen level: FDG PET/CT versus contrast-enhanced

64-MDCT of the chest and abdomen / U. Metser, J. You, S. McSweeney, M. Freeman, A. Hendler // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2010. – V. 194, № 3. – P. 766-771.

90. Toomes, H. The coin lesion of the lung. A review of 955 resected coin lesions / H. Toomes, A. Delphendahl, H.G. Manke, I. Vogt-Moykopf // *Cancer.* – 1983. – V. 51, № 3. – P. 534-537.

91. Seo, J.B. Atypical pulmonary metastases: spectrum of radiologic findings / J.B. Seo, J.G. Im, J.M. Goo, M.J. Chung, M.Y. Kim // *Radiographics.* – 2001. – V. 21, № 2. – P. 403-417.

92. Smevik, B. The risk of spontaneous pneumothorax in patients with osteogenic sarcoma and testicular cancer / B. Smevik, O. Klepp // *Cancer.* – 1982. – V. 49, № 8. – P. 1734-1737.

93. Parsons, A.M. Accuracy of helical CT in the detection of pulmonary metastases: is intraoperative palpation still necessary? / A.M. Parsons, F.C. Detterbeck, L.A. Parker // *Ann. Thorac. Surg.* – 2004. – V. 78, № 6. – P. 1910-1916; discussion 1916-1918.

94. Eckardt, J. Thoracoscopic or open surgery for pulmonary metastasectomy: an observer blinded study / J. Eckardt, P.B. Licht // *Ann. Thorac. Surg.* – 2014. – V. 98, № 2. – P. 466-469; discussion 469-470.

95. Song, K.D. Usefulness of the CAD system for detecting pulmonary nodule in real clinical practice / K.D. Song, M.J. Chung, H.C. Kim, S.Y. Jeong, K.S. Lee // *Korean J. Radiol.* – 2011. – V. 12, № 2. – P. 163-168.

96. Park, H. Fate of pulmonary nodules detected by computer-aided diagnosis and physician review on the computed tomography simulation images for hepatocellular carcinoma / H. Park, J.S. Kim, H.C. Park, D. Oh // *Radiat. Oncol. J.* – 2014. – V. 32, № 3. – P. 116-124.

97. Ginsberg, M.S. Pulmonary nodules resected at video-assisted thoracoscopic surgery: etiology in 426 patients / M.S. Ginsberg, S.K. Griff, B.D. Go, H.H. Yoo, L.H. Schwartz, D.M. Panicek // *Radiology.* – 1999. – V. 213, № 1. – P. 277-282.

98. Collins, V.P. Observations on growth rates of human tumors / V.P. Collins, R.K. Loeffler, H. Tivey // *Am. J. Roentgenol. Radium Ther. Nucl. Med.* – 1956. – V. 76, № 5. – P. 988-1000.

99. Putnam, J.B., Jr. Analysis of prognostic factors in patients undergoing resection of pulmonary metastases from soft tissue sarcomas / J.B. Putnam, Jr., J.A. Roth, M.N. Wesley, M.R. Johnston, S.A. Rosenberg // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1984. – V. 87, № 2. – P. 260-268.

100. Ollila, D.W. Tumor doubling time: a selection factor for pulmonary resection of metastatic melanoma / D.W. Ollila, S.L. Stern, D.L. Morton // *J. Surg. Oncol.* – 1998. – V. 69, № 4. – P. 206-211.

101. Kruger, M. Optimal timing of pulmonary metastasectomy--is a delayed operation beneficial or counterproductive? / M. Kruger, J.D. Schmitto, B. Wiegmann, T.K. Rajab, A. Haverich // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2014. – V. 40, № 9. – P. 1049-1055.

102. Tanaka, Y. The optimal timing to resect pulmonary metastasis / Y. Tanaka, Y. Maniwa, W. Nishio, M. Yoshimura, Y. Okita // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2008. – V. 33, № 6. – P. 1135-1138.

103. Pages, O.N. Pulmonary metastasis resection: is it a question of optimal timing or tumor doubling time? / O.N. Pages // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2008. – V. 34, № 6. – P. 1274; author reply 1274.

104. Todd, T.R. The surgical treatment of pulmonary metastases / T.R. Todd // *Chest.* – 1997. – V. 112, № 4. – Suppl. – P. 287S-290S.

105. Kandioler, D. Long-term results after repeated surgical removal of pulmonary metastases / D. Kandioler, E. Kromer, H. Tuchler, A. End, M.R. Muller, E. Wolner, F. Eckersberger // *Ann. Thorac. Surg.* – 1998. – V. 65, № 4. – P. 909-912.

106. Robert, J.H. Factors influencing long-term survival after lung metastasectomy / J.H. Robert, V. Ambrogi, B. Mermillod, D. Dahabreh, P. Goldstraw // *Ann. Thorac. Surg.* – 1997. – V. 63, № 3. – P. 777-784.

107. Rena, O. Pulmonary resection for metastases from colorectal cancer: factors influencing prognosis. Twenty-year experience / O. Rena, C. Casadio, F. Viano, R.

Cristofori, E. Ruffini, P.L. Filosso, G. Maggi // *Eur. J. Cardiothorac Surg.* – 2002. – V. 21, № 5. – P. 906-912.

108. Pawelczyk, K. Evaluation of prognostic factors in the surgical treatment of pulmonary metastases / K. Pawelczyk, M. Marciniak, P. Blasiak, A. Rzechonek // *Contemp. Oncol. (Pozn).* – 2015. – V. 19, № 5. – P. 378-384.

109. Baron, O. Surgical resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma. Five-year survival and main prognostic factors / O. Baron, M. Amini, D. Dubeau, P. Despins, C.A. Sagan, J.L. Michaud // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 1996. – V. 10, № 5. – P. 347-351.

110. Okumura, S. Pulmonary resection for metastatic colorectal cancer: experiences with 159 patients / S. Okumura, H. Kondo, M. Tsuboi, H. Nakayama, H. Asamura, R. Tsuchiya, T. Naruke // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1996. – V. 112, № 4. – P. 867-874.

111. van Geel, A.N. Surgical treatment of pulmonary metastases from soft tissue sarcomas: a retrospective study in The Netherlands / A.N. van Geel, F. van Coevorden, J.D. Blankensteijn, H.J. Hoekstra, B. Schuurman, E.D. Bruggink, C.W. Taat, E.B. Theunissen // *J. Surg. Oncol.* – 1994. – V. 56, № 3. – P. 172-177.

112. Pfannschmidt, J. Prognostic factors and survival after complete resection of pulmonary metastases from colorectal carcinoma: experiences in 167 patients / J. Pfannschmidt, T. Muley, H. Hoffmann, H. Dienemann // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2003. – V. 126, № 3. – P. 732-739.

113. Gonzalez, M. Risk factors for survival after lung metastasectomy in colorectal cancer patients: systematic review and meta-analysis / M. Gonzalez, P. Gervaz // *Future Oncol.* – 2015. – V. 11, № 2. – Suppl. – P. 31-33.

114. Cho, J.H. The prognostic importance of the number of metastases in pulmonary metastasectomy of colorectal cancer / J.H. Cho, S. Kim, M. Namgung, Y.S. Choi, H.K. Kim, J.I. Zo, Y.M. Shim, J. Kim // *World J. Surg. Oncol.* – 2015. – V. 13. – P. 222.

115. Chen, F. Prognostic factors of pulmonary metastasectomy for osteosarcomas of the extremities / F. Chen, R. Miyahara, T. Bando, K. Okubo, K. Watanabe, T.

Nakayama, J. Toguchida, H. Date // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2008. – V. 34, № 6. – P. 1235-1239.

116. Chen, F. Repeat resection of pulmonary metastasis is beneficial for patients with osteosarcoma of the extremities / F. Chen, R. Miyahara, T. Bando, K. Okubo, K. Watanabe, T. Nakayama, J. Toguchida, H. Date // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2009. – V. 9, № 4. – P. 649-653.

117. Kimura, H. [Pulmonary metastasectomy for osteosarcomas and soft tissue sarcomas] / H. Kimura, M. Suzuki, S. Ando, T. Iida, T. Iwata, S. Tatesaki, T. Isii, T. Yonemoto // *Gan To Kagaku Ryoho.* – 2004. – V. 31, № 9. – P. 1319-1323.

118. Choong, P.F. Survival after pulmonary metastasectomy in soft tissue sarcoma. Prognostic factors in 214 patients / P.F. Choong, D.J. Pritchard, M.G. Rock, F.H. Sim, F.J. Frassica // *Acta Orthop. Scand.* – 1995. – V. 66, № 6. – P. 561-568.

119. Iizasa, T. Prediction of prognosis and surgical indications for pulmonary metastasectomy from colorectal cancer / T. Iizasa, M. Suzuki, S. Yoshida, S. Motohashi, K. Yasufuku, A. Iyoda, K. Shibuya, K. Hiroshima, Y. Nakatani, T. Fujisawa // *Ann. Thorac. Surg.* – 2006. – V. 82, № 1. – P. 254-260.

120. Vogelsang, H. Factors influencing survival after resection of pulmonary metastases from colorectal cancer / H. Vogelsang, S. Haas, C. Hierholzer, U. Berger, J.R. Siewert, H. Prauer // *Br. J. Surg.* – 2004. – V. 91, № 8. – P. 1066-1071.

121. Demmy, T.L. Thoracoscopic Lung Suffusion / T.L. Demmy // *Thorac. Surg. Clin.* – 2016. – V. 26, № 1. – P. 109-121.

122. Пикин, О.В. Метастатические опухоли легких (возможности диагностики и место хирургического метода в лечении): диссертация ... доктора медицинских наук: 14.00.14; 14.00.27 / Пикин Олег Валентинович; ФГУ "Моск. науч.-исслед. онкол. ин-т им. П.А. Герцена". – Москва, 2006.

123. Тойгонбеков, А.К. Хирургическое лечение метастатических опухолей легких: диссертация ... доктора медицинских наук: 14.01.14 / Тойгонбеков Айвар Кенешбекович; ГОУВПО Кыргызско-Российский славянский университет. – Бишкек, 2006. – 252 с.



124. Migliore, M. Looking forward lung metastasectomy-do we need a staging system for lung metastases? / M. Migliore, M. Gonzalez // *Ann. Transl. Med.* – 2016. – V. 4, № 6. – P. 124.

125. Call, S. Impact of inappropriate lymphadenectomy on lung metastasectomy for patients with metastatic colorectal cancer / S. Call, R. Rami-Porta, R. Embun, L. Casas, J.J. Rivas, L. Molins, J. Belda-Sanchis // *Surg Today.* – 2016. – V. 46, № 4. – P. 471-478.

126. Veronesi, G. Prognostic role of lymph node involvement in lung metastasectomy / G. Veronesi, F. Petrella, F. Leo, P. Solli, P. Maissoneuve, D. Galetta, R. Gasparri, G. Pelosi, T. De Pas, L. Spaggiari // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2007. – V. 133, № 4. – P. 967-972.

127. Mineo, T.C. Lung metastasectomy: an experience-based therapeutic option / T.C. Mineo, V. Ambrogi // *Ann. Transl. Med.* – 2015. – V. 3, № 14. – P. 194.

128. Winter, H. Tumor infiltrated hilar and mediastinal lymph nodes are an independent prognostic factor for decreased survival after pulmonary metastasectomy in patients with renal cell carcinoma / H. Winter, G. Meimarakis, M.K. Angele, M. Hummel, M. Staehler, R.T. Hoffmann, R.A. Hatz, F. Lohe // *J. Urol.* – 2010. – V. 184, № 5. – P. 1888-1894.

129. Seebacher, G. Unexpected lymph node disease in resections for pulmonary metastases / G. Seebacher, S. Decker, J.R. Fischer, M. Held, H.J. Schafers, T.P. Graeter // *Ann. Thorac. Surg.* – 2015. – V. 99, № 1. – P. 231-236.

130. Sturgeon, C.M. Serum tumour markers: how to order and interpret them / C.M. Sturgeon, L.C. Lai, M.J. Duffy // *BMJ.* – 2009. – V. 339. – P. b3527.

131. Osoegawa, A. Prognostic Factors for Survival after Resection of Pulmonary Metastases from Colorectal Carcinoma / A. Osoegawa, T. Kometani, S. Fukuyama, F. Hirai, T. Seto, K. Sugio, Y. Ichinose // *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2016. – V. 22, № 1. – P. 6-11.

132. Inoue, M. Surgery for pulmonary metastases from colorectal carcinoma / M. Inoue, Y. Kotake, K. Nakagawa, K. Fujiwara, K. Fukuhara, T. Yasumitsu // *Ann. Thorac. Surg.* – 2000. – V. 70, № 2. – P. 380-383.

133. Higashiyama, M. Surgery for pulmonary metastases from colorectal cancer: the importance of prethoracotomy serum carcinoembryonic antigen as an indicator of prognosis / M. Higashiyama, K. Kodama, N. Higaki, K. Takami, K. Murata, M. Kameyama, H. Yokouchi // *Jpn. J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2003. – V. 51, № 7. – P. 289-296.

134. Treasure, T. Carcinoma embryonic antigen: its place in decision making for pulmonary metastasectomy in colorectal cancer / T. Treasure // *J. Thorac. Oncol.* – 2010. – V. 5, № 6. – Suppl. 2. – P. S179-S181.

135. Bolukbas, S. Risk factors for lymph node metastases and prognosticators of survival in patients undergoing pulmonary metastasectomy for colorectal cancer / S. Bolukbas, S. Sponholz, N. Kudelin, M. Eberlein, J. Schirren // *Ann. Thorac. Surg.* – 2014. – V. 97, № 6. – P. 1926-1932.

136. Tsitsias, T. Are there recognized prognostic factors for patients undergoing pulmonary metastasectomy for colorectal carcinoma? / T. Tsitsias, L. Toufektzian, T. Routledge, J. Pilling // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2016.10.1093/icvts/ivw273.

137. Younes, R.N. Pulmonary metastasectomy for colorectal cancer: long-term survival and prognostic factors / R.N. Younes, F. Abrao, J. Gross // *Int. J. Surg.* – 2013. – V. 11, № 3. – P. 244-248.

138. Renaud, S. KRAS and BRAF mutations are prognostic biomarkers in patients undergoing lung metastasectomy of colorectal cancer / S. Renaud, B. Romain, P.E. Falcoz, A. Olland, N. Santelmo, C. Brigand, S. Rohr, D. Guenot, G. Massard // *Br. J. Cancer.* – 2015. – V. 112, № 4. – P. 720-728.

139. Duffaud, F. Recurrences following primary osteosarcoma in adolescents and adults previously treated with chemotherapy / F. Duffaud, L. Digue, C. Mercier, J.P. Dales, M. Baciuchka-Palmaro, F. Volot, P. Thomas, R. Favre // *Eur. J. Cancer.* – 2003. – V. 39, № 14. – P. 2050-2057.

140. Pfannschmidt, J. Pulmonary resection for metastatic osteosarcomas: a retrospective analysis of 21 patients / J. Pfannschmidt, J. Klode, T. Muley, H.

Hoffmann, H. Dienemann // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2006. – V. 54, № 2. – P. 120-123.

141. Rusch, V.W. Pulmonary metastasectomy. Current indications / V.W. Rusch // *Chest.* – 1995. – V. 107, № 6. – Suppl. – C. 322S-331S.

142. Villeneuve, P.J. Surgical management of colorectal lung metastasis / P.J. Villeneuve, R.S. Sundaesan // *Clin. Colon. Rectal. Surg.* – 2009. – V. 22, № 4. – P. 233-241.

143. Spaggiari, L. Pneumonectomy for lung metastases: indications, risks, and outcome / L. Spaggiari, D.H. Grunenwald, P. Girard, P. Solli, T. Le Chevalier // *Ann. Thorac. Surg.* – 1998. – V. 66, № 6. – P. 1930-1933.

144. Koong, H.N. Is there a role for pneumonectomy in pulmonary metastases? International Registry of Lung Metastases / H.N. Koong, U. Pastorino, R.J. Ginsberg // *Ann. Thorac. Surg.* – 1999. – V. 68, № 6. – P. 2039-2043.

145. Jungraithmayr, W. Completion pneumonectomy for lung metastases / W. Jungraithmayr, J. Hasse, E. Stoelben // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2004. – V. 30, № 10. – P. 1113-1117.

146. Imperatori, A. Durable recurrence-free survival after pneumonectomy for late lung metastasis from rectal cancer: case report with genetic and epigenetic analyses / A. Imperatori, N. Rotolo, L. Dominioni, E. Nardecchia, M. Cattoni, L. Cimetti, C. Riva, F. Sessa, D. Furlan // *BMC Cancer.* – 2015. – V. 15. – P. 567.

147. Hendriks, J.M. Pneumonectomy for lung metastases: report of ten cases / J.M. Hendriks, B. van Putte, S. Romijn, J. van den Brande, J.B. Vermorken, P.E. van Schil // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2003. – V. 51, № 1. – P. 38-41.

148. Bapojе, S.R. Preoperative evaluation of the patient with pulmonary disease / S.R. Bapojе, J.F. Whitaker, T. Schulz, E.S. Chu, R.K. Albert // *Chest.* – 2007. – V. 132, № 5. – P. 1637-1645.

149. Zisis, C. The management of the advanced colorectal cancer: management of the pulmonary metastases / C. Zisis, K. Tsakiridis, I. Kougioumtzi, P. Zarogoulidis, K. Darwiche, N. Machairiotis, B. Zaric, N. Katsikogiannis, G. Kesisis, A. Stylianaki, Z. Li, K. Zarogoulidis // *J. Thorac. Dis.* – 2013. – V. 5. – Suppl. 4. – P. S383-S388.

150. Margaritora, S. Staged axillary thoracotomy for bilateral lung metastases: an effective and minimally invasive approach / S. Margaritora, A. Cesario, D. Galetta, K. Kawamukai, E. Meacci, P. Granone // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 1999. – V. 16. – Suppl. 1. – P. S37-S39.

151. Embun, R. Causal Model of Survival After Pulmonary Metastasectomy of Colorectal Cancer: A Nationwide Prospective Registry / R. Embun, J.J. Rivas de Andres, S. Call, B. de Olaiz Navarro, J.L. Freixinet, S. Bolufer, J.R. Jarabo, N. Pajuelo, L. Molins // *Ann. Thorac. Surg.* – 2016. – V. 101, № 5. – P. 1883-1890.

152. Raza, A. Outcomes of Hybrid Video Assisted Thoracoscopic Surgery for Pulmonary Metastasectomy / A. Raza, K. Takabe, L.G. Wolfe, C.G. Lockhart, R.H. Kim // *J. Surg. Sci.* – 2014. – V. 2, № 1. – P. 18-24.

153. Mineo, T.C. Longterm results after resection of simultaneous and sequential lung and liver metastases from colorectal carcinoma / T.C. Mineo, V. Ambrogi, G. Tonini, P. Bollero, M. Roselli, D. Mineo, I. Nofroni // *J. Am. Coll. Surg.* – 2003. – V. 197, № 3. – P. 386-391.

154. Roth, J.A. Comparison of median sternotomy and thoracotomy for resection of pulmonary metastases in patients with adult soft-tissue sarcomas / J.A. Roth, H.I. Pass, M.N. Wesley, D. White, J.B. Putnam, C. Seipp // *Ann. Thorac. Surg.* – 1986. – V. 42, № 2. – P. 134-138.

155. van der Veen, A.H. Median sternotomy: the preferred incision for resection of lung metastases / A.H. van der Veen, A.N. van Geel, W.C. Hop, T. Wiggers // *Eur. J. Surg.* – 1998. – V. 164, № 7. – P. 507-512.

156. Saito, Y. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: A prognostic assessment / Y. Saito, H. Omiya, K. Kohno, T. Kobayashi, K. Itoi, M. Teramachi, M. Sasaki, H. Suzuki, H. Takao // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2002. – V. 124, № 5. – P. 1007-1013.

157. McCormack, P.M. Role of video-assisted thoracic surgery in the treatment of pulmonary metastases: results of a prospective trial / P.M. McCormack, M.S. Bains, C.B. Begg, M.E. Burt, R.J. Downey, D.M. Panicek, V.W. Rusch, M. Zakowski, R.J. Ginsberg // *Ann. Thorac. Surg.* – 1996. – V. 62, № 1. – P. 213-216; discussion 216-217.

158. Cerfolio, R.J. Non-imaged pulmonary nodules discovered during thoracotomy for metastasectomy by lung palpation / R.J. Cerfolio, T. McCarty, A.S. Bryant // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2009. – V. 35, № 5. – P. 786-791; discussion 791.

159. d'Amato, T. Bilateral anterior minithoracotomy with video assistance for lung volume reduction surgery and pulmonary metastasectomy / T. d'Amato, T.S. Santucci, R.S. Macherey, S. Bartley, R.H. Maley Jr., R.J. Landreneau // *Surg. Endosc.* – 2002. – V. 16, № 2. – P. 364-346.

160. Long, H. Hand-assisted thoracoscopic surgery for bilateral lung metastasectomy through sternocostal triangle access / H. Long, Y. Zheng, D. Situ, G. Ma, Z. Lin, J. Wang // *Ann. Thorac. Surg.* – 2011. – V. 91, № 3. – P. 852-858.

161. Nakajima, J. Is thoracoscopic surgery justified to treat pulmonary metastasis from colorectal cancer? / J. Nakajima, T. Murakawa, T. Fukami, S. Takamoto // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2008. – V. 7, № 2. – P. 212-216; discussion 216-217.

162. Hou, Z. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open resection of lung metastases from colorectal cancer / Z. Hou, H. Zhang, L. Gui, W. Wang, S. Zhao // *Int. J. Clin. Exp. Med.* – 2015. – V. 8, № 8. – P. 13571-13577.

163. Meng, D. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open thoracotomy in pulmonary metastasectomy: a meta-analysis of observational studies / D. Meng, L. Fu, L. Wang, Y. Dai, W. Lv, J. Zhang, J. Hu // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2016. – V. 22, № 2. – P. 200-206.

164. Chao, Y.K. Management of lung metastases from colorectal cancer: video-assisted thoracoscopic surgery versus thoracotomy--a case-matched study / Y.K. Chao, H.C. Chang, Y.C. Wu, Y.H. Liu, M.J. Hsieh, J.M. Chiang, H.P. Liu // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2012. – V. 60, № 6. – P. 398-404.

165. Cheang, M.Y. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open thoracotomy for pulmonary metastasectomy: a systematic review / M.Y. Cheang, P. Herle, N. Pradhan, P. Antippa // *ANZ J. Surg.* – 2015. – V. 85, № 6. – P. 408-413.

166. Oparka, J. Does video-assisted thoracic surgery provide a safe alternative to conventional techniques in patients with limited pulmonary function who are otherwise suitable for lung resection? / J. Oparka, T.D. Yan, E. Ryan, J. Dunning // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2013. – V. 17, № 1. – P. 159-162.

167. Watanabe, M. Midterm results of thoracoscopic surgery for pulmonary metastases especially from colorectal cancers / M. Watanabe, H. Deguchi, M. Sato, Y. Ozeki, S. Tanaka, Y. Izumi, K. Kobayashi // *J. Laparoendosc. Adv. Surg. Tech. A.* – 1998. – V. 8, № 4. – P. 195-200.

168. Mutsaerts, E.L. Long term survival of thoracoscopic metastasectomy vs metastasectomy by thoracotomy in patients with a solitary pulmonary lesion / E.L. Mutsaerts, F.A. Zoetmulder, S. Meijer, P. Baas, A.A. Hart, E.J. Rutgers // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2002. – V. 28, № 8. – P. 864-868.

169. Gossot, D. Resection of pulmonary metastases from sarcoma: can some patients benefit from a less invasive approach? / D. Gossot, C. Radu, P. Girard, A. Le Cesne, S. Bonvalot, M.S. Boudaya, P. Validire, P. Magdeleinat // *Ann. Thorac. Surg.* – 2009. – V. 87, № 1. – P. 238-243.

170. Carballo, M. Video-assisted thoracic surgery (VATS) as a safe alternative for the resection of pulmonary metastases: a retrospective cohort study / M. Carballo, M.S. Maish, D.E. Jaroszewski, C.E. Holmes // *J. Cardiothorac. Surg.* – 2009. – V. 4. – P. 13.

171. Nakas, A. Video-assisted versus open pulmonary metastasectomy: the surgeon's finger or the radiologist's eye? / A. Nakas, M.N. Klimatsidas, J. Entwisle, A.E. Martin-Ucar, D.A. Waller // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2009. – V. 36, № 3. – P. 469-474.

172. Miyazaki, T. Survival impact of pulmonary metastasectomy for patients with head and neck cancer / T. Miyazaki, Y. Hasegawa, N. Hanai, T. Ozawa, H. Hirakawa, A. Suzuki, H. Okamoto, I. Harata // *Head Neck.* – 2013. – V. 35, № 12. – P. 1745-1751.

173. Han, K.N. Thoracoscopic resection of solitary lung metastases evaluated by using thin-section chest computed tomography: is thoracoscopic surgery still a valid

option? / K.N. Han, C.H. Kang, I.K. Park, Y.T. Kim // *Gen. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2013. – V. 61, № 10. – P. 565-570.

174. Su, X. Surgical approach and outcomes for treatment of pulmonary metastases / X. Su, G. Ma, X. Zhang, H. Long, T.H. Rong // *Ann. Thorac. Med.* – 2013. – V. 8, № 3. – P. 160-164.

175. Welter, S. Long-term survival after repeated resection of pulmonary metastases from colorectal cancer / S. Welter, J. Jacobs, T. Krbek, B. Krebs, G. Stamatis // *Ann. Thorac. Surg.* – 2007. – V. 84, № 1. – P. 203-310.

176. Kim, A.W. Repeat pulmonary resection for metachronous colorectal carcinoma is beneficial / A.W. Kim, L.P. Faber, W.H. Warren, T.J. Saclarides, A.A. Carhill, S. Basu, M.S. Choh, M.J. Liptay // *Surg.* – 2008. – Vol. 144, N 4. – P. 712-717; discussion 717-718.

177. Hachimaru, A. Repeat pulmonary resection for recurrent lung metastases from colorectal cancer: an analysis of prognostic factors / A. Hachimaru, R. Maeda, T. Suda, Y. Takagi // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2016. – V. 22, № 6. – P. 826-830.

178. Treasure, T. Pulmonary metastasectomy for sarcoma: a systematic review of reported outcomes in the context of Thames Cancer Registry data / T. Treasure, F. Fiorentino, M. Scarci, H. Moller, M. Utley // *BMJ Open.* – 2012. – V. 2, № 5.

179. Fiorentino, F. Pulmonary metastasectomy in colorectal cancer: a systematic review and quantitative synthesis / F. Fiorentino, I. Hunt, K. Teoh, T. Treasure, M. Utley // *J.R. Soc. Med.* – 2010. – V. 103, № 2. – P. 60-66.

180. Treasure, T. Survival is higher after repeat lung metastasectomy than after a first metastasectomy: Too good to be true? / T. Treasure, T. Mineo, V. Ambrogi, F. Fiorentino // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2015. – V. 149, № 5. – P. 1249-1252.

181. Pennathur, A. Radiofrequency ablation for the treatment of pulmonary metastases / A. Pennathur, G. Abbas, I. Qureshi, M.J. Schuchert, Y. Wang, S. Gilbert, R.J. Landreneau, J.D. Luketich // *Ann. Thorac. Surg.* – 2009. – V. 87, № 4. – P. 1030-1036; discussion 1036-1039.

182. Okuma, T. Fluorine-18-fluorodeoxyglucose positron emission tomography for assessment of patients with unresectable recurrent or metastatic lung cancers after CT-guided radiofrequency ablation: preliminary results / T. Okuma, T. Okamura, T. Matsuoka, A. Yamamoto, Y. Oyama, M. Toyoshima, K. Koyama, K. Inoue, K. Nakamura, Y. Inoue // *Ann. Nucl. Med.* – 2006. – V. 20, № 2. – P. 115-121.

183. de Baere, T. Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: experience in 566 patients with 1037 metastases / T. de Baere, A. Auperin, F. Deschamps, P. Chevallier, Y. Gaubert, V. Boige, M. Fonck, B. Escudier, J. Palussiere // *Ann. Oncol.* – 2015. – V. 26, № 5. – P. 987-991.

184. Milano, M.T. Descriptive analysis of oligometastatic lesions treated with curative-intent stereotactic body radiotherapy / M.T. Milano, A.W. Katz, M.C. Schell, A. Philip, P. Okunieff // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* – 2008. – V. 72, № 5. – P. 1516-1522.

185. Aoki, M. Stereotactic body radiotherapy for lung metastases as oligo-recurrence: a single institutional study / M. Aoki, Y. Hatayama, H. Kawaguchi, K. Hirose, M. Sato, H. Akimoto, H. Miura, S. Ono, Y. Takai // *J. Radiat. Res.* – 2016. – V. 57, № 1. – P. 55-61.

186. Rieber, J. Stereotactic body radiotherapy (SBRT) for medically inoperable lung metastases-A pooled analysis of the German working group "stereotactic radiotherapy" / J. Rieber, J. Streblow, L. Uhlmann, M. Flentje, M. Duma, I. Ernst, O. Blanck, A. Wittig, J. Boda-Heggemann, R. Krempien, F. Lohaus, N.D. Klass, M.J. Eble, D. Imhoff, H. Kahl, C. Petersen, S. Gerum, C. Henkenberens, S. Adebahr, P. Hass, E. Schrade, T.G. Wendt, G. Hildebrandt, N. Andratschke, F. Sterzing, M. Guckenberger // *Lung. Cancer.* – 2016. – V. 97. – P. 51-58.

187. Груздев, В.Е. Мультиmodalная комбинированная анестезия при операциях на легких у больных с низкими резервами дыхания: 10 клинических наблюдений / В.Е. Груздев, Е.С. Горобец // *Тихоокеанский медицинский журнал.* – 2012. – № 3 (49). – С.77-79.



188. Grimaldi, S. Advances in oncological treatment: limitations of RECIST 1.1 criteria / S. Grimaldi, M. Terroir, C. Caramella // *Q. J. Nucl. Med. Mol. Imaging.* – 2018. – V. 62, № 2. – P. 129-139.

189. Dindo, D. Classification of surgical complications: a new proposal with evaluation in a cohort of 6336 patients and results of a survey / D. Dindo, N. Demartines, P.-A. Clavien // *Ann. Surg.* – 2004. – V. 240, № 2. – P. 205.

190. Clavien, P.A. The Clavien-Dindo classification of surgical complications: five-year experience / P.A. Clavien, J. Barkun, M.L. de Oliveira, J.N. Vauthey, D. Dindo, R.D. Schulick, E. de Santibañes, J. Pekolj, K. Slankamenac, C. Bassi // *Ann. Surg.* – 2009. – V. 250, № 2. – P. 187-196.

191. Casiraghi, M. A 10-year single-center experience on 708 lung metastasectomies: the evidence of the "international registry of lung metastases" / M. Casiraghi, T. De Pas, P. Maisonneuve, D. Brambilla, B. Ciprandi, D. Galetta, A. Borri, R. Gasparri, F. Petrella, A. Tessitore, J. Guarize, S.M. Donghi, G. Veronesi, P. Solli, L. Spaggiari // *J. Thorac. Oncol.* – 2011. – V. 6, № 8. – P. 1373-1378.

192. Rodriguez-Fuster, A. Gecmp Ccr S. Morbidity and mortality in a large series of surgical patients with pulmonary metastases of colorectal carcinoma: a prospective multicentre Spanish study (GECMP-CCR-SEPAR) / A. Rodriguez-Fuster, J. Belda-Sanchis, R. Aguilo, R. Embun, S. Mojal, S. Call, L. Molins, J.J. Rivas de Andres // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2014. – V. 45, № 4. – P. 671-676.

193. Migliore, M. Extending surgery for pulmonary metastasectomy: what are the limits? / M. Migliore, R. Jakovic, A. Hensens, W. Klepetko // *J. Thorac. Oncol.* – 2010. – V. 5, № 6. – Suppl. 2. – P. S155-S160.

194. Casiraghi, M. The role of extended pulmonary metastasectomy / M. Casiraghi, P. Maisonneuve, D. Brambilla, F. Petrella, P. Solli, J. Guarize, F. De Marinis, L. Spaggiari // *J. Thorac. Oncol.* – 2015. – V. 10, № 6. – P. 924-929.

195. Tanju, S. Extended resection: is it feasible for pulmonary metastases? / S. Tanju, S. Ziyade, S. Erus, Y. Bayrak, A. Toker, S. Dilege // *Ann. Surg. Oncol.* – 2010. – V. 17, № 7. – P. 1912-1916.

196. Hong, W.K. The evolution of mature teratoma from malignant testicular tumors / W.K. Hong, R.E. Wittes, S.T. Hajdu, E. Cvitkovic, W.F. Whitmore, R.B. Golbey // *Cancer*. – 1977. – V. 40, № 6. – P. 2987-2992.

197. International Germ Cell Consensus Classification: a prognostic factor-based staging system for metastatic germ cell cancers. International Germ Cell Cancer Collaborative Group // *J. Clin. Oncol.* – 1997. – V. 15, № 2. – P. 594-603.

198. Riggs, S.B. Postchemotherapy surgery for germ cell tumors--what have we learned in 35 years? / S.B. Riggs, E.F. Burgess, K.E. Gaston, C.A. Merwarth, D. Raghavan // *Oncologist*. – 2014. – V. 19, № 5. – P. 498-506.

199. Ishizuya, Y. Desperation surgery for a chemorefractory lung lesion in a patient with an extragonadal germ cell tumor / Y. Ishizuya, T. Okusa, K. Hatano, Y. Nakai, M. Nakayama, K.I. Kakimoto, K. Nishimura // *Int. Cancer. Conf. J.* – 2016. – V. 5, № 3. – P. 154-157.

200. Sarkaria, I.S. Resection of primary mediastinal non-seminomatous germ cell tumors: a 28-year experience at memorial sloan-kettering cancer center / I.S. Sarkaria, M.S. Bains, S. Sood, C.S. Sima, V.E. Reuter, R.M. Flores, R.J. Motzer, G.J. Bosl, V.W. Rusch // *J. Thorac. Oncol.* – 2011. – V. 6, № 7. – P. 1236-1241.

201. Kesler, K.A. Survival after resection for metastatic testicular nonseminomatous germ cell cancer to the lung or mediastinum / K.A. Kesler, L.E. Kruter, S.M. Perkins, K.M. Rieger, K.J. Sullivan, M.L. Runyan, J.W. Brown, L.H. Einhorn // *Ann. Thorac. Surg.* – 2011. – V. 91, № 4. – P. 1085-1093; discussion 1093.

202. Horvath, L.G. Resection of residual pulmonary masses after chemotherapy in patients with metastatic non-seminomatous germ cell tumours / L.G. Horvath, B.C. McCaughan, M. Stockle, M.J. Boyer // *Intern. Med. J.* – 2002. – V. 32, № 3. – P. 79-83.

203. Cheung, F. Pulmonary metastasectomy: analysis of survival and prognostic factors in 243 patients / F. Cheung, N. Alam, G. Wright // *ANZ J Surg.* – 2018. – V. 88, № 12. – P. 1316-1321.

204. McGuire, S. World cancer report 2014. Geneva, Switzerland: World Health Organization, international agency for research on cancer, WHO Press, 2015 / S. McGuire // *Book World cancer report 2014.* – Geneva, Switzerland: World Health

Organization, international agency for research on cancer, WHO Press, 2015 / EditorOxford University Press, 2016.

205. Каприн, А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова, 2018. –

URL:[http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant\\_tumors/2017.pdf](http://www.oncology.ru/service/statistics/malignant_tumors/2017.pdf)(2018).

206. van der Geest, L.G. Nationwide trends in incidence, treatment and survival of colorectal cancer patients with synchronous metastases / L.G. van der Geest, J. Lam-Boer, M. Koopman, C. Verhoef, M.A. Elferink, J.H. de Wilt // Clin. Exp. Metastasis. – 2015. – V. 32, № 5. – P. 457-465.

207. Riihimäki, M. Patterns of metastasis in colon and rectal cancer / M. Riihimäki, A. Hemminki, J. Sundquist, K. Hemminki // Scientific reports. – 2016. – V. 6. – P. 29765-29765.

208. Stangl, R. Factors influencing the natural history of colorectal liver metastases / R. Stangl, A. Altendorf-Hofmann, R.M. Charnley, J. Scheele // Lancet. – 1994. – V. 343, № 8910. – P. 1405-1410.

209. Poon, M.A. Biochemical modulation of fluorouracil: evidence of significant improvement of survival and quality of life in patients with advanced colorectal carcinoma / M.A. Poon, M.J. O'Connell, C.G. Moertel, H.S. Wieand, S.A. Cullinan, L.K. Everson, J.E. Krook, J.A. Mailliard, J.A. Laurie, L.K. Tschetter // J. Clin. Oncol. – 1989. – V. 7, № 10. – P. 1407-1418.

210. Al-Ameri, M. Surgery for pulmonary metastases from colorectal cancer: survival and prognostic factors / M. Al-Ameri, M. Persson, P. Bergman, A. Franco-Cereceda, U. Sartipy // J. Thorac. Dis. – 2018. – V. 10, № 6. – P. 3372-3380.

211. Cho, J.H. The prognosis of pulmonary metastasectomy depends on the location of the primary colorectal cancer / J.H. Cho, M. Hamaji, M.S. Allen, S.D. Cassivi, F.C. Nichols 3rd, D.A. Wigle, K.R. Shen, C. Deschamps // Ann. Thorac. Surg. – 2014. – V. 98, № 4. – P. 1231-1237.

212. Okumura, T. Surgical Outcome and Prognostic Stratification for Pulmonary Metastasis From Colorectal Cancer / T. Okumura, N. Boku, T. Hishida, Y. Ohde, Y.

Sakao, K. Yoshiya, M. Higashiyama, I. Hyodo, K. Mori, H. Kondo // *Ann. Thorac. Surg.* – 2017. – V. 104, № 3. – P. 979-987.

213. Cho, J.H. The prognostic importance of the number of metastases in pulmonary metastasectomy of colorectal cancer / J.H. Cho, S. Kim, M. Namgung, Y.S. Choi, H.K. Kim, J.I. Zo, Y.M. Shim, J. Kim // *W. J. Surgl. Oncol.* – 2015. – V. 13. – P. 222.

214. Meimarakis, G. Resection of pulmonary metastases from colon and rectal cancer: factors to predict survival differ regarding to the origin of the primary tumor / G. Meimarakis, F. Spelsberg, M. Angele, G. Preissler, J. Fertmann, A. Crispin, S. Reu, N. Kalaitzis, M. Stemmler, C. Giessen, V. Heinemann, S. Stintzing, R. Hatz, H. Winter // *Ann. Surg. Oncol.* – 2014. – V. 21, № 8. – P. 2563-2572.

215. Zampino, M.G. Lung metastases from colorectal cancer: analysis of prognostic factors in a single institution study / M.G. Zampino, P. Maisonneuve, P.S. Ravenda, E. Magni, M. Casiraghi, P. Solli, F. Petrella, R. Gasparri, D. Galetta, A. Borri, S. Donghi, G. Veronesi, L. Spaggiari // *Ann. Thorac. Surg.* – 2014. – V. 98, № 4. – P. 1238-1245.

216. Zellweger, M. Surgical treatment of pulmonary metastasis in colorectal cancer patients: Current practice and results / M. Zellweger, E. Abdelnour-Berchtold, T. Krueger, H.B. Ris, J.Y. Perentes, M. Gonzalez // *Crit. Rev. Oncol. Hematol.* – 2018. – V. 127. – P. 105-116.

217. Chen, F. Pulmonary resection for metastasis from renal cell carcinoma / F. Chen, T. Fujinaga, T. Shoji, R. Miyahara, T. Bando, K. Okubo, T. Hirata, H. Date // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2008. – V. 7, № 5. – P. 825-828.

218. Flanigan, R.C. Cytoreductive nephrectomy in patients with metastatic renal cancer: a combined analysis / R.C. Flanigan, G. Mickisch, R. Sylvester, C. Tangen H., Van Poppel, E.D. Crawford // *J. Urol.* – 2004. – V. 171, № 3. – P. 1071-1076.

219. Ljungberg, B. Follow-up guidelines for nonmetastatic renal cell carcinoma based on the occurrence of metastases after radical nephrectomy / B. Ljungberg, F.I. Alamdari, T. Rasmuson, G. Roos // *BJU Int.* – 1999. – V. 84, № 4. – P. 405-411.

220. Tamburrini, A. A record-breaking lung metastasis from renal cell carcinoma 37 years after nephrectomy / A. Tamburrini, A. Majorino, S. Duggan, S. Jogai, A. Alzetani // *J. Surg. Case Rep.* – 2017. – V. 2017, № 10. – P. rjx205.

221. Thomas, A.Z. The Role of Metastasectomy in Patients with Renal Cell Carcinoma with Sarcomatoid Dedifferentiation: A Matched Controlled Analysis / A.Z. Thomas, M. Adibi, R.S. Slack, L.D. Borregales, M.M. Merrill, P. Tamboli, K. Sircar, E. Jonasch, N.M. Tannir, S.F. Matin, C.G. Wood, J.A. Karam // *J. Urol.* – 2016. – V. 196, № 3. – P. 678-684.

222. Ouzaid, I. Surgical Metastasectomy in Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review / I. Ouzaid, U. Capitanio, M. Staehler, C.G. Wood, B.C. Leibovich, B. Ljungberg, H. Van Poppel, K. Bensalah // *Eur. Urol. Oncol.* – 2019. – V. 2, № 2. – P. 141-149.

223. Ljungberg, B. European Association of Urology Guidelines on Renal Cell Carcinoma: The 2019 Update / B. Ljungberg, L. Albiges, Y. Abu-Ghanem, K. Bensalah, S. Dabestani, S. Fernandez-Pello, R.H. Giles, F. Hofmann, M. Hora, M.A. Kuczyk, T. Kuusk, T.B. Lam, L. Marconi, A.S. Merseburger, T. Powles, M. Staehler, R. Tahbaz, A. Volpe, A. Bex // *Eur. Urol.* – 2019. – V. 75, № 5. – P. 799-810.

224. Lin, S. Surgical intervention in renal cell carcinoma patients with lung and bronchus metastasis is associated with longer survival time: a population-based analysis / S. Lin, Y. Zheng, Z. Qin, X. Hu, F. Qi, R. Yin, L. Xu, X. Li // *Ann. Transl. Med.* – 2019. – V. 7, № 14. – P. 323.

225. Eggener, S.E. Risk score and metastasectomy independently impact prognosis of patients with recurrent renal cell carcinoma / S.E. Eggener, O. Yossepowitch, S. Kundu, R.J. Motzer, P. Russo // *J. Urol.* – 2008. – V. 180, № 3. – P. 873-878; discussion 878.

226. Zaid, H.B. Outcomes Following Complete Surgical Metastasectomy for Patients with Metastatic Renal Cell Carcinoma: A Systematic Review and Meta-Analysis / H.B. Zaid, W.P. Parker, N.S. Safdar, B. Gershman, P.J. Erwin, M.H. Murad, S.A. Boorjian, B.A. Costello, R.H. Thompson, B.C. Leibovich // *J. Urol.* – 2017. – V. 197, № 1. – P. 44-49.

227. Bolukbas, S. The influence of the primary tumor on the long-term results of pulmonary metastasectomy for metastatic renal cell carcinoma / S. Bolukbas, N. Kudelin, M. Eberlein, A. Fisseler-Eckhoff, J. Schirren // *Thorac Cardiovasc Surg.* – 2012. – V. 60, № 6. – P. 390-397.

228. Kawashima, A. Pulmonary metastasectomy in patients with renal cell carcinoma: a single-institution experience / A. Kawashima, M. Nakayama, D. Oka, M. Sato, K. Hatano, M. Mukai, A. Nagahara, Y. Nakai, H. Takayama, M. Inoue, H. Shiono, K. Nishimura, M. Okumura, N. Nonomura // *Int. J. Clin. Oncol.* – 2011. – V. 16, № 6. – P. 660-665.

229. Zhao, Y. Prognostic factors for overall survival after lung metastasectomy in renal cell cancer patients: a systematic review and meta-analysis / Y. Zhao, J. Li, C. Li, J. Fan, L. Liu // *Int. J. Surg.* – 2017. – V. 41. – P. 70-77.

230. Pfannschmidt, J. Prognostic factors for survival after pulmonary resection of metastatic renal cell carcinoma / J. Pfannschmidt, H. Hoffmann, T. Muley, S. Krysa, C. Trainer, H. Dienemann // *Ann. Thorac. Surg.* – 2002. – V. 74, № 5. – P. 1653-1657.

231. Assouad, J. Renal cell carcinoma lung metastases surgery: pathologic findings and prognostic factors / J. Assouad, B. Petkova, P. Berna, A. Dujon, C. Foucault, M. Riquet // *Ann. Thorac. Surg.* – 2007. – V. 84, № 4. – P. 1114-1120.

232. Nagaraja, H. Role of RPLND and Metastasectomy in the Management of Oligometastatic Renal Cell Carcinoma / H. Nagaraja, N. Srivatsa, S. Hemalatha, S. Shweta, S.K. Raghunath // *Indian J. Surg. Oncol.* – 2018. – V. 9, № 1. – P. 105-109.

233. Terrone, C. The number of lymph nodes examined and staging accuracy in renal cell carcinoma / C. Terrone, S. Guercio, S. De Luca, M. Poggio, E. Castelli, C. Scoffone, R. Tarabuzzi, R.M. Scarpa, D. Fontana, S. Rocca Rossetti // *BJU Int.* – 2003. – V. 91, № 1. – P. 37-40.

234. Pastorino, U. History of the surgical management of pulmonary metastases and development of the International Registry / U. Pastorino // *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2002. – V. 14, № 1. – P. 18-28.

235. Billingsley, K.G. Pulmonary metastases from soft tissue sarcoma: analysis of patterns of diseases and postmetastasis survival / K.G. Billingsley, M.E. Burt, E. Jara,

R.J. Ginsberg, J.M. Woodruff, D.H. Leung, M.F. Brennan // *Ann. Surg.* – 1999. – V. 229, № 5. – P. 602-610; discussion 610-612.

236. Lin, A.Y. Risk stratification of patients undergoing pulmonary metastasectomy for soft tissue and bone sarcomas / A.Y. Lin, S. Kotova, J. Yanagawa, O. Elbuluk, G. Wang, N. Kar, D. Elashoff, T. Grogan, R.B. Cameron, A. Singh, B. Chmielowski, N. Federman, S.D. Nelson, P. Lee, F.C. Eilber, J.M. Lee // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2015. – V. 149, № 1. – P. 85-92.

237. Beattie, E.J. Results of multiple pulmonary resections for metastatic osteogenic sarcoma after two decades / E.J. Beattie, J.C. Harvey, R. Marcove, N. Martini // *J. Surg. Oncol.* – 1991. – V. 46, № 3. – P. 154-155.

238. Smith, R. Factors associated with actual long-term survival following soft tissue sarcoma pulmonary metastasectomy / R. Smith, Y. Pak, W. Kraybill, J.M. Kane 3rd. // *Eur. J. Surg. Oncol.* – 2009. – V. 35, № 4. – P. 356-361.

239. Raciborska, A. Management and follow-up of Ewing sarcoma patients with isolated lung metastases / A. Raciborska, K. Bilaska, M. Rychlowska-Pruszyńska, M. Duczkowski, A. Duczkowska, K. Drabko, R. Chaber, G. Sobol, E. Wyrobek, E. Michalak, C. Rodriguez-Galindo, W. Wozniak // *J. Pediatr. Surg.* – 2016. – V. 51, № 7. – P. 1067-1071.

240. Mizuno, T. Pulmonary metastasectomy for osteogenic and soft tissue sarcoma: who really benefits from surgical treatment? / T. Mizuno, T. Taniguchi, Y. Ishikawa, K. Kawaguchi, T. Fukui, F. Ishiguro, S. Nakamura, K. Yokoi // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2013. – V. 43, № 4. – P. 795-759.

241. Dossett, L.A. Outcomes and clinical predictors of improved survival in a patients undergoing pulmonary metastasectomy for sarcoma / L.A. Dossett, E.M. Toloza, J. Fontaine, L.A. Robinson, D. Reed, M. Druta, D.G. Letson, J.S. Zager, R.J. Gonzalez // *J. Surg. Oncol.* – 2015. – V. 112, № 1. – P. 103-106.

242. Giuliano, K. Survival Following Lung Metastasectomy in Soft Tissue Sarcomas / K. Giuliano, T. Sachs, E. Montgomery, A. Guzzetta, M. Brock, T.M. Pawlik, S.C. Yang, N. Ahuja // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2016. – V. 64, № 2. – P. 150-158.

243. Nevala, R. Long-term results of surgical resection of lung metastases from soft tissue sarcoma: A single center experience / R. Nevala, S. Jaamaa, E. Tukiainen, M. Tarkkanen, J. Rasanen, C. Blomqvist, M. Sampo // *J. Surg. Oncol.* – 2019. – V. 120, № 2. – P. 168-175.

244. Digesu, C.S. Management of Sarcoma Metastases to the Lung / C.S. Digesu, O. Wiesel, A.A. Vaporciyan, Y.L. Colson // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* – 2016. – V. 25, № 4. – P. 721-733.

245. Lindner, L.H. Prognostic factors for soft tissue sarcoma patients with lung metastases only who are receiving first-line chemotherapy: An exploratory, retrospective analysis of the European Organization for Research and Treatment of Cancer-Soft Tissue and Bone Sarcoma Group (EORTC-STBSG) / L.H. Lindner, S. Litiere, S. Sleijfer, C. Benson, A. Italiano, B. Kasper, C. Messiou, H. Gelderblom, E. Wardelmann, A. Le Cesne, J.Y. Blay, S. Marreaud, N. Hindi, I.M.E. Desar, A. Gronchi, W.T.A. van der Graaf // *Int. J. Cancer.* – 2018. – V. 142, № 12. – P. 2610-2620.

246. Frakulli, R. Stereotactic Radiotherapy in the Treatment of Lung Metastases from Bone and Soft-tissue Sarcomas / R. Frakulli, F. Salvi, D. Balestrini, A. Parisi, M. Palombarini, S. Cammelli, M. Rocca, M. Salone, A. Longhi, S. Ferrari, A.G. Morganti, G. Frezza // *Anticancer Res.* – 2015. – V. 35, № 10. – P. 5581-5586.

247. Stephens, E.H. Progression after chemotherapy is a novel predictor of poor outcomes after pulmonary metastasectomy in sarcoma patients / E.H. Stephens, S.H. Blackmon, A.M. Correa, J.A. Roth, D.C. Rice, W. Hofstetter, R. Benjamin, R. Mehran, S.G. Swisher, G.L. Walsh, A.A. Vaporciyan // *J. Am. Coll. Surg.* – 2011. – V. 212, № 5. – P. 821-826.

248. Ellis, M.C. Comparison of pulmonary nodule detection rates between preoperative CT imaging and intraoperative lung palpation / M.C. Ellis, C.J. Hessman, R. Weerasinghe, P.H. Schipper, J.T. Vetto // *Am. J. Surg.* – 2011. – V. 201, № 5. – P. 619-622.

249. Wiebe, K. Extended pulmonary resections of advanced thoracic malignancies with support of cardiopulmonary bypass / K. Wiebe, H. Baraki, P.



Macchiarini, A. Haverich // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2006. – V. 29, № 4. – P. 571-577; discussion 577-578.

250. Schmid, S. Pulmonary metastasectomy in sarcoma-experiences with laser-assisted resection / S. Schmid, U.T. Le, C. Zeisel, B. Haager, B. Passlick // *J. Thorac. Dis.* – 2018. – V. 10, № 1. – P. 314-320.

251. Lindsay, A.D. Treatment of Sarcoma Lung Metastases with Stereotactic Body Radiotherapy / A.D. Lindsay, E.E. Haupt, C.M. Chan, A.R. Spiguel, M.T. Scarborough, R.A. Zlotecki, P.C. Gibbs // *Sarcoma.* – 2018. – V. 2018. – P. 9132359.

252. Chudgar, N.P. Is Repeat Pulmonary Metastasectomy Indicated for Soft Tissue Sarcoma? / N.P. Chudgar, M.F. Brennan, K.S. Tan, R.R. Munhoz, S.P. D'Angelo, M.S. Bains, J. Huang, B.J. Park, P.S. Adusumilli, W.D. Tap, D.R. Jones // *Ann. Thorac. Surg.* – 2017. – V. 104, № 6. – P. 1837-1845.

253. Toussi, M.S. Pulmonary metastasectomy and repeat metastasectomy for soft-tissue sarcoma / M.S. Toussi, R. Bagheri, M. Dayani, K. Anvari, S. Sheibani // *Asian Cardiovasc. Thorac. Ann.* – 2013. – V. 21, № 4. – P. 437-442.

254. Chen, F. Repeat resection of pulmonary metastasis is beneficial for patients with colorectal carcinoma / F. Chen, H. Sakai, R. Miyahara, T. Bando, K. Okubo, H. Date // *World J. Surg.* – 2010. – V. 34, № 10. – P. 2373-2378.

255. Sponholz, S. Repeat resection for recurrent pulmonary metastasis of colorectal cancer / S. Sponholz, M. Schirren, N. Baldes, S. Oguzhan, J. Schirren // *Langenbecks Arch. Surg.* – 2017. – V. 402, № 1. – P. 77-85.

256. Menna, C. Do Repeated Operations for Recurrent Colorectal Lung Metastases Result in Improved Survival? / C. Menna, G. Berardi, S.M. Tierno, C. Andreotti, G. Maurizi, A.M. Ciccone, A. D'Andrilli, F. Cassiano, C. Poggi, D. Diso, F. Venuta, E.A. Rendina, M. Ibrahim // *Ann. Thorac. Surg.* – 2018. – V. 106, № 2. – P. 421-427.

257. Ricco, A. Lung metastases treated with stereotactic body radiotherapy: the RSSearch(R) patient Registry's experience / A. Ricco, J. Davis, W. Rate, J. Yang, D. Perry, J. Pablo, D. D'Ambrosio, S. Sharma, S. Sundararaman, J. Kolker, K.M. Creach, R. Lanciano // *Radiat. Oncol.* – 2017. – V. 12, № 1. – P. 35.

258. Lee, Y.H. Comparison of stereotactic body radiotherapy versus metastasectomy outcomes in patients with pulmonary metastases / Y.H. Lee, K.M. Kang, H.S. Choi, I.B. Ha, H. Jeong, J.H. Song, I.S. Jang, S.H. Kim, J.W. Lee, D.Y. Rhee, B.K. Jeong // *Thorac Cancer*. – 2018. – V. 9, № 12. – P. 1671-1679.

259. Yu, W. Efficacy and safety of stereotactic radiosurgery for pulmonary metastases from osteosarcoma: Experience in 73 patients / W. Yu, Z. Liu, L. Tang, F. Lin, Y. Yao, Z. Shen // *Sci. Rep.* – 2017. – V. 7, № 1. – P. 17480.

260. Ridge, C.A. Percutaneous ablation of colorectal lung metastases / C.A. Ridge, S.B. Solomon // *J. Gastrointest. Oncol.* – 2015. – V. 6, № 6. – P. 685-692.

261. De Baere, T. Radiofrequency ablation is a valid treatment option for lung metastases: experience in 566 patients with 1037 metastases / T. De Baere, A. Aupérin, F. Deschamps, P. Chevallier, Y. Gaubert, V. Boige, M. Fonck, B. Escudier, J. Palussière // *Ann. Oncol.* – 2015. – V. 26, № 5. – P. 987-991.

262. Vogl, T.J. Thermal ablation of colorectal lung metastases: retrospective comparison among laser-induced thermotherapy, radiofrequency ablation, and microwave ablation / T.J. Vogl, R. Eckert, N.N. Naguib, M. Beeres, T. Gruber-Rouh, N.-E.A. Nour-Eldin // *Am. J. Roentgenol.* – 2016. – V. 207, № 6. – P. 1340-1349.