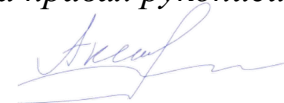


БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ ВЫСШЕГО ОБРАЗОВАНИЯ
ХАНТЫ-МАНСКИЙСКОГО АВТОНОМНОГО ОКРУГА – ЮГРЫ
«СУРГУТСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ»

На правах рукописи



Аксарин Алексей Александрович

**Совершенствование диагностики и тактики хирургического лечения
больных раком лёгкого (моноцентровое исследование)**

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Диссертация

на соискание ученой степени

доктора медицинских наук

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич

Сургут – 2022

ОГЛАВЛЕНИЕ

| | |
|---|----|
| ВВЕДЕНИЕ | 4 |
| ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ | 11 |
| 1.1. Эпидемиология рака лёгкого | 11 |
| 1.2. Диагностика рака лёгкого | 15 |
| 1.3. Место компьютерной томографии в диагностике рака лёгкого | 20 |
| 1.4. Объёмы оперативных вмешательств на лёгком при раке лёгкого | 23 |
| 1.5. Способы обработки культи бронха | 31 |
| 1.6. Объём оперативных вмешательств на лимфатической системе при раке лёгкого | 35 |
| 1.7. Гистологические формы рака лёгкого и их влияние на прогноз | 43 |
| 1.8. Выбор объёма оперативного вмешательства и результаты хирургического лечения при раке лёгкого | 49 |
| 1.9 Особенности ХМАО-Югры как экологически неблагоприятного региона | 52 |
| ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ | 56 |
| 2.1. Общая характеристика больных | 56 |
| 2.2. Общая характеристика методов исследования | 70 |
| 2.3. Методика морфологического исследования удалённого препарата | 72 |
| ГЛАВА 3. АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЛЁГКОГО В ХМАО-ЮГРЕ | 75 |
| 3.1. Объём диагностических исследований при выявлении опухолей лёгкого | 75 |
| 3.1.1. Исследование мокроты на атипичные клетки | 76 |
| 3.1.2. Трансторакальная биопсия | 77 |
| 3.1.3. Фибробронхоскопия | 78 |
| 3.1.4. Диагностическая торакоскопия | 81 |
| 3.2. Роль современных методов лучевой диагностики (КТ, МРТ) в выборе метода лечения | 81 |
| 3.2.1. Магнитно-резонансная томография | 81 |
| 3.2.2. Чувствительность и специфичность КТ в диагностике патологического процесса в лёгких | 82 |

| | |
|--|-----|
| ГЛАВА 4. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЁГКОГО | 96 |
| 4.1. Хирургические доступы..... | 96 |
| 4.2. Хирургическое лечение больных немелкоклеточным раком лёгкого..... | 97 |
| 4.3. Объём хирургического лечения больных немелкоклеточным раком лёгкого | 100 |
| 4.4. Комбинированные и бронхопластические операции | 119 |
| 4.5. Объём лимфодиссекции у больных немелкоклеточным раком лёгкого | 126 |
| 4.6. Долеспецифическое метастазирование при немелкоклеточном раке лёгкого | 145 |
| ГЛАВА 5. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЁГКОГО | 162 |
| ГЛАВА 6. ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, ЛЕТАЛЬНОСТЬ И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ..... | 182 |
| ГЛАВА 7. МНОГОФАКТОРНЫЙ ПРОГНОЗ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НМРЛ..... | 200 |
| ЗАКЛЮЧЕНИЕ | 218 |
| ВЫВОДЫ | 231 |
| ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ..... | 233 |
| СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ | 234 |
| СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ..... | 235 |

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Рак лёгкого – наиболее распространённое злокачественное новообразование в мире, в России и в Ханты-Мансийском автономном округе - Югре. В мире диагностируется ежегодно свыше 2200000 новых случаев рака лёгкого и почти 1800000 смертей от этого злокачественного заболевания (GLOBOCAN 2018, 2020). В России в 2002г. диагностировано 60337 первичных случаев, в 2015г. – 60351 (Каприн А.Д. и др., 2018) и 61686 новых случаев рака лёгкого в 2018г. (Каприн А.Д. и др., 2019). В 2015г. в Югре зарегистрировано 529 новых случаев рака лёгкого, что на 69,6% больше, чем в 2002г. (312 случаев). В 2018г. – 542 случая рака лёгкого.

Рак лёгкого, как в России, так и в Югре с 2002г. по 2008 г. занимал первое место в структуре заболеваемости населения злокачественными новообразованиями, и только с 2009 года опустился на второе место, уступив раку молочной железы. В 2015 году ЗНО трахеи, бронхов, лёгкого вновь стали самой распространённой опухолью в Югре. Однако в структуре заболеваемости мужского населения ЗНО рак лёгкого стабильно занимает первое место в мире, в России и в Югре. Летальность на первом году жизни с момента установки диагноза составляет 52,4% в России и 45,1% в Югре. За последние десять лет в России отмечается снижение заболеваемости раком лёгкого (–1,3% среднегодовой темп снижения заболеваемости). В Югре идёт рост заболеваемости злокачественными новообразованиями лёгких – среднегодовой темп прироста +2,0% (Мордовский А.А. и др., 2021).

Ранняя выявляемость рака лёгкого в Югре остаётся низкой – 29,9% (26,9% в 2002г.), также как и в России – 26,4% (23,3% в 2002г.). Количество больных, выявленных в IV стадии в Югре, остаётся очень высокой – 34,6% в 2015г. (36,7% в 2002г.). Эта тенденция наблюдается и в целом по России – 40,0% в 2015г. (34,2% в 2002г.).

Стандартизованные показатели заболеваемости и смертности в Югре, выше, чем в Российской Федерации. В 2015 г. стандартизованный показатель

заболеваемости в Югре составил 38,09‰, в то время как в России – 24,15‰. (Каприн А.Д. и др., 2018г.; Мордовский А.А. и др., 2015).

Продолжительность жизни, несмотря на наметившуюся положительную динамику в последнее десятилетие, даже после радикального хирургического лечения остаётся не высокой. Более пяти лет переживают только 33,4% больных в Югре (27,8% в 2002г.). В России пятилетняя выживаемость также не высокая – 38,6% (33,5% в 2002г.).

Степень её разработанности

Рак лёгкого остаётся одной из самых краеугольных проблем современной онкологии. Несмотря на высокий уровень заболеваемости и смертности в России, нет скрининговых программ для ранней диагностики рака лёгкого. Особенно в экологически неблагоприятных регионах.

До сих пор остаются дискуссионными объёмы оперативного вмешательства на лёгком и лимфатическом коллекторе. Одни исследователи считают, что медиастинальная лимфодиссекция требуется только при выявлении метастатического поражения лимфоузлов средостения. По предложению других требуется только «долеспецифическая» медиастинальная лимфодиссекция (Asamura H. et al., 1999; Ishiguro F. et al., 2010; Allen M.S. et al., 2006; Cerfolio R.J. et al., 2012; Zhao Y. et al., 2021). По данным ряда исследователей «систематическая лимфодиссекция» должна выполняться по принципиальным соображениям, вне зависимости от инструментального или клинического подтверждения поражения лимфоузлов (Graham A.N.J. et al., 1999; Голдстроу П., 2004; Goldstraw P. et al., 1994; Goldstraw P., 1997; Лактионов К.К. и др., 2020; Tsutani Y. et al., 2015; Zhang Y. et al., 2012; Kirmani V.H. et al., 2013; Стилиди И.С. и др., 2000; Акопов А.Л. и др., 2020; Голдстроу П. 2004; Давыдов М.И. и др., 2007; Гильметдинов А.Ф. и др., 2017; Massard G. et al., 2003; Massard G. et al., 2006; Belcher E. et al., 2007; Zhong W. et al., 2008; Ramos R. et al., 2012; Riquet M. et al., 2015; Bi G. et al., 2019).

Не предложены научно обоснованные решения в пользу выполнения органосохраняющих комбинированных реконструктивно-пластических операций, которые не ухудшат радикализм операции и позволят добиться лучших или

сопоставимых результатов лечения по сравнению с органоуносящими операциями у больных НМРЛ.

До сих пор не определено место хирургического компонента в лечении мелкоклеточного рака лёгкого.

Результаты хирургического лечения НМРЛ даже в ранних стадиях не дают уверенности в благоприятном исходе, что требует поиска новых прогностических факторов или их комбинации для определения индивидуального подхода в лечении больных, особенно в экологически неблагоприятных регионах. Поэтому у больных раком лёгкого, подвергшихся хирургическому лечению, до сих пор сохраняется высокая смертность и встречается большое количество осложнений.

Для изучения и определения оптимальных подходов в диагностике и хирургическом лечении больных с раком лёгкого в Югре были сформированы цель и задачи настоящего исследования.

Цели и задачи

Цель исследования: Совершенствование тактики диагностики и хирургического лечения больных раком лёгкого на основе лучших онкологических практик в условиях практического здравоохранения.

Задачи исследования:

1. Изучить морфологические особенности рака лёгкого в ХМАО – Югре.
2. Изучить роль компьютерной томографии в адекватном стадировании рака лёгкого.
3. Изучить влияние объёма хирургического вмешательства на непосредственные и отдалённые результаты лечения больных немелкоклеточным раком лёгкого в локализованных I – III стадиях.
4. Определить показания к органосохраняющим операциям у больных НМРЛ.
5. Изучить влияние объёма лимфодиссекции на отдалённые результаты лечения больных НМРЛ.

6. Изучить влияние хирургического компонента лечения больных мелкоклеточным раком лёгкого на отдалённые результаты в локализованных I – III стадиях.

7. Выявить основные прогностические факторы хирургического лечения НМРЛ, влияющих на отдалённые результаты.

Научная новизна

На большом клиническом материале ХМАО-Югры (5449 больных) изучены морфологические особенности злокачественных новообразований лёгких в экологически неблагоприятном регионе.

В результате комплексного исследования проблемы хирургического лечения рака лёгкого I – III стадии с учётом нового диагностического алгоритма, факторов прогноза предложен дифференцированный подход к объёму хирургического вмешательства на лёгких и региональных лимфатических коллекторах средостения, что улучшило непосредственные и отдалённые результаты лечения НМРЛ.

Впервые, в комплексе диагностических исследований показана определяющая роль компьютерной томографии в региональной модели с выделением популяции высокой группы риска для ранней диагностики.

Оптимизирована лечебная тактика при НМРЛ с учётом алгоритма предоперационной диагностики и клинического стадирования процесса на основании изучения непосредственных и отдалённых результатов хирургического лечения.

Впервые изучено и доказано положительное влияние хирургического компонента в комплексном лечении мелкоклеточного рака лёгкого I – II стадии на отдалённые результаты.

Впервые предложен индивидуальный прогноз жизни больных НМРЛ при хирургическом лечении, который влияет на выбор терапевтической тактики.

Теоретическая и практическая значимость работы

В результате изучения проблемы рака лёгкого в Югре предложены комплексные меры первичной и вторичной профилактики.

В результате использования разработанных алгоритмов диагностики и хирургического лечения больных немелкоклеточным раком лёгкого I – III стадии улучшены непосредственные результаты лечения, увеличена общая и безрецидивная выживаемость.

Применение хирургического метода в комплексном лечении I – II стадии мелкоклеточного рака лёгкого позволило улучшить отдалённые результаты лечения.

Методология и методы исследования

Методы научного познания и последовательное их применение явились методологической основой диссертационной работы, которая выполнялась в дизайне сравнительного исследования с использованием общеклинических, анамнестических, лабораторных и статистических методов исследования. Объектом исследования явились пациенты, проходившие хирургическое лечение по поводу рака лёгкого.

Положения, выносимые на защиту

Использование разработанного диагностического алгоритма позволило определить оптимальную тактику лечения больных раком лёгкого.

Применение органосохраняющих оперативных вмешательств, в том числе бронхо- ангиопластических, улучшает отдалённые результаты лечения больных НМРЛ.

Обязательное использование систематической лимфодиссекции позволяет повысить радикализм, правильно оценить внутригрудную распространённость опухоли и достоверно улучшить результаты хирургического лечения больных раком лёгкого.

Мелкоклеточный рак лёгкого в I и II стадии является показанием к радикальному лечению, которое должно включать хирургический компонент в объёме лоб- или пневмонэктомии с систематической лимфодиссекцией и облигатной адьювантной лекарственной противоопухолевой терапией.

В результате комплексного подхода в лечении рака лёгкого в Югре увеличилась общая и безрецидивная выживаемость.

Соответствие диссертации паспорту заявленной специальности

Задачи и положения, выносимые на защиту диссертационной работы, полученные результаты в диагностике и лечении рака лёгкого соответствуют специальности 3.1.6. «Онкология, лучевая терапия».

Степень достоверности и апробация результатов

Достоверность результатов диссертационной работы подтверждается большим количеством наблюдений. Научные положения, выводы и рекомендации, сформулированные в диссертации, обоснованы фактическими данными, проанализированными с использованием методов статистического анализа в программе SPSS Statistics.

Основные результаты диссертационного исследования доложены на международных и российских конгрессах и конференциях: V Научно-практическая межрегиональная конференция «Современные подходы в диагностике и лечении больных злокачественными новообразованиями» (Ханты-Мансийск, 29-30.11.2012), VIII съезд онкологов и радиологов стран СНГ и Евразии (Казань 16-18.09.2014), XIX Российский онкологический конгресс, (Москва, 17-19.11.2015), VI Окружная научно-практическая межрегиональная конференция «Современные достижения в диагностике, хирургическом, лучевом и лекарственном лечении злокачественных опухолей» (Ханты-Мансийск, 3-4.03.2016), 6th European Lung Cancer Conference (Geneva, Switzerland, 13-16.04.2016), IASLS 17th World Conference on Lung Cancer (Vienna, Austria, 4-7.12.2016), Окружная научно-практическая межрегиональная онкологическая конференция «Современные достижения в диагностике и лечении злокачественных опухолей лёгких» (Сургут, 17.02.2017), XXI Международная научная конференция «Онкология – XXI век» (Тбилиси, Грузия 6-12.05.2017), III Петербургский международный онкологический форум «Белые ночи 2017» (Санкт-Петербург, 23-25.06.2017), IASLS 18th World Conference on Lung Cancer (Yokohama, Japan, 15-18.10.2017), Всероссийская научно-практическая конференция «Рак лёгкого – новые подходы в лечении и сопроводительной терапии» (Москва, 7-8.12.2017), Окружная научно-практическая межрегиональная конференция «Ключевые достижения в

онкологии» (Сургут, 16.02.2018), Окружная конференция «Современное лечение немелкоклеточного рака лёгкого», (Ханты-Мансийск, 22.06.2018), Окружная научно-практическая межрегиональная конференция «Ключевые достижения в онкологии» (Сургут, 25.01.2019), Международная конференция «Современные подходы к здоровью человека и общества» (Баку, Азербайджан, 30.04.2019), Окружная научно-практическая межрегиональная конференция «Современные достижения в диагностике, хирургическом и лекарственном лечении злокачественных опухолей» (Ханты-Мансийск, 21-22.03.2019), Окружная научно-практическая конференция «Избранные вопросы онкологии» (Сургут, 31.01.2020), Окружная научно-практическая конференция «Рак лёгкого: современная палитра возможностей» (Сургут, 17.12.2021).

Апробация диссертации состоялась 7 апреля 2022 года на Межкафедральном совещании Медицинского института БУ ВО «Сургутский государственный университет».

Публикации по теме диссертации

По результатам исследования автором опубликовано 27 работ, в том числе научных статей в журналах, включённых в Перечень рецензируемых научных изданий Сеченовского Университета/ Перечень ВАК Минобрнауки, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание учёной степени доктора наук – 15; статей в изданиях, индексируемых в международной базе Scopus – 8, публикаций в сборниках материалов международных и всероссийских научных конференций – 4.

Структура и объём диссертации

Диссертация изложена на 284 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, шести глав, выводов, практических рекомендаций, списка сокращений и списка литературы. Работа иллюстрирована 59 таблицами и 50 рисунками. Список литературы включает 425 источников, из которых 162 отечественных авторов и 263 зарубежных авторов.

ГЛАВА 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1. Эпидемиология рака лёгкого

В настоящий период времени в большинстве стран мира рак лёгкого является одной из главных медицинских и социально-экономических проблем, так как занимает лидирующие позиции по заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований. Ежегодно в мире диагностируется более 2,2 миллионов новых случаев рака лёгкого, что составляет свыше 13% от всех выявляемых злокачественных опухолей (Полоцкий Б.Е. и др., 2005; Трахтенберг А.Х. и др., 2009; Джемал А. и др., 2014; Давыдов М.И. и др., 2016; Петрова Г.В. и др., 2015; Мерабишвили В.М. и др., 2018; GLOBOCAN, 2012; GLOBOCAN, 2018; Shin A. et al., 2017; Bray F. et al., 2018; Zang R. et al., 2019; Wild C.P. et al., 2020).

Рак лёгкого занимает первое место (20-30%) в структуре онкологической заболеваемости в большинстве стран Европы, Северной Америки, Южной Африки, Юго-Восточной Азии, Австралии (Трахтенберг А.Х. и др., 2009; Джемал А. и др., 2014; Shin A. et al. 2017; Zang R. et al., 2019; Wild C.P. et al., 2020). Стандартизованный показатель заболеваемости мужчин среди афроамериканцев в США составлял 103,2 на 100 тысяч населения в 2000г. и 55,2 в 2012г. (Parkin D.M. et al., 2001; Wild C.P. et al., 2020). В тоже время в Швейцарии и Швеции заболеваемость среди мужчин не выше 27,0 на 100 тысяч населения. Во Франции (2020) – 34,9 на 100 тысяч населения (Wild C.P. et al., 2020). В 2020г. в Индии – 7,8 на 100 тысяч мужского населения (Wild C.P. et al., 2020). Среди населения Африки данная локализация практически не превышает 7% от всех злокачественного новообразований (Заридзе Д.Г., 2012). Практически во всех странах среди мужского населения происходит снижение заболеваемостью РЛ (Wild C.P. et al., 2020). Наиболее высокие показатели заболеваемости среди женщин – выше 30,0 на 100 тысяч населения отмечены в Венгрии, Дании, Нидерландах (Curado M.P. et al., 2008; Джемал А. и др., 2014, Wild C.P. et al., 2020). Самый низкий уровень заболеваемости среди женщин в Нигерии – 0,14 на 100 тыс. населения (Wild C.P. et

al., 2020). При этом среди женского населения всех изученных стран продолжается рост заболеваемости РЛ (GLOBOCAN, 2018, Wild C.P. et al., 2020).

В России до последнего времени рак лёгкого занимал первое место в структуре заболеваемости населения злокачественными новообразованиями. С 2012 г. рак лёгкого опустился на третье место (10,6%), стандартизованный показатель заболеваемости – 24,15 на 100 тысяч населения (Каприн А.Д. и др., 2013; Петрова Г.В. и др., 2015; Каприн А.Д. и др., 2018; Каприн А.Д. и др., 2019). Среди мужчин данная локализация рака является ведущей и выявляется у каждого пятого больного, среди женщин – у каждой двадцать седьмой. Стандартизованный показатель (СП) заболеваемости у мужчин составил 47,54 – в 2018г.; у женщин – 8,26 в 2018г. (Каприн А.Д. и др., 2013; Петрова Г.В. и др., 2015; Каприн А.Д. и др., 2018; Каприн А.Д. и др., 2019). Заболеваемость по территории России неоднородная. Наибольшая заболеваемость отмечается в Чукотском автономном округе (44,21) и Еврейской автономной области (42,29). Низкие показатели заболеваемости раком лёгкого отмечены в г. Москва (12,60) и Северной Осетии (13,70). В 2015 году в России выявлено 60351 первичных случаев, в 2018г. – 61686 новых случаев рака лёгкого (А.Д. Каприн и др., 2018, 2019). За последние десять лет заболеваемость раком лёгкого в России, как и в мире, неуклонно снижалась. В 2008г. СП заболеваемости в РФ был 25,42, а в 2018 – 23,64 на 100 тысяч населения. (Каприн А.Д. и др., 2013; Петрова Г.В. и др., 2015; Каприн А.Д. и др., 2018; Каприн А.Д. и др., 2019). Происходило это снижение за счёт уменьшения заболеваемости среди мужского населения. У женщин наоборот отмечается медленный, неуклонный рост заболеваемости, вероятно связанный с увеличением доли курящих (Мукерия А.Ф. и др., 2010; Петрова Г.В. и др., 2015; Каприн А.Д. и др., 2019).

Заболеваемость раком лёгкого в России превышает показатель в целом по популяции, начиная с 50 лет, и достигает пика в возрасте 70-74 года. (Каприн А.Д. и др., 2013; Каприн А.Д. и др., 2019). Наиболее высокая заболеваемость среди мужчин отмечена в 70-74 года. У женщин пик заболеваемости приходится на возрастную группу 80-84 года. Средний возраст заболевших раком лёгкого в

последние десятилетие имеет тенденцию к росту. В 2008 г. он составил 65,1 года, в 2018г. – 65,8 года (Каприн А.Д. и др., 2013; Каприн А.Д. и др., 2019).

Смертность от рака лёгкого остаётся на первом месте среди всех онкологических заболеваний во всём мире. На рак лёгкого приходится почти каждая пятая смерть от рака в мире (более 1,8 миллиона смертей, или 19,4% всех случаев рака в мире) (Джемал А. и др., 2014; Sung H., Ferlay J., 2021). В Европейском Союзе пик смертности пришёлся на конец 1980-х годов (53/100,000), который снизился в ранние 2000-е годы до 44/100,000 (M. Malvezzi et al., 2013). В 2004-2009 годах смертность в Европе составила 41,1/100,000. А в 2020 году данный показатель в ЕС будет продолжил снижаться и достиг уровня 35/100,000 (GLOBOCAN, 2018; Sung H. et al., 2021). Однако в центральной и восточной Европе смертность осталась на высоком уровне – 42/100,000.

Ежегодно в России от рака лёгкого умирают около 50000 человек (Каприн А.Д. и др., 2019). В структуре смертности в 2018 г., как и в предыдущие годы, рак лёгкого в Российской Федерации остался на первом месте (17,3%) (Каприн А.Д. и др., 2019). Среди мужчин более 1/4 (25,9%) смертельных исходов обусловлено раком лёгкого. У каждой пятнадцатой женщины со злокачественным новообразованием смертельный исход обусловлен раком лёгкого.

Факторы риска возникновения рака лёгкого делятся на экзогенные и эндогенные. Основной экзогенной причиной возникновения рака лёгкого является табакокурение. По некоторым данным у 85-95% мужчин и 65-80% женщин причиной рака является курение (Doll R. et al., 2004; Заридзе Д.Г. и др., 2017; Гамбарян М.Г. и др., 2018).

В результате ряда проведённых исследований выявлено, что пассивное курение повышает риск развития РЛ у никогда не куривших людей (Boffetta P., 2002). Результаты ICARE исследования показали, что у одинаково курящих мужчин и женщин мелкоклеточный рак и плоскоклеточный рак развивается в два раза чаще у женщин (Paradopoulos A. et al., 2014).

Отмечающееся в последние годы снижение заболеваемости, скорее всего, обусловлено противотобачными мерами, проводимыми во многих странах, в том

числе снижением концентрации смолы в сигаретах. Влияние ионизирующей радиации, несомненно, является причиной развития рака, в том числе и в лёгких. Более половины дозы ионизирующего излучения человек получает за счёт радона и его производных. При исследовании, проведённом в г. Москве, выявлен повышенный риск заболеть раком лёгкого у людей, проживавших в помещениях с высоким уровнем радона (Земляная Г.М. и др., 1991). Моделированное исследование, проведённое департаментом социального развития и исследования окружающей среды Лондонской школы гигиены и тропической медицины, доказало, что при повышении герметичности жилых помещений (без компенсаторного повышения вентиляции) концентрация радона увеличивается с 21,2 беккерелей на кубический метр до 33,2 Бк/м³ (Milner J. et al., 2014). Это приведёт к росту заболеваемости и смертности от рака лёгких. В другом многоцентровом исследовании выявлено, что риск развития рака лёгкого при сочетанном воздействии повышенной концентрации радона и курения в 25 раз выше, чем только воздействие радона (Darby S. et al., 2005).

Различные профессиональные вредности и загрязнение окружающей среды токсичными и канцерогенными веществами играют не последнюю роль в развитии рака. К канцерогенным веществам, способным вызвать рак лёгкого, относятся: асбест, формальдегид, бензапирен, фенол, кадмий, хлорметилэфир, тальк, никель, горчиный газ, бериллий, хлорметилэфир, каменноугольная смола, сажа, дёготь, гудрон, продукты сгорания угля, хлор шестивалентный, вар, сильные органические кислоты, содержащие пары серной кислоты (Schottenfeld D. et al., 2006; Кириллова Э.В. и др., 2012). У 4% некурящих мужчин и 1% некурящих женщин причиной возникновения рака лёгкого послужили профессиональные факторы (Curado M.P. et al., 2008).

К эндогенным факторам относятся хронические воспалительные заболевания лёгких и бронхов, а также возраст старше 45 лет. Среди больных раком лёгкого в анамнезе отмечены такие заболевания как асбестоз, силикоз, туберкулёз, хронический бронхит, бронхиальная астма, хроническая пневмония (Новицкая Т.А. и др., 2021; Траханов И.В. и др., 2021).

Выживаемость при раке лёгкого оставляет желать лучшего. По данным (Международной ассоциации исследований рака (МАИР) однолетняя выживаемость во многих странах составляет 20 – 30% (The EURO CARE-2 Study, 1999). Общая выживаемость зависит от стадии заболевания. По данным Goldstraw P. et al. (2016) при I стадии выживаемость была наибольшая – свыше 73%, при II стадии 56-65%, при III стадии 12-24% (Goldstraw P. et al., 2016). Анализ трёхлетней выживаемости при раке лёгкого в России при локализованном процессе (68%) в два раза выше, чем при распространённом (35%) (Мерабишвили В.М. и др., 2000).

По данным Трахтенберга А.Х. и Чиссова В.И. (2009г.), общая 3-летняя выживаемость больных НМРЛ после хирургического лечения была 47,2%, пятилетняя ОВ – 33,6%. Отдалённые результаты зависели от стадии заболевания: 5-летняя ОВ после хирургического лечения НМРЛ при I стадии составила 64,4%, при II стадии – 46,3%, при III стадии – 24,6%.

1.2. Диагностика рака лёгкого

Диагностика рака лёгкого на поздних стадиях не представляет большой задачи. Однако диагностика на ранних стадиях представляет определённые трудности.

Диагностика рака лёгкого основывается на клинической картине, данных рентгенологических исследований, ультразвуковых исследований, магнитно-резонансной томографии, эндоскопических исследований, исследований мокроты, плеврального выпота, цитологической и морфологической верификации первичной опухоли, лимфоузлов и отдалённых метастазов. Кроме этого в арсенале диагностических методов имеется возможность определения уровня серологических маркёров.

Одно из основных направлений в диагностике рака лёгкого занимает рентгенологическое исследование. Чаще всего пациенты проходят флюорографическое исследование, при котором выявляются какие-либо изменения в лёгких. При наличии патологии, пациентам выполняется обзорная и

боковая рентгенография органов грудной клетки. Рентгенологическая картина имеет особенности в зависимости от клинико-анатомической формы опухоли лёгкого. При периферической опухоли выявляется округлое образование в паренхиме лёгкого, как правило, полигональное. Как правило, центральный рак проявляется экспираторной эмфиземой, гиповентиляцией или ателектазом соответствующей поражённому бронху анатомической части лёгкого. Данное исследование позволяет у 80% пациентов диагностировать заболевание и предположить характер опухоли (Трахтенберг А.Х. и др., 2009; Pass H. et al., 2017).

Из других лучевых методов исследования применяются компьютерная томография (КТ), сцинтиграфия, позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) и ПЭТ, совмещённая с КТ (ПЭТ-КТ). Компьютерная томография в последнее время является наиболее доступным методом чёткой лучевой диагностики патологических состояний органов грудной клетки.

Сцинтиграфия из-за низкой разрешающей способности не получила широкого распространения для диагностики первичной опухоли лёгкого. В настоящее время применяется для диагностики отдалённых метастазов.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) – радионуклеидный томографический метод исследования органов человека. Использование ПЭТ позволяет выявить как первичный очаг, так и региональные и отдалённые метастазы. Он неэффективен при выявлении опухолей меньше одного сантиметра. У больных с сахарным диабетом данное исследование также неинформативно из-за повышенного содержания глюкозы в крови и снижению потребления опухолью фтордезоксиглюкозы. Кроме этого все очаговые процессы с повышенным потреблением глюкозы также вводят в заблуждение, давая на томограмме «горячие» очаги.

Последнее достижение в области технологий визуализации – это совмещение ПЭТ с КТ, которое даёт информацию не только функциональную, но и анатомическую. Применение ПЭТ-КТ в сравнении с только КТ для диагностики рака лёгкого показало преимущество, особенно в плане выявления региональных метастазов (Stiles B.M. et al., 2009; Uehara H. et al., 2013; Kaira K. et al., 2013).

Чувствительность и специфичность при выявлении злокачественных новообразований > 10 мм составили 84% и 95% соответственно, с точностью 91% (Garcia-Velloso M.J. et al., 2016).

Применение ПЭТ-КТ в диагностике состояния региональных лимфоузлов показало хорошую способность обнаруживать метастазы в лимфоузлах. Чувствительность и специфичность для N₂ составила 48,5 - 57,8%, 80,2 - 90,3%, соответственно (Ose N. et al., 2012; Carrillo S.A. et al., 2012; Gomez-Caro A. et al., 2012; Garcia-Velloso M.J. et al., 2016). Увеличение ложноположительных результатов происходило у людей с лейкоцитозом и у курильщиков.

Исследование мокроты на наличие опухолевых клеток один из доступных и недорогих методов обследования. Однако выявить опухолевые клетки в мокроте удаётся только при неоднократном повторном исследовании мокроты (до пяти раз). Выявить опухолевые клетки при центральном раке лёгкого удаётся в 52-88%, при периферическом раке значительно реже – в 33-61% (Агамова К.А. и др., 1984).

Бронхоскопия – один из основных методов, при котором не только можно визуализировать опухоль, но и получить морфологическую верификацию её структуры. Бронхоскопия бывает ригидная и гибкая (фибробронхоскопия). При бронхоскопии можно осмотреть гортань, трахею и бронхи до субсегментарных. При этом можно выявить как саму опухоль, так прямые и косвенные её признаки. К прямым признакам относятся опухолевые инфильтраты, опухолевые разрастания, сужение просвета бронха. Классическая бронхоскопическая картина центрального рака лёгкого – это триада Икеды, которая включает в себя размытый рисунок хрящей, инфильтрат с расширенными сосудами и патологически изменённую слизистую (Струнина А.А. и др., 2018). К косвенным признакам рака лёгкого относятся следующие изменения: уплотнение, ригидность, деформация или деструкция бронхов или их устьев, отёчная, легко кровоточащая слизистая, расширение сосудов слизистой бронхов. Кроме визуального осмотра доступных отделов бронхиального дерева, возможно проведение флуоресцентной диагностики (Струнина А.А. и др., 2018). При этом используется две методики. Аутофлуоресценция основывается на различии интенсивности и спектра

флуоресценции собственных тканей. Фотодинамическая диагностика оценивает способность здоровой и поражённой части слизистой бронхиального дерева накапливать введённый в организм фотосенсебилизатор.

В последнее время получила распространение методика эндобронхиальной ультрасонографии (EBUS – endobronchial ultrasonography), выполнение которой стало возможно при совмещении в бронхоскопе двух устройств – собственно фибробронхоскопа и ультразвукового аппарата. При использовании данной методики можно оценить глубину инвазии опухоли, структурные изменения медиастинальных лимфоузлов и определить локализацию периферического образования (Королев В.Н. и др., 2012; Raptakis T. et al., 2013). Также данная методика позволяет выполнить трансbronхиальную биопсию (EBUS-TBNA – endobronchial ultrasonography with transbronchial needle aspiration) медиастинальных лимфоузлов, периферического образования лёгкого или перибронхиально расположенной опухоли с целью гистологической верификации и правильной оценки распространённости опухолевого процесса. Чувствительность данной методики при оценке медиастинальных лимфоузлов или одиночных лёгочных узлов составила 92,1-100%, а специфичность 98,2-100% (Lee H.S. et al., 2008; Fischer B. et al., 2009; Joeseeph M. et al., 2013; Hariri L.P. et al., 2013; Silvestri G.A. et al., 2013; Shingyoji M. et al., 2014; Yamamoto T. et al., 2015).

Ультразвуковой метод исследования широко распространён и доступен. Однако его используют в основном для диагностики патологических состояний паренхиматозных органов: печени, селезёнки, почек, щитовидной железы, надпочечников. В последние два десятилетия появились обоснования использования ультразвука в диагностике лёгочной патологии в том числе интраоперационном (Wernecke K., 1997; Успенский Л.В. и др., 2000; Старков Ю.Г. и др., 2006; Казакевич В.И., 2012).

Серологическая диагностика рака лёгкого основана на определении опухоляссоциированных маркёров. В практике используется только несколько. Раково-эмбриональный антиген (РЭА), нейронспецифическая енолаза (НСЕ), CYFRA 21-1, прогастринрилизинг пептид (ProGPR), антиген плоскоклеточного

рака (SCC), ИКО25-реактивный муцин MUC1 (М/ИКО25) (Takada M. et al., 1995; Molina R. et al., 2005; Маршутина Н.В. и др., 2010; Кармакова Т.А. и др., 2012). Повышение уровня любого онкомаркера возможно не только при раке лёгкого, но и при других заболеваниях. Чувствительность и специфичность при использовании онкомаркеров редко превышает 50-60%. Поэтому серологическая диагностика рака лёгкого не используется для ранней диагностики рака лёгкого, а применяется для контроля проводимого лечения и своевременного выявления рецидива заболевания.

Одним из доступных методов получения материала для гистологической верификации опухоли лёгкого – является трансторакальная биопсия лёгкого. Чаще всего данная методика применяется при периферических опухолях, расположенных в плащевидной и средней зоне лёгкого. Реже данная методика используется при расположении опухоли в прикорневой зоне, из-за опасности получения серьёзных осложнений. Выполнение трансторакальной биопсии возможно проводить под УЗИ, рентген- или КТ контролем. После выполнения трансторакальной биопсии необходим рентгенологический контроль через два часа и на следующий день, с целью своевременной диагностики возможных осложнений. Чувствительность и специфичность трансторакальной биопсии составили 83,5 – 93,1%, 90,0 – 98,8% соответственно (Трахтенберг А.Х. и др., 2009; Choi S.H. et al., 2013).

При невозможности окончательно дифференцировать патологический процесс в лёгком, определить распространённость онкопроцесса другими методами исследования и необходимости гистологической верификации нередко прибегают к хирургическим методам диагностики. В первую очередь выполняются эксцизионные биопсии периферических лимфоузлов. При необходимости оценки состояния медиастинальных узлов выполняется медиастиноскопия. При этом выполняется биопсия подозрительных в плане метастатического поражения лимфоузлов. Чувствительность данного метода составляет 69-81% (Rami-Porta R., 1999, Freixinet G.J. et al., 2000; Рами-Порта Р., 2004).

Наиболее распространённым методом хирургической диагностики в последнее время стала торакоскопия. Эта операция при сохранении диагностических возможностей широкой торакотомии имеет перед последней очевидные преимущества в виде малой травматичности. Данный метод позволяет оценить состояние лёгкого, органов средостения, медиастинальных лимфоузлов, плевры. При торакоскопии можно выполнить биопсию лёгкого, плевры, корневых и медиастинальных лимфоузлов, оценить распространённость процесса. Данная методика имеет большое значение при подозрении на метастатическое поражение контралатерального лёгкого, когда другие диагностические исследования не дают точного ответа.

Один из последних в хирургической спектре методов исследования – диагностическая торакотомия. Данная диагностическая операция в последние годы, в связи с внедрением современных лучевых методов, диагностической торакоскопии, применяется всё реже – около 6% от всех больных с операциями по поводу рака лёгкого (Трахтенберг А.Х. и др., 2009). Выполнение диагностической торакотомии проводится только в случаях, когда весь, богатый арсенал исследований исчерпан. Как правило, эта операция проводится не только с диагностической целью, но, если это возможно, и с лечебной. В случае выявления злокачественной опухоли и резектабельности выполняется тот или иной объём радикального лечения.

1.3. Место компьютерной томографии в диагностике рака лёгкого

Современная лучевая диагностика патологических состояний органов грудной клетки основана на проведении компьютерной томографии. В отличие от линейной томографии компьютерная томография даёт представление о взаиморасположении органов грудной клетки, наличие инвазии опухоли в соседние структуры, сосуды, перибронхиальном росте. При проведении КТ отсутствует такой отрицательный момент других рентгенологических исследований как суммация – взаимное наложение различных структур пациента в

изображении друг на друга. Поэтому можно визуализировать патологический процесс в аксиальных срезах, поперечных срезах, а также получить мультипланарные реконструкции. Данная методика позволяет не пропустить даже мелкие патологические образования. Применение КТ-ангиографии позволяет с помощью контрастного усиления определить степень накопления контраста в патологическом очаге, а также визуализировать внутренние стенки крупных сосудов, сердца и дифференцировать их от других мягкотканых структур средостения. В результате проведения КТ органов грудной клетки могут быть приняты выводы о тактике лечения пациента (Hollings N. et al., 2002; Zhao M. et al., 2021).

По данным компьютерной томографии различают три варианта периферических округлых образований, подозрительных на ранний рак: опухоли с затемнением по типу матового стекла (ground glass opacity – GGO), очаги смешанного типа и очаги солидного типа (Naidich D.P. et al., 2013; Pass H. et al., 2017; Chao Y.K. et al., 2019; Miyoshi et al., 2019; Zhao Y. et al., 2021; Zhao M. et al., 2021). При первых двух типах по результатам одного исследования сложно провести дифференциальный диагноз с воспалительными процессами в лёгком, поэтому рекомендуется контрольное исследование через 1-2 месяца. В случае сохранения изменений при повторном исследовании при первых двух типах очагов показано выполнение биопсии. При третьем типе очагов (солидные) выжидательная тактика не рекомендуется и предлагается сразу выполнять биопсию (Канеко М., 2004; H. Pass et al., 2017).

Stiles B.M. et al. оценили правильность стадирования по результатам КТ в определении стадии IA. В результате исследования выявлено, что размер первичной опухоли более 2 см увеличивает частоту изменения стадии T при патологоанатомическом исследовании. При клинически определённом размере опухоли более 2 см потребовалось перестадирование в 49%, а при опухоли менее 2 см – в 29% (Stiles B.M. et al., 2009).

Чувствительность КТ в диагностике рака лёгкого составила 84,2 – 92,6% (Кашутина Е.И., 2004; Щербихина Е.В., 2012; Ridge C.A. et al., 2013; Zhao Y. et al., 2021; Zhao M. et al., 2021).

Превышение размера лимфоузла более 1 см в поперечном измерении и увеличение лимфоузлов являются основными рентгенологическими критериями метастатического поражения лимфоузлов (Hollings N. et al., 2002; Тюрин Е.И., 2003; H. Pass et al., 2017).

Чувствительность, специфичность и точность КТ в диагностике состояния лимфатических узлов при раке лёгкого составили 20-70%, 60-81% и 28-65% соответственно, что указывает на ограниченные возможности метода в идентификации состояния средостенных лимфоузлов (Hollings N. et al., 2002; Тюрин Е.И., 2003; Yasufuku K. et al., 2006; Lee H.S. et al., 2008; Edge S.B. et al., 2010; Silvestri G. et al., 2013; Канаев С.В. и др., 2015; Thomas P.A., 2021).

В последнее время появились сообщения о возможности использования КТ в качестве скринингового метода для ранней диагностики рака лёгкого (Сузуки Т., 2004; Левченко Е.В., 2010; Pinsky P.F. et al., 2013; Мерабишвили В.М. и др., 2018; Cattaneo S.M. et al., 2018; Pinsky P. et al., 2019; Munden R.F. et al., 2019; Kang H.R. et al., 2019; Sadate A. et al., 2020; Leleu O. et al., 2020; Bartlett E.C. et al., 2020; Родионов Е.О. и др., 2020; Сергеев Н.И. и др., 2020; Tanner N.T. et al., 2020; Гомболевский В.А. и др., 2021). При первичном скрининге в трёх японских исследованиях девяностых годов прошлого столетия показатель выявления рака лёгкого составил 0,44% - 0,87%, а при повторных исследованиях 0,07–0,28% (Сузуки Т., 2004). Более 70% пациентов были выявлены в IА стадии.

В США проведено исследование эффективности низкодозной КТ (LDCT – low-dose computed tomography) и рентгенографии грудной клетки в качестве скрининга. В результате исследования были получены статистически значимые преимущества низкодозной КТ (Pinsky P.F. et al., 2013).

Аналогичный скрининг с низкодозной КТ, был проведён NLST (National Lung Screening Trial), в популяции курящих людей от 55 до 74 лет, выкуривающих не меньше 30 пачек сигарет в год или бросивших курить не более 15 лет до момента

исследования. Использование низкодозной КТ в сравнении с рентгенографией грудной клетки привело к снижению смертности среди курильщиков от рака лёгких на 20%. (Aberle D.R. et al., 2011; Kovalchik S.A. et al., 2013; Wiener R.S. et al., 2019).

В Голландско-Датском исследовании NELSON также получено снижение смертности от рака лёгкого у курящих при использовании КТ в качестве скрининга (Van Iersel C.A. et al., 2007; Baecke E. et al., 2010; Van der Aalst et al., 2012; Walter J.E. et al., 2016).

Использование КТ скрининга среди рабочих, профессиональная деятельность которых связана с асбестом, показало высокую эффективность в выявлении раннего и бессимптомно протекающего рака лёгкого. Показатель выявления рака лёгкого составил 1%, аналогично уровню, как и среди курильщиков (Ollier M. et al., 2014).

Таким образом, КТ является одним из эффективных, относительно доступных методов исследования, позволяющих с большой вероятностью определить распространённость онкопроцесса и выбрать правильную тактику лечения больных с раком лёгкого. В настоящее время низкодозная спиральная КТ является самым информативным скрининговым исследованием в выявлении раннего рака лёгкого среди людей, относящихся к группе риска. Распространение его в мире, так же, как и в нашей стране будет зависеть от экономических условий, так как данное исследование требует значительных финансовых затрат.

1.4. Объёмы оперативных вмешательств на лёгком при раке лёгкого

В настоящее время существует три метода лечения рака лёгкого: хирургический, лекарственный и лучевой. Однако они не являются равноценными и не могут конкурировать между собой. Основным методом лечения рака лёгкого является хирургический. Активное развитие торакальной хирургии за последние полвека позволило расширить возможности применения этого метода у больных старших возрастных групп. В последнее время радикальные хирургические

вмешательства при раке лёгкого успешно применяются у пациентов старше восьмидесяти лет. Развитие анестезиологического пособия, возможность оперирования при выключенном из кровотока сердце с использованием аппарата искусственного кровообращения крови, позволяют выполнять обширные комбинированные операции на лёгких и поражённых опухолевым процессом органах средостения и крупных сосудах с последующим их протезированием (Lahon V. et al., 2013; Давыдов М.И. и др., 2018; Паршин В.Д., Порханов В.А., 2020, Белаш С.А. и др., 2021; Белов Ю.В. и др., 2021). Однако целесообразность проведения таких операций остаётся дискуссионной. В большинстве публикаций иностранных авторов III стадия является противопоказанием к хирургическому методу лечения, по крайней мере, на первом этапе (Eberhard W.E. et al., 2015; Pass H. et al., 2017; Yendamuri S. et al., 2018; Román A.R. et al., 2021; Stamatis G. et al., 2021). Большинство российских исследователей считают необходимым проведение комбинированных операций в IIIA и IIIB стадию с последующим использованием лучевой терапии и лекарственного лечения (Полоцкий Б.Е., 1995; Трахтенберг А.Х. и др., 2009; Давыдов М.И. и др., 2018; Белов Ю.В. и др., 2021). Спорными остаются вопросы о показаниях к органосберегающим операциям – сублобарным резекциям и бронхопластическим операциям с сохранением части лёгкого. В последние пятнадцать лет пересматривается возможность хирургического лечения мелкоклеточного рака лёгкого (Lewiński T. et al., 2001; Бычков М.Б. и др. 2004; Моисеев П.И. и др., 2007; Моисеев П.И., 2009; Schreiber D. et al. 2010; Jones C.D. et al. 2013; Lohinai Z. et al. 2019).

Только радикальная операция, даже при комплексном и комбинированном лечении может способствовать стойкой пятилетней выживаемости. К сожалению, только у 15-30% больных рак лёгкого выявляется в операбельной стадии (Полоцкий Б.Е., 1995; Стилиди И.С., Тер-Ованесов М.Д., 2000; Strand T.E. et al., 2012; Pass H. et al., 2017).

В последние десятилетия увеличилась резектабельность с 59% до 90-96% (Полоцкий Б.Е., 1995; Стилиди И.С., Тер-Ованесов М.Д., 2000; Трахтенберг А.Х. и др., 2009). Это произошло как за счёт внедрения в широкую практику новых

диагностических методов (компьютерной томографии, медиастиноскопии) с точной предоперационной диагностикой распространённости опухолевого процесса, так и с улучшением оперативной техники, особенно внедрением комбинированных операций.

В период становления торакальной онкологии пневмонэктомия считалась «показанной во всех случаях, даже если первичный очаг мал», так, как только операция в таком объёме «даёт возможность радикально удалить основной опухолевый очаг со всеми реализованными и потенциальными метастазами» (Савицкий А.И., 1957).

После первых операций по удалению лёгкого, выполненных Е. Graham и А.В. Вишневым, хирургия рака лёгкого прошла путь совершенствования, который не закончен и по сей день. В пятидесятые годы прошлого столетия метастатическое поражение медиастинальных узлов считалось противопоказанием к оперативному лечению. Однако уже в конце пятидесятых годов наличие распространения опухолевого процесса на медиастинальные лимфоузлы уже было показанием к пневмонэктомии с удалением поражённых лимфоузлов. (Колесников И.С., 1960; Колесников И.С. и др., 1975; Тонеев Е.А. и др., 2021).

Уже в шестидесятых годах прошлого столетия изменились представления о пневмонэктомии как о единственном радикальном объёме операции при раке лёгкого. Выполняемые с этого периода времени лоб- и билобэктомии, показали хорошие результаты лечения. В первую очередь это коснулось улучшения непосредственных результатов лечения – снижения количества послеоперационных осложнений и летальности. Для достижения лучших результатов лечения такие операции должны были дополняться удалением региональных лимфоузлов (Родионов В.В., 1970; Колесников И.С. и др., 1988).

Радикализм такого объёма оперативного вмешательства не уступил пневмонэктомии, и даже превзошёл его при I и II стадиях (Пирогов А.И. и др., 1977). По обобщённым данным отечественных и зарубежных исследований в шестидесятые – семидесятые годы прошлого столетия пятилетняя выживаемость

после лобэктомии составила 33,8%, а после пневмонэктомии – 24,1% (Павлов А.С. и др., 1979).

По результатам P. Icard et al. (2013) выполнение верхней и нижней билобэктомии сопровождалось низкой послеоперационной летальностью (0,97%), невысоким уровнем послеоперационных осложнений (9,6%) и приемлемой пятилетней выживаемостью (57,8%).

Основным показанием к лоб- билобэктомии стали I и II стадия заболевания. В последние годы лобэктомия стала одним из основных объёмов оперативного пособия на лёгком и составляет 55 – 67% (Перельман М.И. и др., 1981; Naruke T. et al., 2001; Goya T. et al., 2005; Трахтенберг А.Х. и др., 2009; Аллахвердян А.С. 2020).

В семидесятые годы появились сообщения о выполнении сублобарных резекций лёгкого при низких функциональных показателях дыхательной и сердечно-сосудистой систем (сегментэктомия, клиновидная резекция) (Bonfils-Roberts E.A. et al., 1972; Jensik R.J. et al., 1973). С накоплением опыта выполнения таких операций появились сообщения о радикальности таких объёмов операции.

Ряд исследователей получили неудовлетворительные результаты в I стадии НМРЛ после сегментэктомии по сравнению с лобэктомией. Общая 5-летняя выживаемость составила при сегментэктомии была 40% – 54%, а при лобэктомии 51,8% - 72%; частота местных рецидивов в 2-5 чаще (14,6-39% и 7,3-7,5%), прогрессирование заболевания в два раза чаще (35,5% против 16,4%) возникло после выполнения сегментэктомии (Mezzeti M. et al., 1994; Ginsberg R.J. et al., 1995; Shiono S. et al., 2018; Subramanian M. et al., 2018).

В других исследованиях, разницы в частоте рецидивов или сроках выживания среди пациентов, перенёсших сегментэктомию и лобэктомию в ранней стадии НМРЛ, не было получено (Cao J. et al., 2018). Общая пятилетняя выживаемость была сопоставима: 46-82% при сегментэктомии и 47-86% при лобэктомии. Послеоперационная летальность при сегментэктомии была ниже (0-1,3%), а при лобэктомии 0-4,7%. (Okada M. et al., 2006; Schuchert M.J. et al., 2007; Allen M.S. et al., 2006; Kilic A. et al., 2009; Altorki N.K. et al. 2016; Cao J. et al., 2018; Winckelmans T. et al., 2020; Амиралиев А.М.и др., 2019; Левицкий А.В. и др., 2021).

Исследования, проведенные в последние годы, одним из главных критериев отбора пациентов к применению анатомической сегментэктомии указывают размер опухоли, который не должен превышать 1,0-2,0 см. (Sihoe A.D.L., 2012; Tsutani Y. et al., 2015; Ueda K. et al., 2015; Shiono S. et al., 2018; Hennon M. et al. 2018; Brunelli A. et al. 2019; Амиралиев А.М. и др., 2019; Колбанов К.И. и др., 2021; Helminen O. et al. 2021).

D. Chen et al., 2020 при компьютерном анализе данных компьютерной томографии больных с I стадией аденокарциномы лёгкого выявили распространение опухолевых клеток по бронхиальному дереву (tumour spread through air spaces – STAS), что является противопоказанием к сублобарным резекциям (Chen D. et al., 2020).

Однако большинство авторов сходятся во мнении, что сублобарные резекции не должны подменять собой лобэктомию, а должны быть методом выбора у пациентов, которые не смогут перенести больший объём операции (Stiles B.M. et al, 2019; Filosso P.L. et al, 2019; Chen D. et al., 2020).

Развитие новых технологий в хирургии не обошло стороной и торакальную онкологию. С 1990-х годов стали выполняться видеоассистированные торакоскопические операции (video-assisted thoracoscopic surgery – VATS). В последнее десятилетие VATS лобэктомии широко используются при ранних стадиях НМРЛ (Наруке Ц., 2004; Whitson B.A. et al., 2008; Yang C.F. et al., 2016; Medbery R.L. et al., 2016; Reichert M. et al., 2016; Пищик В.Г. и др., 2016; Порханов В.А. и др., 2017; Lutz J.A. et al., 2019; Soultanis K.M. et al., 2019; Дамбаев Г.Ц. и др., 2020; Sekhniaidze D. et al., 2020; Bouabdallah I. et al., 2021; Xie D. et al., 2021). Обязательным считали выполнение лимфодиссекции - удаление не менее 10 лимфоузлов из 3 групп медиастинальных лимфатических узлов, что является не бесспорным. Непосредственные результаты лечения были лучше у больных, которым выполнили VATS операции (Falcoz P.E. et al. 2016; Medbery R.L. et al 2016; Soultanis K.M. et al., 2019).

В большинстве исследований, в которых сравнили торакоскопические и открытые лобэктомии и сегментэктомии при НМРЛ непосредственные и

отдалённые результаты были сопоставимы и не имели статистически значимой разницы (Yamashita S. et al., 2012; Wang B.Y. et al., 2013; Kim S.H. et al., 2013; Nakanishi R. et al., 2014; Рябов А.Б. и др., 2021).

По мнению Т. Naruke (2004): «торакоскопия под видеоконтролем является новым подходом, но не новым методом хирургии: хирург выполняет те же манипуляции, что и при стандартной торакотомии». Однако для выполнения VATS в лечении рака лёгкого необходим большой опыт, чтобы перейти от открытых операций к видеоассистированным, особенно в выполнении систематической медиастиальной лимфодиссекции из такого доступа (Kaseda S. et al., 1997; Naruke T., 2004; Наруке Ц., 2004; Tong B.C. et al., 2012; Law T.D. et al., 2014).

В последнее десятилетие появились роботические анатомических резекции лёгкого при раннем НМРЛ (Tang A. et al., 2020). Однако стоимость хирургических роботов не позволяет широко внедрить данную методику (Yang C.F. et al., 2016; Gu C. et al., 2018; Nguyen D. et al., 2019).

В 1952 г. С. Price Thomas впервые выполнил лобэктомию с резекцией и пластикой бронхов. Позже такая операция стала называться бронхопластической (Paulson D.L., Shaw R.R., 1955; Рябов А.Б. и др., 2017). Изначально бронхопластические операции выполнялись из-за низких функциональных возможностей дыхательной системы и пожилого возраста пациентов. В России в 1958г. Е.Н. Мешалкин выполнил первую циркулярную резекцию бронха (Рябов А.Б. и др., 2017). Неоценимый вклад в развитие бронхопластических операций внесли отечественные хирурги (Петровский Б.В. и др., 1966).

Позже стали выполняться радикальные бронхопластические операции по принципиальным соображениям. Рациональным объёмом операции стал считаться тот, который включал в себя минимально необходимый для удаления первичной опухоли и региональных лимфоузлов с максимально возможным сохранением непоражённой лёгочной паренхимы. Пятилетняя выживаемость после таких операций составила 53% (Paulson D.L., Shaw R.R., 1970).

Кроме бронхопластических операций широкое применение получили лобэктомии с клиновидной резекцией соседнего бронха, что позволило сохранить

непоражённую паренхиму лёгкого (Харченко В.П. и др., 1984; Полоцкий Б.Е., 1995; Трахтенберг А.Х. и др., 2009, Порханов В.А. и др., 2010).

Показаниями к бронхопластическим операциям выставлялись центральные опухоли, локализующиеся в устье долевого бронха, главном бронхе, а также противопоказания к выполнению пневмонэктомии из-за сниженных дыхательных резервов. (Okada M. et al., 2000; Deslauriers J. et al., 2004; Soultanis К.М., 2019). Однако до сих пор не решены чёткие показания к выполнению бронхопластических операций, особенно у пациентов с поражением регионарного лимфатического коллектора (Porhanov V.A. et al., 2002; Yamamoto K. et al., 2008; Rea F. et al., 2008; Berhet J-P. et al., 2013; Синев Е.Н. и др., 2015; Andersson S.E. et al., 2015; Maurizi G. et al., 2016; Левченко Е.В. и др., 2016; Попович А.Ю. и др., 2016; Okada M., 2016; D'Andrilli A. et al., 2016; Nagayasu T. et al., 2016; Добродеев А.Ю. и др., 2016; Левченко Е.В. и др., 2017; Sarsam O.M. et al., 2017; Рябов А.Б. и др., 2017; Решетов А.В. и др., 2018; Waseda R. et al., 2018; Hishida T. et al., 2018; Nakajima J., 2019; Umeda Y. et al., 2019; Yazgan S. et al., 2019; Киршин А.А. и др., 2020; Yokota K. et al., 2020).

Появилась концепция «щадящего оперативного вмешательства», позволяющая по возможности сохранить функцию лёгкого без потери радикализма. Применение данной концепции отразилось и на снижении количества пневмонэктомий в общей структуре операций при раке лёгкого (Чиссов В.И. и др., 1990; Трахтенберг А.Х. и др., 2009; Riquet M. et al., 2012; Strand T.E. et al., 2012; Есаков Ю.С. и др., 2018; Рябов А.Б. и др., 2017).

Применение при центральной локализации рака, так называемой *extended sleeve lobectomy*, заключающейся в выполнении лобэктомии с резекцией поражённых опухолевым процессом части главного бронха и лёгочной артерии с последующим выполнением межбронхиального и сосудистого анастомозов, позволяет сохранить непоражённую паренхиму лёгкого и избежать пневмонэктомию (Кавахара К., 2004, Трахтенберг А.Х. и др., 2000; Трахтенберг А.Х. и др., 2009; Gu C. et al., 2018; Soultanis К.М. et al., 2019). Пятилетняя

выживаемость при выполнении данной методики составила 62 % (Berthet J-P. et al., 2013).

На объём операции влияет и локализация первичной опухоли. Так расположение первичной опухоли в средней доле правого лёгкого по сравнению с другими правосторонними локализациями сопровождается более высоким T статусом, более частым выполнением билобэктомии (10,9% против 5,6%, $p = 0,0017$) и пневмонэктомии (30,3% против 22,3%, $p = 0,0071$) со схожей пятилетней выживаемостью (Rivera C. et al., 2014).

Первая успешная пневмонэктомия с резекцией бифуркации трахеи была выполнена Mathey в 1951 г. С того времени накоплен богатый опыт, разработаны варианты выполнения и восстановления трахеобронхиального дерева, анестезиологического сопровождения (И.С. Колесников, М.И. Лыткин, 1988; Полоцкий Б.Е., 1995; Дадыев И.А. и др., 2018).

Бронхопластические лоб- билобэктомии улучшали отдалённые результаты по сравнению с пневмонэктомиями (Харченко В.П., 2004; Харченко В.П. и др., 2020, Трахтенберг А.Х. и др., 2009, Soultanis K.M. et al., 2019).

При поражении опухолью соседних органов и анатомических структур выполняются различные виды комбинированных операций, включающих в себя лоб- или пневмонэктомию с резекцией соседнего органа. (Уткин В.В. и др., 1987; Albertucci M. et al., 1992; Полоцкий Б.Е., 1995; Трахтенберг А.Х. и др., 2000; Жарков В.В. и др., 2007; Трахтенберг А.Х. и др., 2009; Berry M.F. et al., 2012; Lahon V. et al., 2013; Spaggiari L., 2013; Добродеев А.Ю. и др., 2016; Чернявский С.В. и др., 2020). Комбинированные операции условно делят на три типа: сосудисто-предсердного, трахеопищеводного, париетально-диафрагмального.

Таким образом, хирургическое лечение рака легкого имеет широкие возможности этого метода в плане технического выполнения операции, несмотря на распространение опухоли за пределы лёгкого на соседние анатомические структуры. Это формирует у хирурга более активный подход к решению проблемы рака лёгкого, создавая оптимальную базу для комплексного лечения, учитывая развитие лекарственного и лучевого методов лечения.

1.5. Способы обработки культи бронха

Результаты хирургического лечения зависят не только от объёма оперативного вмешательства, но и от течения послеоперационного периода (Nojiri T. et al. 2017). Улучшение непосредственных результатов операций в значительной мере связано со снижением частоты несостоятельности швов бронхов (НШБ). На процесс рубцевания швов трахеобронхиального дерева оказывают влияние различные факторы, в том числе наличие хронического трахеита или бронхита. Это согласуется с точкой зрения Ю.А. Муромского с соавт. (1986), что проблема несостоятельности культи бронха не только хирургическая, но и биологическая. Однако в развитии данного грозного осложнения основную роль всё-таки играет способ закрытия культи бронха и техника его исполнения.

По срокам возникновения НШБ условно делят на острую (возникающую в первые сорок восемь часов), раннюю (с третьих по четырнадцатые сутки) и позднюю (спустя пятнадцать суток после операции) (Макаренко Т.П. и др., 1989). Е.А. Вагнер и др., 1990 для эндоскопической окклюзии дефекта линии швов бронха предложил три степени НШБ. Отмечено, что величина свища находится в обратной зависимости от времени, прошедшего после рубцевания культи бронха с конца третьей недели.

Основные принципы пересечения и закрытия бронха, накопленные поколениями торакальных хирургов, изложены И. Литтманном (1982): 1. пересечение бронха в здоровых тканях; 2. культя должна быть короткой и не иметь карманов; 3. стенки бронха не должны быть слишком освобождены от перибронхиальных тканей и не должны быть слишком травмированными; 4. решающее значение имеет закрытие и прикрытие культи ткани с хорошим кровоснабжением; 5. при резекции лёгкого важным является быстрое и полное расправление оставшейся части лёгкого для предотвращения образования остаточной полости.

В целом после всех видов резекции лёгкого частота НШБ с последующим формированием хронического бронхиального свища и эмпиемы плевры

наблюдается у 1,8 – 28% оперированных (Гагуа Р.А., 1990; Харченко В.П. и др., 1994; Полоцкий Б.Е., 1995; Трахтенберг А.Х. и др., 2009; Ступина С.В., 2009; Asamura H. et al., 2000, Sonobe M. et al., 2000, Cardillo G. et al., 2012, Аксарин А.А. и др., 2014, Мотус И.Я. и др., 2018, Порханов В.А. и др., 2020). После пневмонэктомии это осложнение ещё совсем недавно было основной причиной гибели больных в раннем и отсроченном периоде после хирургического лечения.

Одним из важных и спорных вопросов остаётся способ ушивания резецированного бронха. Среди торакальных хирургов и онкологов остаются популярными и ручные и механические способы ушивания бронха (Рудин Э.П. и др., 1990; Полоцкий Б.Е., 1995; Трахтенберг А.Х. и др., 2009; Asamura H. et al., 2000; Sonobe M. et al., 2000; Cardillo G. et al., 2012; Аксарин А.А. и др., 2014, Тонеев Е.А. и др., 2020).

Первыми способами закрытия культи бронха были ручные в различной модификации: Rienhoff, Crafoord, Sweet, Overholt, В.И. Стручкова, А.Н. Бакулева и А.В. Герасимовой и другие (Rienhoff W., 1933; Sweet R.H. 1945; Рудин Э.П. и др., 1990). Однако ни один из них не мог с высокой степенью надёжности гарантировать от формирования бронхиального свища. Со временем основными ручными способами закрытия культи бронха, как наиболее простыми в техническом плане, остались методы Sweet и Overholt.

Широкое использование сшивающих аппаратов на протяжении последних десятилетий позволило внедрить механический способ закрытия культи бронха. Одним из первых предложил использовать механический вариант закрытия бронха по Sweet Н.М. Амосов в 1957г. (Литтманн И., 1982). Затем были внедрены и другие способы механического закрытия культи бронха: И.С. Колесникова и С.И. Горелова, А.И. Пирогова, В.К. Кукоша, С.Х. Биргина, Ю.А. Муромского и другие. Однако и использование механических способов закрытия культи бронха не смогло полностью предотвратить развитие НШБ. Достоинствами механического скобочного шва являются: его асептичность, лучшая герметичность, сокращение времени операции и отсутствие воспалительной реакции тканей бронха на скобки. Отрицательные стороны механического шва: возможность раздавливания стенок

бронха броншами аппарата, оставление длинной культи и скрытые неисправности аппарата (Аксарин А.А., Тер-Ованесов М.Д., 2014).

По данным G. Cardillo et al. у 165 пациентов при выполнении пневмонэктомии механический шов бронха был использован у 121 больного, а ручной метод у 44. У тринадцати пациентов (7,9%) развился бронхоплевральный свищ. Статистически значимой разницы в развитии бронхоплевральных свищей при применении степлерного или ручного шва бронха выявлено не было ($p = 0,4$) (Cardillo G. et al., 2012).

M. Sonobe et al. среди 557 пациентов исследовали частоту развития бронхоплеврального свища. Несостоятельность швов бронха развилась в десяти случаях (1,8%). Частота развития несостоятельности швов главного бронха была в 23 раза чаще ($p < 0,01$), а промежуточного бронха в 10 раз ($p=0,03$) по сравнению с несостоятельностью швов долевого бронха. Соотношение развития бронхоплеврального свища у пациентов с ручным швом, аппаратным швом, дополнительными швами на дистальном крае механического шва, или дополнительными швами проксимальнее механического шва составило 1,8%, 5,0%, 1,9% и 1,0%, соответственно. Авторы сделали вывод о надёжности механического шва с дополнительными швами (Sonobe M. et al., 2000). Аналогичный вывод о надёжности аппаратного шва с дополнительными узловыми атравматическими швами делает А.О. Нефедов (2011).

В исследовании H. Asamura et al. из 533 пациентов у пятидесяти был использован ручной способ закрытия бронха, у 483 механический. Бронхоплевральный свищ развился у семерых пациентов (1,3%). Все несостоятельности произошли после использования механических способов закрытия. Статистически значимой разницы в развитии данного осложнения при использовании эндостеплера и обычного степлера выявлено не было (Asamura H. et al., 2000).

Часть хирургов остаются приверженцами ручного шва. В РОНЦ им. Н.Н. Блохина была модернизирована техника наложения ручного способа шва по Overholt (Давыдов М.И. и др., 1996). Однако в клинике не отдают предпочтение

какому-то одному методу закрытия бронха, считая основным фактором возникновения недостаточности шва бронха, технику его выполнения (Полоцкий Б.Е., 1995).

В МНИОИ им. П.А. Герцена был предложен «бескультевой» метод обработки бронха (Трахтенберг А.Х. и др., 1987). Применение ручной методики обработки бронха при пневмонэктомии и резекции лёгкого, привело к значительному снижению частоты развития бронхоплевральных свищей (с 7,9% до 2,1%) (Трахтенберг А.Х. и др., 2009).

С.В. Ступина (2009) предложила индивидуальный подход к выбору способа обработки культи главного бронха. У больных с утолщенной ригидной или воспалительно изменённой стенкой главного бронха при полукольцевой или подковообразной формах его поперечного сечения, особенно справа автор рекомендует использовать ручной «бескультевой» метод. В остальных случаях рекомендовано использовать механический «бескультевой» шов, разработанный Л.Н. Бисенковым и др. (2004). При использовании индивидуального подхода удалось снизить количество НШБ до 5,9%. Использование одноразовых сшивающих аппаратов TLH-60 позволило избежать НШБ у 72 пациентов.

В последнее время появились интересные сообщения об удачном (без НШБ) использовании имплантов с памятью формы для закрытия культи бронха в эксперименте (Топольницкий Е.Б. и др., 2009; Топольницкий Е.Б. и др., 2021). Однако использование данной методики в клинической практике также сопровождалось развитием НШБ в 1,1% (Миллер С.В., 2009).

Многие исследователи отмечают вторичный характер заживления швов бронха и поэтому используют прикрытие культи различными тканями с хорошим кровоснабжением. Для этого используют медиастинальную плевру, перикард, межрёберный мышечный лоскут, лоскут твёрдой мозговой оболочки, TRAM – лоскут, диафрагмальный лоскут (Apostolakis E. et al., 2008; Ступина С.В., 2009; Коротин Д.П., 2011; Чичеватов Д.А., 2012).

Д.П. Коротин использовал для профилактики НШБ раневую абсорбирующую гемостатическую пластину Тахокомб и отметил снижение

частоты развития данного осложнения при расширенных пневмонэктомиях в 3,6 раза, а при комбинированных – в 5 раз.

Использование только ручных методов обработки культи бронха сопровождалось НШБ в 1,0 – 2,3% (Гагуа Р.А., 1990; Al-Kattan K. et al., 1994; Hubaut J.J. et al., 1999; Asamura H. et al., 2000; Javadpour H. et al., 2003)

По результатам представленным J.P. Gamondes et al. (1983), Т.П. Макаренко и др. (1989) и А. Cariati et al. (1997) метод обработки культи бронха не оказывает решающего влияния на частоту возникновения бронхиальных свищей.

Таким образом, существует множество методик закрытия культи бронха с использованием различных сшивающих аппаратов, шовного материала и способов укрытия и васкуляризации швов бронха, но не одна из них не может гарантировать от развития грозного послеоперационного осложнения - несостоятельности швов бронха.

1.6. Объём оперативных вмешательств на лимфатической системе при раке лёгкого

Удаление поражённого лёгкого или его части является только частью оперативного пособия при раке лёгкого. Неотъемлемой частью хирургического лечения является удаление региональных лимфоузлов.

Первыми сообщили о необходимости удаления лимфоузлов при пневмонэктомии по поводу рака W.G. Cahan et al. в 1951 г. Радикальная лобэктомия с удалением лимфатических узлов корня лёгкого и средостения была описана в 1960 г. (Cahan W.G., 1960; Колесников И.С. 1960). Однако для чёткого представления об объёме и топографии удаляемых лимфоузлов требовалась единая классификация. В 1967 и 1976 г.г. была опубликована классификация лимфоузлов японских авторов (Naruke T., 1967; Naruke T., Suemasu K., 1976; Naruke T. et al., 1978). Данная классификация была одобрена Американским объединённым комитетом стадирования рака и оценки результатов лечения для практического применения (Mountain C.F., 1976). В 1996 г. начал работу Международный комитет

по стадированию рака (international workshop on intrathoracic staging) (Goldstraw P., 1997). На первом заседании было принято решение о пересмотре системы стадирования и определения радикальной резекции. Под эгидой Международной ассоциации изучения рака лёгкого (International Association for the Study of Lung Cancer - IASLC) была собрана и систематизирована база данных, на основе которой была принята международная классификация картирования лимфоузлов средостения. Согласно принятой классификации каждая группа региональных лимфоузлов обозначается соответствующим номером (всего 14 групп) (Наруке Ц., 2004): №1 Лимфоузлы верхнего средостения/наивысшие медиастинальные лимфоузлы. №2 Паратрахеальные лимфоузлы. №3 Претрахеальные лимфоузлы. №4 Трахеобронхиальные лимфоузлы. №5 Субаортальные лимфоузлы. №6 Парааортальные лимфоузлы. №7 Субкаринальные лимфоузлы. №8 Параэзофагеальные лимфоузлы. №9 Лимфоузлы лёгочной связки. №10 Лимфоузлы ворот лёгкого. №11 Междольевые лимфоузлы. №12 Долевые лимфоузлы. №13 Сегментарные лимфоузлы. №14 Субсегментарные лимфоузлы.

Поверхностная и глубокая лимфатическая сеть связаны с внутрилёгочными лимфоузлами. Далее лимфатические сосуды впадают в лимфоузлы ворот лёгкого. Средостенные лимфоузлы являются следующим этапом метастазирования опухолей лёгкого.

В 2009 году международной ассоциацией изучения рака лёгкого (IASLC) была пересмотрена и принята новая международная классификация картирования лимфоузлов средостения (Rusch V.W. et al., 2009).

Надключичная зона

№1 Лимфоузлы нижние шейные, надключичные и надгрудинной вырезки.

Лимфоузлы верхнего средостения

№2 Высшие паратрахеальные лимфоузлы. №3а Преваскулярные лимфоузлы.

№3р Ретротрахеальные лимфоузлы. №4 Нижние паратрахеальные лимфоузлы.

Аортальные лимфоузлы

№5 Субаортальные лимфоузлы. №6 Парааортальные лимфоузлы.

Лимфоузлы нижнего средостения

№7 Субкаринальные лимфоузлы. №8 Параэзофагеальные лимфоузлы. №9 Лимфоузлы лёгочной связки.

Лимфоузлы N1

№10 Лимфоузлы ворот лёгкого. №11 Междолевые лимфоузлы. №12 Долевые лимфоузлы. №13 Сегментарные лимфоузлы. №14 Субсегментарные лимфоузлы.

Выявление рака лёгкого с метастатическим поражением регионального лимфоколлектора или соседних органов требовало удаления не только лёгочной паренхимы, но и поражённых лимфоузлов, резекции соседних органов. Так в торакальной онкологии сформировались понятия о типичных, расширенных и комбинированных операциях (Колесников И.С. и др., 1975; Полоцкий Б.Е., 1995; Трахтенберг А.Х. и др., 2000; Стилиди И.С. и др., 2000; Волков С.М., 2005; Xie H.J. et al., 2021). Типичной считалась пневмонэктомия или лобэктомия с удалением корневых, верхних трахеобронхиальных и субкаринальных лимфоузлов. Увеличение границ удаляемых групп лимфоузлов относили к расширенным операциям. При этом выделяют вынужденно расширенные операции – в случае наличия поражённых лимфоузлов, когда выполнение только пневмонэктомии или лобэктомии является нерадикальным. Также выделяют расширенные операции по принципиальным соображениям, когда лимфодиссекция выполняется при отсутствии метастатического поражения лимфоузлов средостения.

О необходимости рутинного выполнения медиастинальной лимфодиссекции указали N. Martini et al. (1987), G.A. Gaer and P. Goldstraw (1990), P. Goldstraw (1992), А.Х. Трахтенберг и др. (2009), К.К. Лактионов и др. (2021), объясняя это необходимостью точного стадирования заболевания и удаления лимфоузлов с микрометастазами, неопределяемыми другими методами исследования.

Однако толкование понятия расширенная операция у разных авторов подразумевает под собой разные объёмы удаляемой медиастинальной клетчатки, количества и групп лимфоузлов.

В 1996 году международная ассоциация изучения рака лёгкого (International Association for the Study of Lung Cancer – IASLC) на международном симпозиуме в Лондоне, во избежание терминологической путаницы, был принят официальный

термин – systematic nodal dissection – SND (систематическая лимфатическая диссекция – СЛД). Термин SND определял объём оперативного вмешательства на лимфатическом коллекторе и лимфоузлах средостения, рекомендовал маркировку лимфоузлов в соответствие с международной картой и обязательное исследование лимфоузлов ворот лёгкого и других групп, относящихся к N1. (Goldstraw P. 1997).

P. Goldstraw et al. (1994) и A.N.J. Graham et al. (1999) подробно описали систематическую лимфатическую диссекцию. При операции на правом лёгком обязательному удалению подвергались 10, 4, 3, 2 группы лимфоузлов с последующим рассечением медиастинальной плевры позади и снизу корня лёгкого. Удалялись 7, 8 и 9 группы лимфоузлов. Далее вскрывалась медиастинальная плевра спереди корня лёгкого, выделялись сосуды лёгкого и производилась резекция или пневмонэктомия в зависимости от размеров первичной опухоли. При операции слева диссекция начиналась у аортальной арки с выделением блуждающего нерва и левого возвратного гортанного нерва с последующим удалением 5, 6 и 4 групп лимфоузлов. Далее лимфодиссекция продолжалась по аналогии с правой стороной. Все удалённые группы лимфоузлов помещались в специальную панель, маркировались согласно карте Naruke и исследовались на наличие метастазов. Поскольку ни один метод предоперационной диагностики, включая медиастиноскопию, не может полностью исключить поражения медиастинальных лимфоузлов, авторы считают необходимым выполнять систематическую лимфодиссекцию рутинно у всех пациентов.

Необходимость выполнения медиастинальной лимфодиссекции во всех случаях подтверждает франко-российское исследование у 208 больных с немелкоклеточным раком лёгкого, при котором у пациентов с ипсилатеральной лимфодиссекцией поражённые метастазами лимфоузлы выявлялись в два раза чаще, чем у пациентов с удалением только единичных лимфоузлов (Massard G. et al., 2003).

А.Х. Трахтенберг и В.И. Чиссов (2009) ввели понятие «стандартной медиастинальной лимфаденэктомии». При данном объёме операции на

лимфатическом аппарате лёгкого и средостения авторы считали обязательным удаление кроме пульмональных (13, 14 группа), бронхопульмональных (11, 12 группа) и корневых (10 группа) лимфоузлов, трахеобронхиальных (4), бифуркационных (7), претрахеальных (3) и паратрахеальных (2), паразофагеальных (8) и узлов лёгочной связки (9). При операции слева авторы считали необходимым при «стандартной медиастинальной лимфодиссекции» также удаление парааортальных (6) и субаортальных (5) групп лимфоузлов. Данный объём лимфодиссекции, ещё недавно большинством торакальных хирургов относился к «расширенному». К расширенной (систематической) медиастинальной лимфодиссекции авторы предложили относить операции, которые включают удаление лимфоузлов как при «стандартной медиастинальной лимфодиссекции» с наивысшими средостенными (1), передними медиастинальными (3а) и, по показаниям, ретротрахеальными (3р) группами лимфоузлов. В связи с множеством терминологических понятий при толковании вариантов лимфодиссекции А.Х. Трахтенберг и В.И. Чиссов (2009) предложили свою, не бесспорную, систематизацию уровней медиастинальной диссекции лимфатических узлов. Данная классификация обозначается литерой D с цифровым обозначением уровня диссекции от 0 до 4 (от отсутствия до двусторонней медиастинальной лимфаденэктомии). (Трахтенберг А.Х. и др., 2012).

В последние годы появились работы, сравнивающие результаты хирургического лечения с систематической лимфодиссекцией и с различными вариантами уменьшенного объёма лимфодиссекции (Wu Y. et al., 2002). В исследовании, проведённом F. Ishiguro et al. (2010), использовали complete mediastinal lymph node dissection и selective mediastinal lymph node dissection, основанную на лоб-специфических путях метастазирования. В данном исследовании авторы не выявили статистически значимых различий в 5-летней выживаемости между двумя группами больных.

Совместное англо-японское исследование, проведённое S.I. Watanabe et al. (2002) выявило несоответствие используемых карт лимфоузлов, принятых в практику английскими и японскими хирургами. Особое несоответствие было

выявлено по 2, 4, 8 и 12 группам лимфоузлов, что привело к различной интерпретации уровня поражения лимфоузлов. В 34,1% случаев у одних хирургов было pN1, у других – pN2. Данные различия должны быть устранены использованием единого руководства по картированию лимфоузлов Японского общества по раку лёгкого (Japan Lung Cancer Society) (Watanabe S.I. et al., 2002).

Так как ни один метод предоперационной диагностики не может со 100% гарантией исключить поражения лимфатических узлов средостения, применение расширенных операций по принципиальным соображениям способствует не только улучшению отдалённых результатов при возможном наличии микрометастазов, но и позволяет достоверно определить стадию заболевания и выбрать правильную тактику послеоперационного лечения больных.

По решению IASLC, приняты критерии полной резекции при раке лёгкого: свободный край резекции, СЛД или лоб-специфическая систематическая лимфодиссекция, отсутствие экстракапсулярного распространения опухоли, наивысшие средостенные лимфоузлы должны быть непоражёнными (Rami-Porta R. et al., 2005). По решению IASLC допускается использование лоб-специфической систематической лимфодиссекции, объём которой зависит от локализации первичной опухоли и должен включать удаление внутрилёгочных, прикорневых лимфоузлов и не менее трёх групп лимфоузлов средостения (Rami-Porta R. et al., 2005).

По алгоритмам, предложенным европейским обществом торакальных хирургов (European Society of Thoracic Surgeons – ESTS), при выполнении СЛД или лоб-специфической систематической лимфодиссекции должно быть удалено не меньше шести групп лимфоузлов с обязательным исследованием наивысших средостенных лимфоузлов для определения полноты резекции (Van Schil P.E., 2012).

При анализе результатов хирургического лечения рака лёгкого у 216 больных в трёх госпиталях и одной университетской клинике в Нидерландах выявлено, что рекомендованный объём лимфодиссекции (алгоритм ESTS) была выполнена лишь

у 4% пациентов. И даже среди этих обследованных пациентов у 5% выявлены метастазы в медиастинальных лимфоузлах (Verhagen A.F. et al., 2012).

При сравнении результатов систематической медиастиальной лимфодиссекции (mediastinal lymph node dissection – MLND) и выборочной медиастиальной лимфодиссекции (mediastinal lymph node sampling – MLNS) у больных с НМРЛ, в исследовании ACOSOG Z0030, не было выявлено статистически значимой разницы в выживаемости пациентов. У пациентов, которым выполнили лобэктомию с MLND и MLNS поражение N2 лимфоузлов было выявлено в 10,6% и 9,4% соответственно. Однако у пациентов, которым выполнили сегментэктомию с MLND поражение N2 лимфоузлов уже было в 13,0%, а при MLNS – 5,3% (Allen M.S. et al., 2006; Cerfolio R.J. et al., 2012). Отмечено статистически незначимое увеличение послеоперационной летальности после MLNS и увеличение количества осложнений после MLND.

Необходимость выполнения СЛД даже при клинической I стадии НМРЛ (на основании КТ и ПЭТ-КТ) подтверждено целым рядом исследований, так как метастатическое поражение медиастинальных лимфоузлов диагностировалось в 6,7 – 25,3% (Zhang Y. et al., 2012; Kirmani B.H. et al., 2013; Tsutani Y. et al., 2015; Xiao F. et al., 2018; Dezube A.R. et al., 2021).

M. Riquet et al. (2015) на большой выборке пациентов (1779) показали, что понятие «лобспецифическое метастазирование» очень условно, т.к. при рутинном обследовании всех групп ипсилатеральных лимфоузлов средостения метастазы выявляются в непрогнозируемых группах.

Несмотря на многочисленные попытки уменьшить объём оперативного пособия на лимфатическом коллекторе, ссылаясь на комплексную предоперационную диагностику, ведущие торакальные хирурги рекомендуют выполнять рутинно СЛД (Стилиди И.С. и др., 2000; Massard G. et al., 2003; Голдстроу П., 2004; Давыдов М.И. и др., 2007; Massard G. et al., 2007; Belcher E. et al., 2007; Zhong W. et al., 2008; Ramos R. et al., 2012; Riquet M. et al., 2015; Reichert M., et al., 2016; Гильметдинов А.Ф. и др., 2017; Liang R.B. et al., 2018; Tantraworasin

A. et al., 2018; Yun J.K. et al., 2019; Акопов А.Л. и др., 2020; Топольницкий Е.Б. и др., 2020; Aokage K. et al., 2021; Gryszko G.M. et al., 2021).

S. Ziyade et al. (2013) провели исследование архитектоники, частоты присутствия, размеров, веса и количества медиастинальных лимфоузлов у 64 трупов. По мнению авторов СЛД справа должна сопровождаться удалением не менее 12 лимфоузлов, а слева 11 лимфоузлов.

По мнению D. Lardinois et al. (2003) при операции должно быть удалено не менее 17,3 лимфоузлов, необходимых для радикальности СЛД.

По данным ретроспективного исследования, проведённого в Италии среди 4858 пациентов с НМРЛ, прогностическую роль в отдалённых результатах хирургического лечения играет не только количество удалённых лимфоузлов, но и частота их поражения (Chiappetta M. et al., 2019).

Часть хирургов предлагает расширить объём СЛД до ультрарадикальной билатеральной систематической лимфодиссекции.

В исследовании А.В. Черных (2010) при лечении 300 пациентов с НМРЛ I-IIIА стадии была использована систематическая медиастинальная билатеральная лимфодиссекция. В результате использования такого объёма лимфодиссекции было статистически значимо снижено количество локо-региональных рецидивов по сравнению с «типичными» операциями (удаление лимфатических узлов корня лёгкого) (с 20,7% до 4,8%) и получены лучшие отдалённые результаты в виде увеличения 5-летней ОВ с 9% до 59%.

Японские хирурги в своей практике расширили объём лимфодиссекции со средостения на шею. В хирургическом отделении Mitsui Memorial Hospital, Токуо с 1979г. используют стернотомный доступ для выполнения двусторонней медиастинальной лимфодиссекции при локализации опухоли в левом лёгком, без поражения наивысших средостенных лимфоузлов (Хата Э. и др., 2004). Авторы выполняют двустороннюю модифицированную радикальную шейную лимфодиссекцию. Среди 281 больного с I-IIIВ стадией НМРЛ левого лёгкого 5-летняя выживаемость составила 61,5%. У 140 пациентов с аналогичными стадиями рака правого лёгкого 5-летняя выживаемость оставила 44,9%. При этом у

пациентов с поражением лимфоузлов уровня N3 4-летняя выживаемость составила 39,9% и 17,3% для левого и правого лёгкого соответственно. Авторы считают, что данная методика позволяет улучшить результаты лечения больных раком левого лёгкого со статусом лимфоузлов N2-N3 (Хата Э. и др., 2004).

Таким образом, радикальные операции при раке лёгкого должны проводиться с выполнением лимфодиссекции. Однако до сих пор нет единого мнения об объёме лимфодиссекции. Появившиеся предложения уменьшения объёма лимфодиссекции, обосновываясь на современных методах диагностики и знаний путей метастазирования, не подтверждаются в случае рутинного исследования средостенных лимфоузлов даже при I стадии заболевания. Результаты селективной лимфодиссекции противоречивы в различных исследованиях и требуют дополнительного изучения.

1.7. Гистологические формы рака лёгкого и их влияние на прогноз

Первая Международная гистологическая классификация опухолей лёгких была принята ВОЗ в 1967 году (Kreyberg L. et al., 1967). До настоящего момента данная классификация была трижды пересмотрена и доработана в 1981, 2004 и 2015 годах (Travis W.D. et al., 2004, Travis W.D. et al., 2015).

В настоящее время используют Международную гистологическую классификацию опухолей лёгких четвёртой редакции под редакцией W. Travis et al. (2015):

1. Аденокарцинома.
2. Плоскоклеточный рак.
3. Нейроэндокринные опухоли (включает в себя мелкоклеточный рак, крупноклеточный нейроэндокринный рак, карциноидные опухоли).
4. Крупноклеточный рак.
5. Аденосквамозный рак.
6. Саркоматоидные карциномы.
7. Другие и неклассифицированные виды рака.

8. Опухоли по типу опухолей слюнных желёз.

Наиболее часто из представленных гистологических типов рака лёгкого в клинической практике наблюдаются: аденокарцинома, плоскоклеточный, мелкоклеточный и крупноклеточный рак (Travis W.D. et al., 1999, Travis W.D. et al., 2015). Кроме этого используется градация дифференцировки клеток (G): высоко-, умеренно-, низко- и недифференцированный. С клинической точки зрения все злокачественные эпителиальные опухоли лёгкого разделены на две группы: мелкоклеточный рак (МРЛ) и немелкоклеточный рак (НМРЛ). Разделение рака лёгкого на две группы обусловлено разными тактическими подходами в лечении МРЛ и НМРЛ. При лечении МРЛ из-за его агрессивности, раннего метастазирования и, как правило, диагностирования в местно-распространённой или распространённой стадии, требуется использование системного консервативного лечения. В лечении НМРЛ, особенно ранних стадий, основным методом радикального лечения является хирургический.

При НМРЛ чаще всего диагностируются аденокарцинома, плоскоклеточный рак, крупноклеточный, аденосквамозный.

Плоскоклеточный рак, по данным различных авторов выявляется в 27 – 71%, в среднем 30-32 % (Travis W.D., 2002, Travis W.D. et al., 2015, Grosu H.B. et al., 2020; Топольницкий Е.Б., Бородина Ю.А., 2020). В последние годы в США и странах западной Европы отмечается уменьшение частоты данного гистологического типа, по-видимому связанного с уменьшением количества курильщиков. В странах восточной Европы и России данный тип рака остаётся преобладающим. Плоскоклеточный рак чаще диагностируется в центральной клиничко-анатомической форме и доступен эндоскопической диагностике. Метастазирование плоскоклеточного рака обычно происходит во внутригрудные лимфоузлы.

Б.Е. Полоцким (1995) приведены данные о результатах лечения 441 пациента с плоскоклеточным раком лёгкого. При центральной локализации и отсутствии метастатического поражения лимфоузлов 5-летняя выживаемость была 57,0%, медиана выживаемости – 116 месяцев. При поражении метастазами лимфоузлов

результаты значительно ухудшались: 5-летняя ОВ составила 35,5%, а медиана – 24,7 месяца. При периферической локализации и отсутствии метастатического поражения лимфоузлов: 5-летняя ОВ была 55,4%, медиана 73 месяца. В случае поражения лимфоузлов при периферической форме: 5-летняя ОВ – 38,9%, медиана – 27,5 месяцев.

По данным М. Mezzetti et al. (1994) 5 – летняя выживаемость при плоскоклеточном раке T1N0M0 составила 65,2%, а при T2N0M0 – 64,4%.

В МНИОИ им. П.А. Герцена провели изучение отдалённых результатов радикального лечения 1822 больных с плоскоклеточным раком (Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И., 2009). В I и II стадии 5-летняя ОВ составила 56,2%, в IIIA стадию 5-летняя ОВ была только 30,2%.

Таким образом, плоскоклеточный рак обычно имеет центральную локализацию, метастазирует в региональные лимфоузлы. 5-летняя ОВ при ранних стадиях составляет более 50 - 57%, при поражении лимфоузлов – 30,2 – 38,9%.

Аденокарцинома лёгкого в последние годы превалирует в развитых странах (США, западной Европе) (Grosu Н.В. et al., 2020). В России - вторая по частоте злокачественная опухоль лёгкого. Чаще всего данный тип рака выявляется в периферической клинико-анатомической форме.

По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина центральная аденокарцинома имеет более пессимистичные прогнозы по сравнению с плоскоклеточным раком: даже при отсутствии метастазов в лимфатических узлах 5-летняя ОВ составила 28,6%, а медиана – 26 месяцев (Полоцкий Б.Е., 1995). В случае поражения лимфоузлов 3-летняя ОВ была 20,7%, медиана – 17,3 месяца. Ни один больной не дожил до 5 лет. При периферической аденокарциноме без поражения лимфоузлов 5-летняя ОВ составила 46,3%, медиана – 52,2 месяца. В случае поражения метастазами региональных лимфоузлов результаты ухудшались: 5-летняя ОВ – 16,7%, медиана – 18,1 месяц.

В МНИОИ им. П.А. Герцена при радикальном лечении аденокарциномы I-II стадии 5-летняя ОВ составила 40,2%, с IIIA стадии ОВ была хуже в два раза – 19,1% (Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И., 2009).

По данным M. Mezzetti et al. (2004) 5 – летняя ОВ при аденокарциноме T1N0M0 составила 61,9%, а при T2N0M0 результаты уже были хуже, ОВ составила 50,0%.

M. Castiglioni et al. (2015) при лечении 149 пациентов с солитарной аденокарциномой и мультицентричном росте аденокарциномы, без поражения региональных лимфоузлов, в том числе в противоположном лёгком, оценили непосредственные и отдалённые результаты. 5-летняя БРВ при солитарной аденокарциноме составила 82,3%, при мультицентричной аденокарциноме – 83,8%. Медиана выживаемости при солитарной и мультицентричной аденокарциноме составила 109 и 115 месяцев соответственно.

В двух исследованиях по изучению агрессивного подтипа аденокарциномы N. Tsubokawa et al. (2016) и Y.C. Yeh et al. (2016) выявлено, что наличие микропапиллярной структуры (micropapillary pattern – MPP) ухудшает прогнозы заболевания: в отсутствие MPP 5-летняя БРВ составила 89,3%; при наличии MPP 5-летняя БРВ была только 69,7%. При клинической I-II стадии аденокарциномы с MPP увеличивается частота оккультных метастазов N2 до 11% (Yeh Y.C. et al., 2016). Также наличие лимфатической или сосудистой инвазии были прогностически независимыми факторами плохого прогноза при аденокарциноме (Igai H. et al., 2012). В случае смешанного строения опухоли (lepidic and solid predominant growth) прогноз также ухудшался и был идентичен при наличии MPP позитивной аденокарциномы (Tsubokawa N. et al., 2016).

При T2-T3 аденокарциноме у женщин отмечено агрессивное лимфогенное метастазирование (Давыдов М.И. и др., 2011). Однако, в отсутствии метастазов в лимфоузлах, прогноз у женщин лучше, чем у мужчин.

Также в лечении аденокарциномы имеется возможность использования таргетной терапии в случае выявления мутации генов EGFR, ALK, ROS 1, BRAF, MET. Мутация EGFR достоверно чаще встречается у женщин и у некурящих больных (Демидова И.А. и др., 2012, Лактионов К.К. и др., 2021, Троян П.П. и др. 2022).

Крупноклеточный рак – злокачественная эпителиальная опухоль, составляющая 1,7-9,0 % всех раков лёгкого (Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., 1994; Travis W.D. et al. 1999; Поддубный В.В., 2006; Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И., 2009; Топольницкий Е.Б., Бородина Ю.А., 2020). Крупноклеточный рак отличается агрессивным течением, более молодым возрастом пациентов, преобладанием периферической формы, ранним лимфогенным метастазированием, более частой заболеваемостью женщин (Поддубный В.В., 2006; Isaka M. et al., 2012; Fournel L. et al., 2013).

Отдалённые результаты лечения крупноклеточного рака зависят от стадии: в I стадию 5-летняя ОВ 63,6-71,3%; во II – 20,5-49,2%, в III – всего 8,1%. (Трахтенберг А.Х. и др., 2009; Isaka M. et al., 2012; Fournel L. et al., 2013).

Аденосквамозный рак диагностируется в 1,0 – 2,4% случаев (Ishida T. et al., 1992; Sridhar K.S. et al., 1992; Трахтенберг А.Х. и др., 2009; Filosso P. et al., 2011; Maeda H. et al., 2012; Lee Y. et al., 2014; Wang J. et al., 2018). В составе опухоли могут преобладать клетки различного строения и прогноз заболевания определяет степень их дифференцировки. Часть авторов указывает на агрессивность опухоли и небольшую продолжительность жизни больных (Filosso P. et al. 2011; Maeda H. et al., 2012; Wang J. et al., 2018), другие не выявили статистически значимых отличий с другими типами НМРЛ (Ishida T. et al., 1992; Sridhar K.S. et al., 1992; Трахтенберг А.Х. и др., 2009).

В исследовании Н. Maeda et al. (2012) отдалённые результаты радикального лечения аденосквамозного рака уступали таковым при аденокарциноме и плоскоклеточном раке: 5-летняя ОВ составила 23,3%; 58,0% и 40,0% соответственно.

МРЛ, составляя 10-30% всех гистологических форм, как наиболее агрессивная опухоль лёгких заслуживает особого внимания (Скрипчак Ю.В. и др., 2001; Бычков М.Б. и др., 2004; Трахтенберг А.Х. и др., 2009; Kalemkerian G.P. et al., 2011; Yang C.F. et al., 2017; Lei Y. et al., 2020; Yang H. et al., 2021). Отличительными чертами МРЛ являются: скрытое течение, быстрое развитие заболевания (удвоение объёма опухоли составляет в среднем 33 дня), раннее лимфогенное

метастазирование, высокая чувствительность к цитостатическим препаратам (Трахтенберг А.Х. и др., 2009; Hann C.L., Rudin C.M. 2008; Lei Y. et al. 2020). Основными методами лечения были и остаются лекарственная и лучевая терапия. Применение только консервативного противоопухолевого лечения позволяет достичь малоудовлетворительных показателей пятилетней выживаемости – лишь у 2,3 – 5,0 % больных (Скрипчак Ю.В. и др., 2001; Бычков М.Б. и др., 2004; Трахтенберг А.Х. и др., 2009; Kalemkerian G.P. et al., 2011).

Однако в последние годы появилось множество работ, в которых применение хирургического метода позволило улучшить результаты лечения МРЛ в ранние стадии (Mussi A. et al., 2002; Yang C.F. et al., 2017; Lei Y. et al., 2020; Yang H. et al., 2021).

По данным National Comprehensive Cancer Network (NCCN) хирургическое лечение рекомендуется только в I стадию МРЛ. Затем обязательное проведение адъювантной химиотерапии. А в случае выявления поражённых лимфоузлов необходимо также провести лучевую терапию (Kalemkerian G.P. et al., 2011; Yang C.F. et al., 2017; Yang H. et al., 2021).

Во второй фазе исследования, проведённого W. Eberhardt et al. (1999), включающего химиолучевую терапию и хирургическое лечение при резекции R0 в IV-IIIВ стадию МРЛ, удалось достичь 63% пятилетней выживаемости. Медиана выживаемости составила 68 месяцев (Eberhardt W. et al., 1999).

По результатам одноцентрового исследования C.D. Jones et al., пятилетняя выживаемость после резекции лёгкого и лимфодиссекции при II–IIIА стадии МРЛ составила 52% (Jones C.D. et al., 2013).

Удовлетворительные показатели выживаемости после хирургического лечения МРЛ были получены только у пациентов без метастатического поражения лимфоузлов (Lewinski T. et al., 2001; Ju M.H. et al., 2012; Isaka M. et al., 2012; Leuzzi G. et al., 2015).

При выполнении лобэктомии при МРЛ в большинстве исследований получено преимущество 5-летней ОВ (33,0-52,6%), по сравнению с сублобарной

резекцией и пневмонэктомией (13,0-31,8%) (Brock M. et al., 2005; Schreiber D. et al., 2010; Xu Y. et al., 2014).

Однако есть противоположные данные, полученные J. Yuequan et al.: ОВ и медиана выживаемости были лучше после пневмонэктомии при МРЛ, чем после лобэктомии (24,0%, 28 месяцев против 11,1%, 20 месяцев соответственно) (Yuequan J. et al., 2012).

Таким образом, МРЛ остаётся самой агрессивной злокачественной эпителиальной опухолью лёгкого, требующей комплексного подхода в лечении, с использованием в основном лекарственного и лучевого методов терапии. Однако в ранние стадии хирургический метод в сочетании с химиотерапией играет важную роль в продлении жизни пациентам (Моисеев П.И., Жарков В.В., 2007; Kalemkerian G.P. et al., 2011; Yang C.F. et al., 2017; Lei Y. et al., 2020). Для снижения риска развития церебральных метастазов может быть использовано профилактическое облучение головного мозга в СОД 25 или 30 Гр (Скрипчак Ю.В. и др., 2001; Hann C.L., Rudin C.M. 2008; Моисеев П.И. 2009; Rudin C.M. et al., 2015; Yokouchi H. et al., 2015; Bi G. et al., 2019).

1.8. Выбор объёма оперативного вмешательства и результаты хирургического лечения при раке лёгкого

В последнее десятилетие произошло снижение послеоперационной летальности, благодаря улучшению предоперационного и послеоперационного ведения больных, анестезиологического обеспечения и хирургической техники. Ещё 40-50 лет назад летальность составляла в среднем 13,4% (14,6% после пневмонэктомий и 9,0% после лобэктомий). В 80-х годах прошлого века летальность значительно снизилась. Материалы Ginsberg R. et al. по кооперированным исследованиям по изучению летальности в первые 30 дней после операции по поводу рака лёгкого, проведённые в семи ведущих клиниках США, показали, что летальность в среднем составила 3,7% (6,2% после пневмонэктомий и 2,9% после лобэктомий). (Ginsberg R. et al., 1995).

По данным РОНЦ им. Н.Н. Блохина в 1980-1992 г.г. летальность составила 4,2%. Более высокой она оставалась после пневмонэктомий – 6,9%, чем после лобэктомий – 2,0% (Полоцкий Б.Е., 1995).

По данным МНИОИ им. П.А. Герцена послеоперационная летальность при хирургическом лечении рака лёгкого в 1987 – 1998 г.г. составила 3,2% (после пневмонэктомий – 5,3%, после лобэктомий – 2,0%). (Трахтенберг А.Х. и др., 2000).

В последние годы послеоперационная летальность при хирургическом лечении рака лёгкого составляет 1,4% - 7,9% в зависимости от объёма операции (Spaggiari L. et al., 2013; Есаков Ю.С. и др., 2018; Топольницкий Е.Б., Бородина Ю.А., 2020; Arndt A.T. et al., 2021; Gooseman M.R. et al., 2021; Taylor M. et al., 2021).

Основными критериями оценки результатов лечения в онкологии являются безрецидивная и общая выживаемость. На выживаемость значительное влияние оказывает распространённость опухолевого процесса, а также гистологическая структура опухоли. Для оценки распространённости опухолевого процесса используется международная система TNM. Однако данная классификация не лишена недостатков и при выявлении определённых закономерностей и результатов лечения больных в разных редакциях одинаковые размеры опухоли, количество и локализация метастатически поражённых лимфоузлов или отдельных опухолевых узлов в лёгочной ткани могут классифицироваться разными символами TNM и иметь различные стадии. Это вносит определённые трудности для сравнения результатов лечения пациентов, стадированных различными редакциями TNM. Международная гистологическая классификация опухолей человека ВОЗ позволяет онкологам всех стран сравнивать результаты лечения опухолей одинаковой гистологической структуры. Для больных с раком лёгкого пятилетняя и десятилетняя выживаемость составляет существенный временной период.

Однако пятилетняя ОБ больных НМРЛ только при I стадии составляет от 43 до 80% (Douillard J.Y. et al., 2006; Sawabata N. et al., 2011; Goldstraw P. et al., 2016;

Handa Y. et al., 2017; Yip R. et al., 2019; Lutz J.A. et al., 2019; Xie HJ. et al., 2019; Park S. et al., 2021; Лактионов К.К. и др., 2021).

При II стадии 5 летняя ОВ уменьшается до 20-59% (Winton T. et al., 2005; Douillard J.Y. et al., 2006; Sawabata N. et al., 2011; Goldstraw P. et al., 2016; Stokes S.M. et al., 2020; Лактионов К.К. и др., 2021)

При III стадии ОВ составляет 10-53,5%. (Douillard J.Y. et al., 2006; Sawabata N. et al., 2011; Goldstraw P. et al., 2016; Jones G.D. et al., 2020; Yun J.K. et al., 2020; Arndt A.T. et al., 2021; Stamatidis G. et al., 2021; Лактионов К.К. и др., 2021).

На выживаемость среди пациентов с ЗНО лёгких влияние оказывает не только распространённость опухолевого процесса, но и объём хирургического лечения, и проводимое дополнительное лечение (лекарственное и лучевое) (Hubbard M.O. et al., 2012; Пикин О.В. и др., 2020; Eby, M.E. et al., 2020; Arndt A.T. et al., 2021; Gooseman M.R. et al., 2021, Taylor M. et al., 2021). Также на отдалённые результаты оказывает влияние лечение сопутствующей патологии, в том числе хирургическая коррекция сердечно-сосудистой патологии (Давыдов М.И. и др., 2018).

В последнее время интересны результаты лечения больных с использованием генномодифицированных, таргетных препаратов. Однако также появились данные, что у пациентов с мутацией гена EGFR отмечена лучшая 5-летняя выживаемость в I стадию после хирургического лечения по сравнению с пациентами не имевшим данной мутации (Izar B. et al., 2013; Wu Y.L. et al., 2020).

По данным Yun J.K. et al. на отдалённые результаты лечения больных с НМРЛ с pN₂ существенное влияние оказывает как объём хирургического лечения, так и послеоперационное лечение. В отсутствие послеоперационного противоопухолевого лечения медиана выживаемости составила 26 месяцев и 5 летняя ОВ – 26,9%. При использовании только адьювантной лучевой терапии медиана ОВ оставалась прежней – 26 месяцев, но увеличивалась 5-летняя ОВ до 31,9%. Использование адьювантной химиолучевой терапии увеличивало медиану ОВ до 71 месяца и 5-летнюю ОВ до 53,5% (Yun J.K. et al., 2020).

Объём хирургического вмешательства при раке лёгкого в настоящее время имеет широкий арсенал технических возможностей: от сублобарных резекций с использованием видеоэндоскопической техники до комбинированных операций с удалением лёгкого, резекцией трахеобронхиального дерева и протезированием крупных сосудов в условиях искусственного кровообращения. Хирургические вмешательства на лимфатическом коллекторе также многообразны: от биопсии отдельных лимфатических узлов до билатеральной медиастинальной лимфодиссекции и даже шейной лимфодиссекции. Всё многообразие хирургических подходов и объёмов вмешательств должно выбираться правильно в каждом конкретном случае и служить одной цели – продлению жизни онкологических пациентов. Использование в онкопульмонологии достижений кардиохирургии расширяет возможности хирургического метода лечения, создавая активный подход в комбинированном лечении местно-распространённого рака лёгкого с использованием всего арсенала противоопухолевого лечения. Несмотря на позитивные тенденции в улучшении непосредственных результатов лечения, отдалённые результаты остаются неудовлетворительными.

1.9. Особенности ХМАО-Югры как экологически неблагоприятного региона

Ханты-Мансийский автономный округ – Югра входит в десятку аутсайдеров «Национального экологического рейтинга регионов» России в 2020г. Югра занимает центральную часть Западно-Сибирской низменности, протянувшись с запада на восток на 1400 км - от Уральского хребта до Обско-Енисейского водораздела. С севера на юг округ простирается на 800 км, располагаясь в промежутке между 58°30' и 65°30' северной широты. Территория округа представляет собой обширную равнину. Исключение составляет лишь расположенная в северо-западной части, между Уральским хребтом и Обью, Северо-Сосьвинская возвышенность. В Обь-Иртышском междуречье имеются обширные низины Кондинская и Сургутская - представленные озёрами и болотами.

Климат округа умеренный континентальный, характеризующийся быстрой сменой погодных условий. Зима суровая и продолжительная с устойчивым снежным покровом, лето короткое и сравнительно тёплое. Огромную роль играет равнинный характер местности с большим количеством рек, озёр и болот. Всего насчитывается около 2 тысяч рек общей протяжённостью 172 тыс. км. Крупнейшие реки – Обь и Иртыш. В регионе находится около 290 тысяч озёр. Самые большие из них площадью более 100 кв. км. Годовое количество осадков - 400-620 мм. Величины испарения весьма незначительны, в результате чего вся территория региона располагается в зоне избыточного увлажнения.

На территории Югры имеются шестнадцать городов и девять сельских районов. Из городов самыми крупными по численности населения являются Сургут, Нижневартовск, Нефтеюганск и Ханты-Мансийск. Самыми крупными по площади территории являются Нижневартовский, Сургутский и Березовский районы.

На территории округа в 1999г. проживало 1 359 069 человек. Городского населения было 1 237 775 человек (91,1%); сельского населения – 121 294 (8,9%). Преобладание городского над сельским населением в Югре выше, чем в целом по России (городское – 73,2%, сельское – 26,8%) [151].

В 2015 году численность жителей Югры выросла на 18,6% (по сравнению с 1999г.) и составила 1 612 076 человек. Из них городское население – 1 476 662 (91,6%), сельское население – 135 414 (8,4%) человек. Рост городского населения составил 19,3%, а сельского – 11,6% [151].

Югра относится к самым динамично развивающимся регионам России. Округ богат многочисленными природными ресурсами. Одной из особенностей формирования экологической ситуации в округе является антропогенное воздействие на окружающую среду [99, 100]. В большей степени к ним относятся: промышленная добыча нефти и газа, трубопроводный транспорт углеводородного сырья, электроэнергетика и заготовка древесины [99, 100].

Изучение влияния загрязнения воздуха, вод, почвы на заболеваемость раком является сложной задачей в связи с возникновением трудностей при установлении

эффекта высоких и малых доз воздействующего агента на популяцию (Новокщенова И.Е., 2012). Необходимо принимать во внимание, что канцерогенное воздействие не ограничено одним фактором, а, как правило, представлено сочетанием нескольких факторов.

В течение десяти лет (1999-2008г.) в структуре заболеваемости злокачественными опухолями населения Югры рак лёгкого занимал первое место. С 2009 г. опухоли трахеи, бронхов, лёгкого сместились на второе место, уступив раку молочной железы. В 2015 году ЗНО трахеи, бронхов, лёгкого вновь стали самой распространённой опухолью в Югре: ЗНО трахеи, бронхов, лёгкого – 12,2% (РФ – 10,2%). В динамике стандартизованный показатель заболеваемости раком лёгкого в Югре за 1999 – 2015 г.г. увеличился с 23,50 до 38,09 на 100 тыс. населения. При этом в Российской Федерации стандартизованный показатель снизился с 29,46 до 24,15 на 100 тыс. населения. Общий прирост стандартизованного показателя заболеваемости за этот период в структуре обоих полов Югры составил + 31,4%, при ежегодном темпе прироста + 2,0% (Мордовский А.А. и др., 2015). Общее снижение стандартизованного показателя заболеваемости в России составило – 21,1%. В РФ ежегодный темп снижения стандартизованного показателя заболеваемости составил – 1,3% (Мордовский А.А. и др., 2021). Высокие показатели заболеваемости раком лёгкого в Югре подтолкнули нас к изучению проблемы своевременной диагностики и тактики хирургического лечения больных раком лёгкого.

Таким образом, рак лёгкого остаётся одной из самых краеугольных проблем современной онкологии. Несмотря на высокий уровень заболеваемости и смертности в России, нет скрининговых программ для ранней диагностики рака лёгкого. Особенно в экологически неблагоприятных регионах.

До сих пор нет единого мнения об объёме хирургических вмешательств на паренхиме лёгкого и, особенно, об объёме вмешательства на регионарном лимфатическом коллекторе.

Не предложены научно обоснованные решения в пользу выполнения органосохраняющих комбинированных реконструктивно-пластических операций,

которые не ухудшат радикализм операции и позволят добиться лучших или сопоставимых результатов лечения по сравнению с органоуносящими операциями у больных НМРЛ. Каждый хирург по совокупности субъективных клинических критериев, определяемых им самим, решает вопрос о бронхопластических операциях.

Несмотря на наличие множества методик закрытия культи бронха, до сих пор не решена проблема несостоятельности швов бронха. Нет обоснованной тактики лечения больных с несостоятельностью швов бронха и формирующимся бронхоплевральным свищём.

До сих пор не определено место хирургического компонента в лечении мелкоклеточного рака лёгкого.

Результаты хирургического лечения НМРЛ даже в ранних стадиях не даёт уверенности в благоприятном исходе, что требует поиска новых прогностических факторов или их комбинации для определения индивидуального подхода в лечении больных. Поэтому у больных раком лёгкого, подвергшихся хирургическому лечению, до сих пор сохраняется высокая смертность и встречается большое количество осложнений.

ГЛАВА 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

2.1. Общая характеристика больных

С 2002 по 2015 годы в Югре впервые зарегистрировано 5449 больных со злокачественными новообразованиями лёгких. Распространенность опухолей по стадиям TNM у всех больных была определена, либо пересмотрена на основании сведений медицинских карт, по классификации международного противоракового союза (The Union for International Cancer Control – UICC) 7 издания (Postmus P.E. et al., 2007; Travis W.D. et al., 2008).

Распределение по стадиям представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Выявляемость злокачественных новообразований лёгкого по стадиям

| Стадия | Количество | % |
|----------------|-------------|-------------|
| I | 779 | 14,3+0,6% |
| II | 1139 | 20,9+0,7% |
| III | 1434 | 26,3+0,7% |
| IV | 1978 | 36,3+0,8% |
| не установлена | 119 | 2,2+0,2% |
| ВСЕГО: | 5449 | 100% |

Как видно из таблицы в ранних (I – II) стадиях выявлена только треть больных (1918 пациентов – 35,2%). Крайне высок уровень выявления пациентов в IV стадии заболевания, что указывает на низкую санитарную просвещённость населения, слабую онкологическую настороженность врачей первичного звена, неэффективность флюорографии как скринингового метода.

Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 2. Возрастные группы указаны по классификации экспертов ВОЗ (1982г.). В молодом возрасте рак лёгкого был выявлен только в 4,6% случаев. Основную часть составили больные среднего и пожилого возрастов – 2363 (43,4%) и 2253 (41,3%) соответственно.

Таблица 2 – Распределение больных с раком лёгкого по полу и возрасту

| Пол | Возраст больных | | | | Всего |
|---------------------------|-----------------|-----------------|-----------------|----------------|-----------------|
| | 20-44 лет | 45-59 лет | 60-74 лет | 75 и более | |
| Мужской | 191 (4,2%) | 2070 (45,5%) | 1902 (41,8%) | 387 (8,5%) | 4550 (83,5%) |
| Женский | 60 (6,7%) | 293 (32,6%) | 351 (39,0%) | 195 (21,7%) | 899 (16,5%) |
| Статистическая значимость | p<0,05 | p<0,001 | p>0,05 | p<0,0001 | p<0,0001 |
| Всего (%) | 251 (4,6%) | 2363 (43,4%) | 2253 (41,3%) | 582 (10,7%) | 5449 |

Среди пациентов преобладали мужчины (соотношение к женщинам составило 5,1 : 1) ($p < 0,0001$). Во всех возрастных группах пациенты мужского пола преобладали над пациентами женского пола. В молодом возрасте мужчины в 3,2 раза чаще болели женщин. Наибольшая разница между мужчинами и женщинами была в среднем возрасте – 7,1 : 1. В пожилом возрасте преобладание мужчин было также значительным – 5,4 : 1. Однако старше 75 лет данное различие резко уменьшилось и составило 2,0 : 1, что обусловлено резким снижением мужской популяции Югры в данной возрастной категории.

Средний возраст больных составил $59,2 \pm 10,3$ года. Средний возраст среди пациентов женского пола был выше, чем среди мужчин (63,0 и 60,4 года соответственно).

Морфологическая верификация была у 4310 пациентов (79,1%). Данный показатель значительно превосходит общероссийский (за 2011 год – 64,2%, за 2016г год – 76,2%) (Чиссов В.И. и др., 2012; Каприн А.Д. и др., 2018). У 1389 больных (21,9%) диагноз был выставлен на основании клинко-рентгенологических данных. Распределение выявленных ЗНО лёгких по гистологической структуре представлено в таблице 3. Среди всех гистологически верифицированных опухолей, преобладал немелкоклеточный рак – 89,2%. Плоскоклеточный рак был самой частой гистологической формой – $56,2 \pm 0,7\%$. Аденокарцинома выявлена у каждого четвертого больного ($26,6 \pm 0,6\%$).

Таблица 3 – Гистологическая структура опухолей

| Структура опухолей | Число наблюдений | % |
|---------------------|------------------|----------|
| Плоскоклеточный рак | 2422 | 56,2±0,7 |
| Аденокарцинома | 1146 | 26,6±0,6 |
| Мелкоклеточный | 467 | 10,8±0,4 |
| Крупноклеточный рак | 138 | 3,2±0,2 |
| Аденосквамозный | 125 | 2,9±0,2 |
| Рак иной структуры | 12 | 0,3±0,1 |
| всего | 4310 | 100 |

Крупноклеточный рак диагностирован у 138 пациентов (3,2±0,2%). Аденосквамозный рак диагностирован в 2,9±0,2%. Мелкоклеточный рак диагностирован в 10,8±0,4% случаев.

На протяжении всего периода исследования плоскоклеточный рак являлся преобладающей формой ЗНО, и доля его практически осталась неизменной 55,2% - 56,3%. Снижение доли плоскоклеточного рака ниже половины всех случаев было только в 2007г. – 49,3%. В тоже время отмечено увеличение доли аденокарциномы до 34,8%. Однако, единичные изменения в 2007г не отражают общемировых трендов роста аденокарциномы. В последующие годы аденокарцинома вновь составила четверть от всех случаев ЗНО лёгких – 26,1%. Доля мелкоклеточного рака лёгкого на протяжении всего наблюдаемого периода осталась практически неизменной – 10,9%. Наибольший рост доли МРЛ наблюдался в 2011г. – 14,6%. Однако данная форма рака в Югре встречается реже, чем в целом в мире. Такие формы рака, как крупноклеточный и аденосквамозный, практически оставались на одном уровне, периодически изменяясь, – в пределах 1,2 – 4,7%. В целом, динамика частоты основных гистологических форм злокачественных новообразований лёгкого в Югре отличается от общемировых трендов – преобладания аденокарциномы.

Клинический материал для исследования результатов хирургического лечения составил 781 больной раком лёгкого, которым были выполнены радикальные

операции в онкологических лечебных учреждениях Югры. Все больные проходили лечение в БУ «Сургутская окружная клиническая больница» г. Сургута, БУ «Окружная клиническая больница» г. Ханты-Мансийска, БУ «Нижевартовский онкологический диспансер» г. Нижневартовска в период с 1.01.2002 по 31.12.2015г., и наблюдались по 1.01.2021г.

Все пациенты с НМРЛ были разделены на две группы: ретроспективную (контрольную) и проспективную (основную). Контрольную (ретроспективную) группу составили больные с раком лёгкого, которым оперативное лечение было проведено в период 1.01.2002 по 31.12.2008г. Критерии включения в ретроспективную группу: больные раком лёгкого, которым было выполнено радикальное хирургическое лечение в объёме лобэктомии, билобэктомии и пневмонэктомии с различными вариантами медиастинальной лимфодиссекции. Больные с сегментэктомией не включались в исследование, так как данный объём операции не всеми хирургами признаётся как радикальный.

Основная (проспективная) группа была набрана из пациентов, которые получили хирургическое лечение с 1.01.2009 по 31.12.2015г. Критерии включения в проспективную группу: больные раком лёгкого, которым было выполнено радикальное хирургическое лечение в объёме лобэктомии, билобэктомии и пневмонэктомии с систематической медиастинальной лимфодиссекцией.

Специального отбора больных для выполнения исследования не проводилось.

Распределение больных по полу и возрасту согласно классификации ВОЗ (1982г.) представлено в таблице 4. Среди пациентов преобладали представители мужского пола 662 (84,8%) над женским полом – 119 (15,2%), соотношение 5,6 : 1. Превалирование лиц мужского пола соответствует общероссийским и мировым показателям заболеваемости. Пациенты как мужского, так и женского пола чаще всего оперировались в активном трудоспособном возрасте (молодом и среднем) до 60 лет, что составило 74 (9,5%) и 490 (62,7%) пациента соответственно.

Самому молодому пациенту было 22 года. Самому старому – 79 лет. Средний возраст соответствовал $55,0 \pm 8,2$ годам (Аксарин А.А. и др., 2017).

Таблица 4 – Распределение больных с раком лёгкого по полу и возрасту

| Пол | Возраст больных | | | | Всего |
|-----------|-----------------|-------------|-------------|------------|-------------|
| | до 44 лет | 45-59 лет | 60-74 лет | 75 и более | |
| Мужской | 52 (7,9%) | 425 (64,2%) | 182 (27,5%) | 3 (0,4%) | 662 (84,8%) |
| Женский | 22 (18,5%) | 65 (54,6%) | 31 (26,1%) | 1 (0,8%) | 119 (15,2%) |
| Всего (%) | 74 (9,5%) | 490 (62,7%) | 213 (27,3%) | 4 (0,5%) | 781 |

Средний возраст среди пациентов мужского пола был $55,2 \pm 7,9$ лет, а женского пола – $53,9 \pm 9,8$ года.

Оценку распространённости заболевания проводили по критериям TNM. Нами использовалось седьмое издание международной классификации злокачественных опухолей по системе TNM (Каприн А.Д., Трахтенберг А.Х., 2014).

Распространённость (стадии) процесса в возрастных группах среди оперированных больных представлена в таблице 5.

Таблица 5 – Распространённость (стадии) процесса в возрастных группах среди оперированных больных

| Стадии | Число наблюдений | Из них в возрастных группах: | | | |
|-------------|------------------|------------------------------|-------------|-------------|------------|
| | | до 44 лет | 45-59 лет | 60-74 лет | 75 и более |
| Стадия I A | 163 (20,9%) | 20 (27,0%) | 99 (20,2%) | 44 (20,7%) | - |
| Стадия I B | 255 (32,7%) | 19 (25,7%) | 163 (33,3%) | 72 (33,8%) | 1 (25,0%) |
| Стадия II A | 30 (3,8%) | 1 (1,4%) | 20 (4,1%) | 9 (4,2%) | - |
| Стадия II B | 118 (15,1%) | 9 (12,2%) | 74 (15,1%) | 34 (16,0%) | 1 (25,0%) |
| Стадия IIIA | 173 (22,2%) | 20 (27,0%) | 107 (21,8%) | 44 (20,7%) | 2 (50,0%) |
| Стадия IIIB | 42 (5,4%) | 5 (6,8%) | 27 (5,5%) | 10 (4,7%) | - |
| ВСЕГО: | 781 | 74 (9,5%) | 490 (62,7%) | 213 (27,3%) | 4 (0,5%) |

Среди оперированных пациентов были представлены все стадии заболевания (с IA по IIIB). И соответственно, в каждой стадии были больные всех возрастных групп. Т.е. в исследовании был проанализирован весь спектр больных раком лёгкого по стадиям и возрастам. Статистически значимых отличий в зависимости от распространённости процесса и возраста пациентов не наблюдалось.

По локализации процесса чаще встречались опухоли правого лёгкого, чем левого (56,9% и 43,1% соответственно) ($p < 0,01$), что полностью отражает статистический анализ встречаемости данной локализации по данным международной организации ВОЗ (таблица 6).

Таблица 6 – Локализация опухолевого процесса

| Локализация | Число наблюдений |
|---------------|------------------|
| Правое лёгкое | 444 (56,9±3,3%) |
| Левое лёгкое | 337 (43,1±3,3%) |
| Всего | 781 (100,0%) |

В соответствии с клинко-анатомической классификацией рак лёгкого относился к центральной форме (локализующийся в главных, долеых, сегментарных бронхах) и периферической – возникающий из субсегментарных или бронхов меньшего порядка, паренхиме лёгкого. Частота встречаемости центральной и периферической клинко-анатомической формы среди оперированных больных приведена в таблице 7.

Таблица 7 – Характеристика больных с учётом клинко-анатомической формы

| Клинко-анатомическая форма | Число наблюдений | % |
|----------------------------|------------------|-----------|
| Центральная | 340 | 43,5±3,3% |
| Периферическая | 441 | 56,5±3,3% |
| Итого | 781 | 100% |

Среди оперированных пациентов в 56,5% случаев встречался периферический рак, в 43,5% – центральный. Объясняется это улучшением выявления ранних стадий периферического рака при использовании компьютерной томографии и активной хирургической тактикой по отношению к неverified периферическим округлым образованиям лёгких, принятой в ХМАО – Югре.

При детальном анализе среди мужчин обе формы встретились с одинаковой частотой: 48,5% – центральная и 51,5% – периферическая. У женщин преобладала периферическая форма – 84,0% ($p < 0,01$).

Локализация опухолевого процесса в зависимости от стороны поражения приведена в таблице 8 (рисунок 1).

Таблица 8 - Локализация опухолевого процесса в зависимости от стороны поражения

| Локализация | В правом лёгком | В левом лёгком | Всего |
|------------------|-----------------|----------------|--------------|
| Верхняя доля | 230 (51,8%) | 200 (59,3%) | 430 (55,1%) |
| Средняя доля | 40 (9,0%) | - | 40 (5,1%) |
| Нижняя доля | 143 (32,2%) | 108 (32,0%) | 251 (32,1%) |
| Главный бронх | 31 (7,0%) | 29 (8,6%) | 60 (7,7%) |
| Всего наблюдений | 444 (56,9%) | 337 (43,1%) | 781 (100,0%) |

Преимущественно опухоли локализовывались в верхних долях (55,1%). На втором месте по частоте поражения были нижние доли (32,1%). Далее в правом лёгком поражались средняя доля и главный бронх (9,0%, 7,0%). В левом лёгком третья по частоте локализация – главный бронх (7,7%).

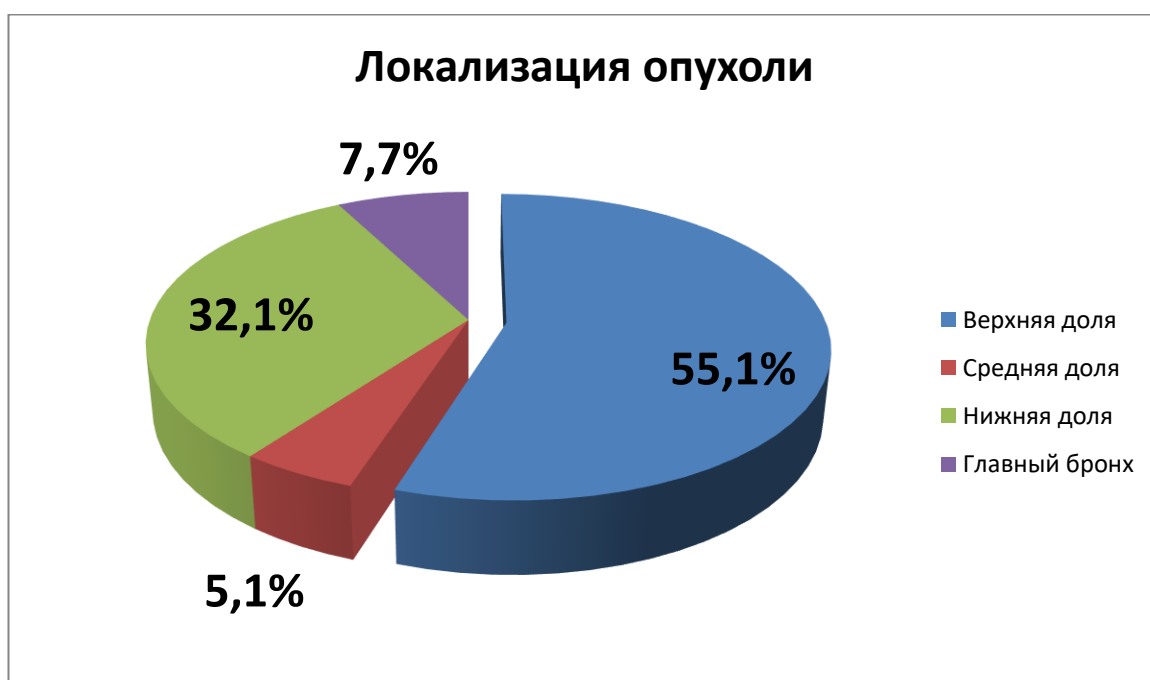


Рисунок 1 – Локализация опухоли

Таблица 9 – Характеристика больных в зависимости от стадии заболевания

| Стадия | Правое лёгкое | | Левое лёгкое | | мужской | | женский | |
|-------------|---------------|------|--------------|------|---------|------|---------|------|
| | Частота | % | Частота | % | Частота | % | Частота | % |
| Стадия I А | 108 | 24,3 | 55 | 16,3 | 122 | 18,4 | 41 | 34,5 |
| Стадия I В | 135 | 30,4 | 120 | 35,6 | 214 | 32,3 | 41 | 34,5 |
| Стадия II А | 20 | 4,5 | 10 | 3,0 | 22 | 3,3 | 8 | 6,7 |
| Стадия II В | 60 | 13,5 | 58 | 17,2 | 111 | 16,8 | 7 | 5,9 |
| Стадия IIIА | 98 | 22,1 | 75 | 22,3 | 151 | 22,8 | 22 | 18,5 |
| Стадия IIIВ | 23 | 5,2 | 19 | 5,6 | 42 | 6,3 | - | - |
| Итого | 444 | | 337 | | 662 | | 119 | |

Характеристика больных в зависимости от стадии заболевания приведена в таблице 9. Не выявлено статистически значимых отличий в зависимости от стороны поражения и стадии заболевания (при I стадии – 54,7% и 51,9%, при II стадии – 18,0% и 20,2%, при III стадии – 27,3% и 27,9% правое и левое лёгкое соответственно).

Анализируя распределение пациентов по полу и стадии заболевания, можно заметить, что частота встречаемости IA стадии у женщин была статистически значимо чаще, чем у мужчин (34,5% против 18,4%). В тоже время относительно поздних стадий картина выглядела наоборот: у мужчин чаще встречался распространённый процесс заболевания – III стадия в 29,1% случаев, в то время как у женщин всего 18,5% ($p < 0,001$).

Всем пациентам проводили предоперационную оценку возможностей функциональной адаптации. В предоперационном периоде проводили оценку сердечно-сосудистой системы (электрокардиографию, а при необходимости эхокардиографию, холтеровское мониторирование, суточное мониторирование артериального давления), дыхательной системы (спирография, рентгенологическое

исследование лёгких, компьютерная томография, фибробронхоскопия), других органов и систем в зависимости от сопутствующей патологии.

Из сопутствующих заболеваний чаще всего встречались сердечно-сосудистые (у 554 – 70,9%): гипертоническая болезнь, ишемическая болезнь сердца, кардиосклероз и кардиомиопатия различного генеза, нарушения ритма сердца, генерализованный атеросклероз. На втором месте по частоте были заболевания дыхательной системы (504 – 64,5%): хроническая обструктивная болезнь лёгких, хронический бронхит, туберкулёз, бронхиальная астма. При этом различная степень дыхательной недостаточности наблюдалась у 479 (55,0%).

Заболевания желудочно-кишечного тракта выявлены у 137 пациентов (17,5%): язвенная болезнь желудка и двенадцатиперстной кишки, хронический гепатит различной этиологии. Патология со стороны мочевыводящей системы выявлена у 96 (12,3%) пациентов. Заболевания центральной нервной системы (последствия инсультов, энцефалопатия, атеросклероз сосудов головного мозга) встречались у 67 (8,6%). Чаще сопутствующая патология встречалась у больных старше 60 лет.

Гистологическая структура опухолей представлена в таблице 10. Морфологические формы опухолей установлены по «Международной классификации онкологических болезней - МКБ-О» (ВОЗ, 2017) (Фритц Э. и др., 2017).

Таблица 10 – Гистологическая структура опухолей

| Структура опухолей | Число наблюдений | Процент |
|---------------------|------------------|---------|
| Плоскоклеточный рак | 416 | 53,3% |
| Аденокарцинома | 256 | 32,8% |
| Аденосквамозный | 31 | 4,0% |
| Крупноклеточный рак | 37 | 4,7% |
| Мелкоклеточный | 41 | 5,2% |
| всего | 781 | 100% |

В структуре опухолей преобладал плоскоклеточный рак (53,3%). Частота аденокарциномы составила 32,8%, крупноклеточного рака 4,7%. Среди крупноклеточного рака чаще встречался крупноклеточный без уточнения подтипа и светлоклеточный рак. Мелкоклеточный рак среди оперированных диагностирован в 5,2% случаев. Аденосквамозный определялся реже всех (4,0%).

Морфологическая структура опухолей в зависимости от клинико-анатомической формы приведена ниже (таблица 11).

Таблица 11 – Гистологическая структура опухолей в зависимости от клинико-анатомической формы

| Структура опухолей | Центральная форма | Периферическая форма |
|---------------------|-------------------|----------------------|
| Плоскоклеточный рак | 269 (79,1%) | 147 (33,3%) |
| Аденокарцинома | 26 (7,6%) | 230 (52,2%) |
| Аденосквамозный | 7 (2,1%) | 24 (5,4%) |
| Крупноклеточный рак | 19 (5,6%) | 18 (4,1%) |
| Мелкоклеточный | 19 (5,6%) | 22 (5,0%) |
| всего | 340 | 441 |

При центральной форме рака преобладал плоскоклеточный рак (79,2% против 34,1% при периферическом раке). При периферической форме рака – преобладала аденокарцинома (52,2% против 7,6% при центральном раке). При периферическом раке в 2,6 раза чаще встречался аденосквамозный рак. Крупноклеточный рак, также как и мелкоклеточный, с одинаковой частотой встречались при центральной и периферической формах опухоли.

Мы сравнили влияние гистологической формы рака лёгкого на отдалённые результаты у радикально прооперированных нами 781 больного. Лучшие результаты получены при аденокарциноме (n – 256): 5-летняя ОВ – 56,2%, 10-летняя ОВ – 43,9%, медиана выживаемости – 93 месяца. При плоскоклеточном раке (n – 416) 5-летняя ОВ была – 52,5%, 10-летняя ОВ – 39,5%, медиана – 65 месяцев.

При крупноклеточном раке ($n = 37$) в первые пять лет ОВ составила 53,8%, медиана – 81 месяц; однако затем результаты ухудшались – 10-летняя ОВ была 29,9%. При МРЛ ($n = 41$) 5-летняя и 10-летняя ОВ составили 47,4% и 37,2% соответственно. Медиана выживаемости была 49 месяцев. Худшие результаты были получены у больных с аденосквамозным раком ($n = 31$): 5-летняя ОВ – 36,9%, 10-летняя ОВ – 33,4%; медиана выживаемости составила 38 месяцев. Однако полученные данные были статистически не значимые ($p=0,841$).

Анализируемые операции, по объёму хирургического вмешательства на лёгочной ткани, распределились следующим образом: 278 (35,6%) пневмонэктомий, 429 (54,9%) лобэктомий и 74 (9,5%) билобэктомий (таблица 12).

Таблица 12 – Объём оперативных вмешательств на лёгком

| Объём операций | Центральная форма | Периферическая форма | Всего | Процент |
|----------------|-------------------|----------------------|-------|---------|
| Лобэктомия | 85 (37,6%) | 344 (78,0%) | 429 | 54,9% |
| Билобэктомия | 29 (8,5%) | 45 (10,2%) | 74 | 9,5% |
| Пневмонэктомия | 226 (66,5%) | 52 (11,8%) | 278 | 35,6% |
| Всего | 340 | 441 | 781 | 100% |

При центральной форме раке преобладали органосохраняющие операции – пневмонэктомии (64,5%). При периферической клинко-анатомической форме чаще выполняли органосохраняющие операции – лобэктомия и билобэктомия (64,4%).

Мы использовали международную классификацию (IASLC) картирования лимфоузлов средостения 2009 года (Watanabe S.I., Asamura H., 2009) Все лимфоузлы классифицированы по 14 группам (рисунок 2).

При этом были выделены надключичная зона (1 группа), лимфоузлы верхнего средостения (2-4), лимфоузлы аортальные (5-6), лимфоузлы нижнего средостения (7-9), лимфоузлы уровня N1: воротные и междолевые (10-11), периферическая зона (12-14) (рисунок 3).

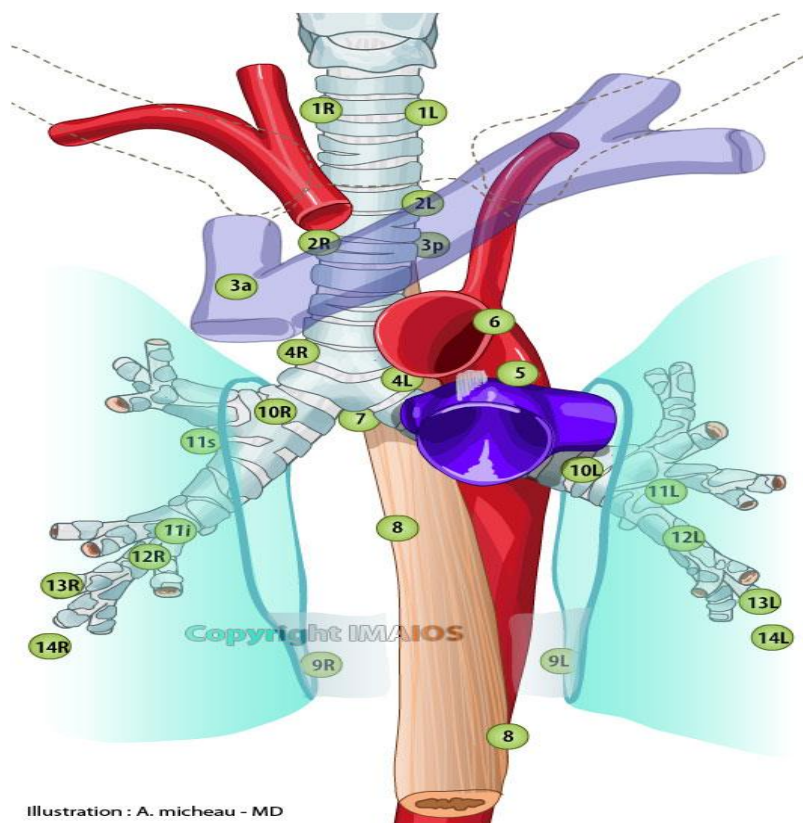


Рисунок 2 – Карта лимфоузлов средостения IASLC

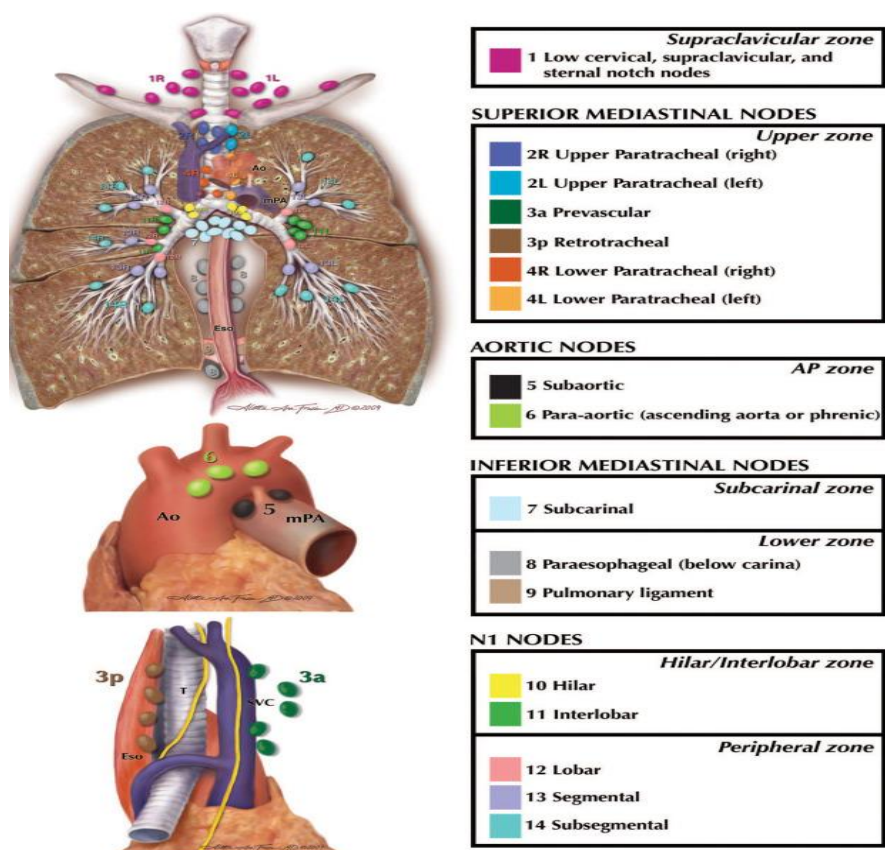


Рисунок 3 – Деление лимфоузлов лёгкого и средостения на зоны (IASLC)

В своей работе мы использовали международную классификацию медиастинальной лимфодиссекции (IASLC) (Goldstraw P., 1997; Graham A.N.J. et al., 1999):

1. Медиастинальная лимфодиссекция не выполнялась (удалялись только поражённые метастазами лимфоузлы).

2. Селективная (выборочная) лимфодиссекция (удалялись только воротные лимфоузлы, сигнальные средостенные лимфоузлы, а также поражённые лимфоузлы).

3. Систематическая лимфодиссекция (№2-9 по классификации Международной ассоциации изучения рака лёгкого – IASLC 2009).

4. Двусторонняя (билатеральная) лимфодиссекция – выполняется систематическая лимфодиссекция ипсилатеральная, а также удаление контралатеральных медиастинальных лимфоузлов.

В нашем исследовании выполнялись первые три варианта лимфодиссекций. Двустороннюю (билатеральную) лимфодиссекцию у исследуемых больных мы не использовали.

Основным методом лечения был хирургический – 467 (59,8%) (таблица 13).

Таблица 13 – Распределение больных по методу лечения

| Вид лечения | Число случаев | % |
|---|---------------|-------|
| Хирургическое | 467 | 59,8% |
| Комбинированное лечение | | |
| Хирургическое лечение с последующей лучевой терапией | 24 | 3,1% |
| Комплексное лечение | | |
| Химиолучевое лечение - хирургическое лечение - адьювантное химиотерапевтическое лечение | 4 | 0,5% |
| Хирургическое с адьювантным химиотерапевтическим лечением | 204 | 26,1% |
| Химиотерапевтическое лечение с последующим хирургическим лечением | 5 | 0,6% |
| Хирургическое с последующим химиолучевым лечением | 71 | 9,1% |

Продолжение Таблицы 13

| | | |
|--|-----|------|
| Неoadьювантное химиотерапевтическое лечение с хирургическим лечением и адьювантным химиотерапевтическим лечением | 6 | 0,8% |
| Всего | 781 | 100% |

В 24 случаях проведено комбинированное лечение (3,1%). Комплексное лечение было проведено 290 пациентам (37,1%). Распределение методов лечения в зависимости от стадии будет приведено в последующих главах.

Все пациенты были прослежены в течение пяти лет и более, проанализированы данные о рецидивах и метастатических поражениях, исследовано послеоперационное лечение и причины летальных исходов. Данные обо всех пациентах получены по 1.01.2021г. Из общего числа больных из-под наблюдения выбыло 4,9% (38) в связи с изменением места жительства в течение срока наблюдения.

2.2. Общая характеристика методов исследования

Всем больным проводилось комплексное обследование в предоперационном периоде, на основании чего устанавливалась стадия заболевания сTNM, и определялись показания к оперативному лечению. При проведении оперативного вмешательства производились гистологические и (или) цитологические исследования края резекции бронха, всех удалённых лимфоузлов и удаляемой части лёгкого. В послеоперационном периоде и в ходе диспансерного наблюдения за больными осуществлялись контрольные комплексные исследования, направленные на своевременное выявление рецидива или прогрессирования заболевания. Контрольные исследования включали: рентгенография органов грудной клетки, компьютерная томография органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза, ультразвуковое исследование периферических лимфоузлов, фибробронхоскопия, клинические и биохимические исследования крови и мочи (Аксарин А.А., 2016).

Сведения о больных систематизированы в специально созданной базе данных в программе Microsoft Excel. База данных включала 65 признаков с градацией от 2 до 20. Полученные данные подвергались статистической обработке. При этом определяли среднюю арифметическую (M), стандартного отклонения. Статистически значимое различие показателей устанавливалась при $p < 0,05$, где p – уровень статистической значимости. Значимость различий устанавливали по таблице Стьюдента. Анализ прогностической значимости факторов проведен с применением регрессионного анализа пропорциональных рисков Кокса (Cox proportional hazards regression analysis) (Ланг Т.А., Сесик М., 2011).

Статистическая обработка данных и анализ результатов исследования выполнена в программе IBM SPSS Statistics 20.

Основным критерием, характеризующим результаты лечения, считалась 5-летняя и 10-летняя безрецидивная и общая выживаемость. Время жизни больного, т.е. общая выживаемость, определялось от даты операции до дня окончания срока

исследования (1.01.2021), до летального исхода, либо до потери связи с больным. Безрецидивная выживаемость рассчитывалась от начала лечения до выявления признаков рецидива или прогрессирования процесса. При оценке продолжительности жизни выбывшими («цензурированными») считались больные, связь с которыми была потеряна, а также пациенты, наблюдавшиеся на день окончания срока исследования, но ещё не дожившие до контрольного пятилетнего или десятилетнего рубежа.

Показатели выживаемости рассчитывались по методу Каплана–Мейера (Kaplan–Meier method) с учётом фактических сроков жизни пациентов и у «цензурированных» больных по таблицам дожития (Kaplan E.L., Meier P., 1958; Ланг Т.А., Сесик М., 2011).

Статистическая значимость различий выживаемости определялась по лог-ранговому критерию (log rank, Mantel-Cox), а также непараметрический критерий (χ^2) (метод Пирсона) (Гублер Е.В. и др., 1973). Для контроля использовались также критерии Breslow (Generalized Wilcoxon) и Tarone-Ware.

Для выделения наиболее важных критериев, оказывающих влияние на отдалённые результаты лечения, был проведён многофакторный анализ. Статистический анализ данных состоял в построении решающих правил (по методу Байеса, использующих различные наборы признаков. Вычислялись коэффициенты информативности Вапника-Червоненкиса (Вапник В.Н., Червоненкис А.Я., 1974). Тесты χ^2 и точный критерий Фишера использовались для проверки достоверности различий значений признаков в группах (Гублер Е.В. и др., 1973; Лакин Г.Ф., 1990). Доверительный интервал определялся по методу Бонферони (Урбах В.Ю., 1975; Cox D. et al., 1996; Hommel G., 1988).

2.3. Методика морфологического исследования удалённого препарата

Для проведения полноценного морфологического исследования необходимо проводить тщательную маркировку удалённого препарата. Для этого важна совместная работа патологоанатома и оперирующего хирурга. Патологоанатому бывает сложно в фиксированном препарате дифференцировать расположенные рядом анатомические структуры, особенно группы лимфоузлов. В этом случае возрастает роль оперирующего хирурга. Нами был разработан специальный протокол гистологического исследования удалённого препарата. Маркировка лимфоузлов по группам проводилась хирургом интраоперационно, после удаления макропрепарата. Из препарата иссекались лимфоузлы по группам, проводился их подсчёт, и каждая группа помещалась в отдельные контейнеры с формалином.

Нами был разработан протокол направления на гистологическое исследование, который позволял чётко контролировать объём лимфодиссекции, точно дифференцировать группы лимфоузлов, правильно стадировать заболевание и в последующем выбрать верную тактику лечения пациента.

При получении маркированного операционного материала с направлением, патологоанатом производил исследование первичной опухоли, всех лимфоузлов каждой группы, определял гистологическую структуру опухоли, иммуногистохимическое исследование, лечебный патоморфоз (в случае неoadьювантного лечения). Затем вносил все данные в разработанное направление. Получение патогистологических данных таким способом давало полную картину распространения первичной опухоли, поражения лимфоузлов, облегчало статистическую обработку результатов.

Данный протокол может быть рекомендован для широкого использования.

БУ «Сургутская окружная клиническая больница»
НАПРАВЛЕНИЕ НА ГИСТОЛОГИЧЕСКОЕ ИССЛЕДОВАНИЕ

Онкологическое отделение № истории болезни _____ биопсия
 первичная повторная _____

Ф.И.О. _____

Возраст _____ Пол (муж, жен).

Диагноз: Рак лёгкого

Локализация опухоли: Справа Слева

1. Верхняя доля
2. Средняя доля
3. Нижняя доля
4. Главный бронх

Дата операции _____

Операция: - лобэктомия _____

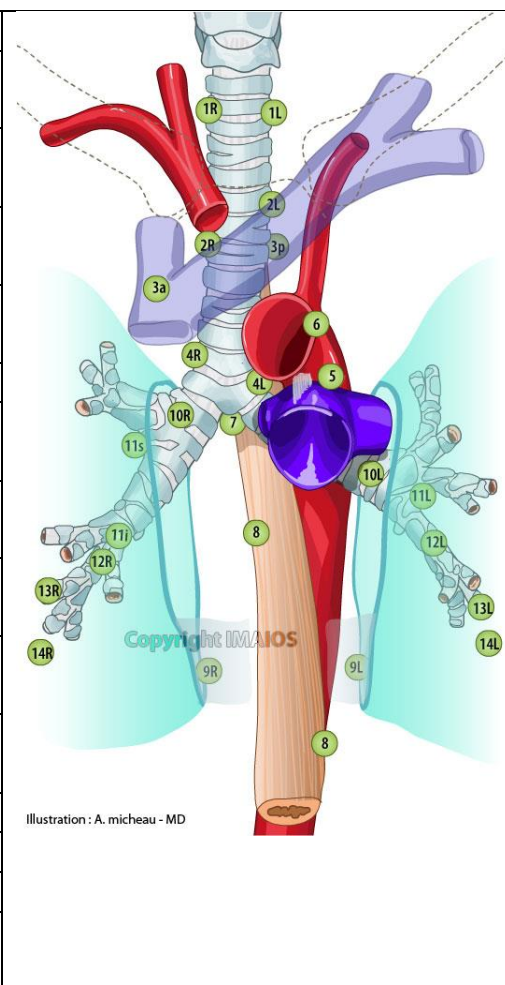
- билобэктомия _____

- пневмонэктомия _____

Дополнительно резецированные органы: _____

Удалённые группы лимфоузлов:

| Группа лимфоузлов | Удалено | Выявлено | Поражено |
|------------------------------|---------|----------|----------|
| №2 Вышние паратрахеальные | | | |
| №3a Преваскулярные | | | |
| №3p Ретротрахеальные | | | |
| №4 Нижние паратрахеальные | | | |
| №5 Субаортальные | | | |
| №6 Парааортальные | | | |
| №7 Субкаринальные | | | |
| №8 Параэзофагеальные | | | |
| №9 Лимфоузлы лёгочной связки | | | |
| №10 Лимфоузлы ворот лёгкого | | | |
| №11 Междольевые | | | |
| №12 Долевые | | | |
| №13 Сегментарные | | | |
| №14 Субсегментарные | | | |



Дата _____

Врач _____

Макроскопическое описание

Размеры опухоли _____ см

Расстояние от линии резекции: бронха _____ см

Форма роста опухоли _____

Дополнения _____

Микроскопическое описание

Гистологический тип опухоли

- ✓ Плоскоклеточный рак
- ✓ Аденокарцинома

- ✓ Крупноклеточный рак
 - Светлоклеточный
 - Лимфоэпителиоподобный
- ✓ Аденосквамозный
- ✓ Мелкоклеточный
- ✓ Нейроэндокринный крупноклеточный
 - Карциноидные опухоли
 - Типичный
 - Атипичный
- ✓ Другие _____

Степень дифференцировки (G): высоко-, умеренно-, низко- _____

Распространённость первичной опухоли (pT):

pT₁pT₂pT₃pT₄

Инвазия лимфатических сосудов ДА ___ НЕТ

Инвазия кровеносных сосудов ДА ___ НЕТ

Наличие опухолевых клеток по линии разреза: Бронх _____

Сосуды _____

ИГХ _____

СТАДИЯ pT pN pM (Ia Ib IIa IIb IIIa IIIb IV)

Врач патологоанатом _____ Дата _____

ГЛАВА 3. АЛГОРИТМЫ ДИАГНОСТИКИ РАКА ЛЁГКОГО В ХМАО-ЮГРЕ

3.1. Объём диагностических исследований при выявлении опухолей лёгкого

Всем пациентам выполнялся комплекс диагностических мероприятий, направленных как на оценку распространения опухолевого процесса, так и на оценку функционального состояния жизненно – важных органов и систем.

Клиническое обследование включало:

- Общий анализ крови;
- Общий анализ мочи;
- Биохимический анализ крови;
- Коагулограмма.

Специальные методы исследования, направленные на диагностику опухолевого процесса:

- Анализ мокроты на атипичные клетки;
- Обзорная (прямая) и боковая рентгенография органов грудной клетки;
- Фибробронхоскопия с биопсией;
- Фиброэзофагогастроскопия (при центральном раке);
- Компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием;
- Ультразвуковое исследование органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза;
- Ультразвуковое исследование периферических лимфоузлов;
- Пункционная или эксцизионная биопсия шейных лимфоузлов;
- КТ или МРТ головного мозга (при подозрении на метастатическое поражение или мелкоклеточном раке лёгкого).
- Трансторакальная биопсия;
- Диагностическая торакоскопия.

Методы исследования, направленные на оценку функционального состояния сердечнососудистой и дыхательной систем:

- Спирография;
- Электрокардиография;
- ЭХО кардиография;
- Холтеровское мониторирование.

Клиническое исследование было направлено на выявление симптомов, характерных для патологии дыхательной системы, сердечнососудистой системы, определения состояния шейных лимфоузлов, диагностику отдалённых метастазов, а также наличие сопутствующей патологии.

3.1.1. Исследование мокроты на атипичные клетки

Исследование мокроты – один из первых не инвазивных методов обследования больных с бронхолёгочной патологией. Мы исследовали мокроту у всех пациентов, у которых был кашель с мокротой – 498 больных (таблица 14).

Таблица 14 – Исследование мокроты

| Исследование | Диагностирован рак | Атипичные клетки не обнаружены | Всего |
|--------------|--------------------|--------------------------------|-------|
| Выполнено | 7 | 492 | 498 |
| Не выполнено | | | 283 |

Исследование мокроты выполнено у 498 больных (63,8%). Из всех обследованных, только у 7 (5,0%) в мокроте удалось обнаружить опухолевые клетки. При этом только у одного была центральная клиничко-анатомическая форма рака, у остальных – периферическая. У пятерых был плоскоклеточный рак, у одного – аденокарцинома и ещё у одного – крупноклеточный рак. Таким образом, исследование мокроты оказалось крайне неинформативным методом обследования. Результаты исследования мокроты зависят от способа сбора мокроты, кратности исследования, квалификации врача-цитолога. Несмотря на

низкую результативность цитологического исследования мокроты, полученную нами, полностью отказываться от данного исследования не целесообразно, так как кроме атипичных клеток можно обнаружить признаки воспаления и выполнить бактериальный посев с определением антибиотикочувствительности, при выявлении микрофлоры. Это очень важно для санации трахеобронхиального дерева в предоперационном периоде или перед началом специализированного противоопухолевого лекарственного и лучевого лечения.

3.1.2. Трансторакальная биопсия

Трансторакальная биопсия опухоли лёгкого выполнена у 23 пациентов (2,9%). Трансторакальная биопсия выполнялась под местной анестезией под рентгеноскопией специальной гарпунной иглой. У 22 пациентов была периферическая форма рака, опухоль располагалась в плащевидной зоне. В четырнадцати случаях опухоль была в правом лёгком (5 – верхняя доля, 9 – нижняя доля). У восьми пациентов опухоль была в левом лёгком (2 – верхняя доля, 6 – нижняя доля). У шести пациентов трансторакальная трепанбиопсия оказалась неинформативной. В шестнадцати случаях в результате трансторакальной биопсии был верифицирован рак: у восьми – плоскоклеточный рак, у семи – аденокарцинома и одного – аденосквамозный рак. У двух пациентов с поражением средостенных лимфоузлов (IIIА стадия), после получения морфологического подтверждения рака, была проведена неоадьювантная полихимиотерапия.

У одного пациента с локализацией в субсегментарном бронхе шестого сегмента нижней доли левого лёгкого также была выполнена трансторакальная биопсия. При патогистологическом исследовании выявлен плоскоклеточный рак, стадия T₄N₁M₀ IIIВ. Проведена неоадьювантная полихимиотерапия. После частичного регресса опухоли, выполнено хирургическое лечение.

Чувствительность трансторакальной биопсии составила 73,9% (17 из 23).

У двух пациентов после трансторакальной трепанбиопсии развился пневмоторакс, потребовавший дренирования плевральной полости. У одного

пациента развилось кровохарканье, купированное посредством консервативной, гемостатической терапии.

В целом трансторакальная биопсия является относительно безопасной методикой, которая может выполняться пациентам с периферическими образованиями в лёгких, расположенными в плащевидной зоне с целью дифференциальной диагностики. Лучше данную диагностическую методику проводить под КТ-навигацией. Однако мы считаем, что данная методика показана не всем пациентам с периферическими опухолями лёгких (установленными на основании специфических КТ-признаках), а в основном тем, которым морфологическая верификация необходима для оптимального выбора схемы неоадьюваной химиотерапии.

3.1.3. Фибробронхоскопия

Эндоскопическое исследование бронхиального дерева является одним из основных, наравне с рентгенологическим, методов диагностики патологических состояний дыхательной системы. Существует ригидная и фибробронхоскопия (ФБС). Первая требует проведения эндотрахеального наркоза. ФБС выполняется под местной анестезией. В нашем исследовании у всех 340 больных с центральной клинико-анатомической формой рака была выполнена фибробронхоскопия (таблица 15). У 329 пациентов с центральным раком при бронхоскопии выявлена опухоль. Основным прямым признаком рака являлась триада Икеды: патологическое изменение слизистой бронха, инфильтрация с расширенными сосудами и размытый рисунок хряща. Также диагностировалась опухолевая ткань в виде папилломатозных разрастаний, инфильтрация слизистой, сужение бронхов с ригидностью стенок. У всех пациентов при бронхоскопии выполнена биопсия опухоли. У 309 пациентов (93,9%) получено морфологическое подтверждение злокачественной опухоли.

Таблица 15 – Фибробронхоскопия

| Результаты исследования | Центральный рак | Периферический рак | Всего |
|----------------------------------|-----------------|--------------------|-------|
| Патологии выявлено | 11 | 414 | 425 |
| Гистологическая верификация рака | 297 | - | 297 |
| Цитологическая верификация рака | 12 | 5 | 17 |
| Не верифицировано | 20 | 42 | 32 |
| Не выполнялась | - | 10 | 10 |
| Всего | 340 | 441 | 781 |

Из них у 297 получено гистологическое подтверждение и у 12 цитологическое подтверждение рака. У 20 пациентов не получено морфологическое подтверждение. Семнадцати из них выполнен однократный забор материала из опухоли бронха в период 2002-2004г. В последующие годы всем пациентам выполняли до 3 повторных биопсий для получения морфологической верификации. Однако даже в результате неоднократных ФБС с биопсией у трёх пациентов не удалось получить морфологическую верификацию опухоли из-за некротических изменений в ней.

У одиннадцати пациентов с центральным раком при ФБС опухоль не была выявлена. У пятерых пациентов опухоль располагалась в правом лёгком: у трёх в верхней доле и у двух в нижней доле (во всех случаях – субсегментарные бронхи). У шести больных был рак левого лёгкого: по три случая в верхней и нижней доле (у пяти субсегментарные бронхи, у одного – сегментарный бронх). У всех пациентов рост опухоли был перибронхиальным, и при исследовании макропрепаратов после операции в просвете бронхов опухолевой ткани не было. Таким образом, чувствительность ФБС при центральном раке составила 96,7%.

Из 441 больного с периферической клинико-анатомической формой рака ФБС была выполнена у 431 (97,7%). У десяти пациентов с небольшими периферическими опухолями в период 2002-2004 г.г. ФБС не была выполнена. В последующие годы у всех пациентов вне зависимости от локализации опухоли, в

обязательном порядке проводилось бронхологическое исследование. У семнадцати пациентов на основании косвенных признаков была заподозрена опухоль. У пяти пациентов (1,2%) выявлено пролабирование опухоли в субсегментарный бронх и при цитологическом исследовании был верифицирован рак. У сорока двух больных при наличии косвенных признаков, при цитологическом исследовании данных за злокачественную опухоль не получено.

Частота встречаемости прямых и косвенных эндоскопических признаков опухоли приведена в таблице 16.

Таблица 16 – Частота эндоскопических признаков опухоли в зависимости от клинико-анатомической формы рака

| Клинико-анатомическая форма рака | Эндоскопические признаки опухоли | | |
|----------------------------------|----------------------------------|-----------|-------------|
| | прямые | косвенные | не было |
| Центральная | 315 (92,6%) | 14 (4,1%) | 11 (3,2%) |
| Периферическая | 5 (1,2%) | 42 (9,7%) | 384 (89,1%) |

Косвенными признаками рака являются различные сдавления бронха извне, либо прорастание в бронх опухоли или метастазов. Чаще всего выявляется ригидность или уплощение стенки бронха или бифуркации трахеи. В крупных бронхах наблюдается стёртость хрящевого рисунка. Также диагностируется деформация устьев бронхов.

При центральной клинико-анатомической форме рака прямые и косвенные эндоскопические признаки были выявлены в 96,7% всех исследований (329 из 340). При периферическом раке ФБС позволила подтвердить или заподозрить наличие опухоли в 10,9% (у 47 из 431).

Таким образом, бронхоскопическое исследование является одним из важнейших в установлении диагноза злокачественной опухоли, определения распространённости поражения бронхиального дерева и косвенно региональных лимфоузлов, морфологической верификации опухоли, определения анатомических особенностей бронхиального дерева. Однако только при центральной клинико-анатомической форме рака. Информация, полученная при бронхологическом

исследовании, позволяет выбрать оптимальный объём оперативного вмешательства, в том числе с выполнением бронхопластического компонента.

3.1.4. Диагностическая торакоскопия

Диагностическая торакоскопия – один из последних в арсенале диагностических методов следования. Он применяется в тех случаях, когда диагностировать рак не представляется возможным с помощью других методов. Также он используется в случае подозрения на диссеминированный по плевральной полости онкологический процесс. Диагностическая торакоскопия может закончиться только диагностическими манипуляциями, а может перейти и в радикальную операцию.

В нашем исследовании к диагностической торакоскопии пришлось прибегнуть в пяти случаях (0,6%). У двух пациентов выполнена атипичная торакоскопическая резекция периферических образований лёгкого. При срочном гистологическом исследовании злокачественной опухоли не выявлено. При плановом исследовании выявлен железистый рак, что потребовало выполнения повторных радикальных операций – лобэктомия. У трёх пациентов подозревались внутрилёгочные метастазы. При диагностической торакоскопии внутриорганный метастазирование было исключено, и пациентам выполнили открытые радикальные операции (две лобэктомии и одна пневмонэктомия).

3.2. Роль современных методов лучевой диагностики (КТ, МРТ) в выборе метода лечения

3.2.1. Магнитно-резонансная томография

МРТ выполнено у 19 пациентов (2,4%). Из них только семи проведена и компьютерная томография органов грудной клетки. На основании данных МРТ у восемнадцати больных выявлены признаки опухоли лёгкого. У одного пациента по

данным МРТ диагностирован фиброз S_{III} правого лёгкого. При бронхоскопии у него диагностирован рак V_{III} правого лёгкого. Из пациентов, которым на основании МРТ установлена опухоль лёгкого, в шести случаях был центральный рак, в тринадцати – периферический рак.

В целом МРТ не применяется широко для диагностики патологии органов грудной клетки. Место МРТ в диагностике рака лёгкого – это необходимость чёткой визуализации поражения мягких тканей грудной стенки и средостения, особенно при раке Пенкоста, а также при наличии противопоказаний к проведению компьютерной томографии.

Чаще МРТ мы использовали для определения состояния головного мозга, органов брюшной полости (исключение метастазирования, особенно при МРЛ).

3.2.2. Чувствительность и специфичность КТ в диагностике патологического процесса в лёгких

Компьютерная томография считается стандартным рентгенологическим методом исследования больных с опухолями лёгких.

Компьютерная томография была выполнена 498 больным (63,8%) (таблица 17). Частота выполнения компьютерной томографии в начале нашего исследования была 12,9%. С годами все крупные медицинские учреждения округа были оснащены компьютерными томографами. Начиная с 2008г. всем больным с раком лёгкого в обязательном порядке выполнялась компьютерная томография.

Таблица 17 – Частота использования компьютерной томографии

| | Частота | % |
|-------------------|---------|--------|
| КТ не выполнялась | 283 | 36,2% |
| КТ выполнено | 498 | 63,8% |
| Всего | 781 | 100,0% |

Результаты компьютерной томографии приведены в таблице 18. В 74,1% выявлена только первичная опухоль; в 15,5% кроме первичной опухоли

диагностированы метастазы в региональные лимфоузлы. В 1,6% диагностирована первичная опухоль с внутриорганными метастазами.

Таблица 18 – Результаты компьютерной томографии

| Диагностированная патология | Частота | Процент |
|--|---------|---------|
| Выявлена опухоль лёгкого | 376 | 75,5% |
| Опухоль лёгкого с метастатическим поражением лимфоузлов | 77 | 15,5% |
| Опухоль лёгкого с прорастанием в средостение или сосуды | 7 | 1,4% |
| Пневмония | 8 | 1,6% |
| Больше данных за туберкулёз | 14 | 2,8% |
| Опухоль средостения, либо лимфопролиферативное заболевание | 3 | 0,6% |
| Опухоль лёгкого с внутриорганными метастазами | 8 | 1,6% |
| Артериовенозная мальформация | 2 | 0,4% |
| Хронический абсцесс | 3 | 0,6% |
| Всего | 498 | 100 |

У семерых больных (1,4%) диагностировано прорастание в средостение или крупные сосуды. В 4,2% по КТ изменения были похожи на рак или туберкулёз. В восьми случаях (1,6%) была диагностирована пневмония. У трёх пациентов заподозрена опухоль средостения или поражение средостенных лимфоузлов. У трёх пациентов (0,6%) диагностирован хронический абсцесс лёгкого, у двух (0,4%) - артериовенозная мальформация.

Из 498 больных, которым была выполнена компьютерная томография, 203 имели центральную клиничко-анатомическую форму рака лёгкого, а 295 – периферическую.

Чувствительность компьютерной томографии составила 94,0% (468 из 498). При анализе ROC-кривой было выявлено, что площадь под кривой (AUC) составила $0,909 \pm 0,026$ ($p < 0,001$), что свидетельствует об отличном качестве модели (рисунок 4).

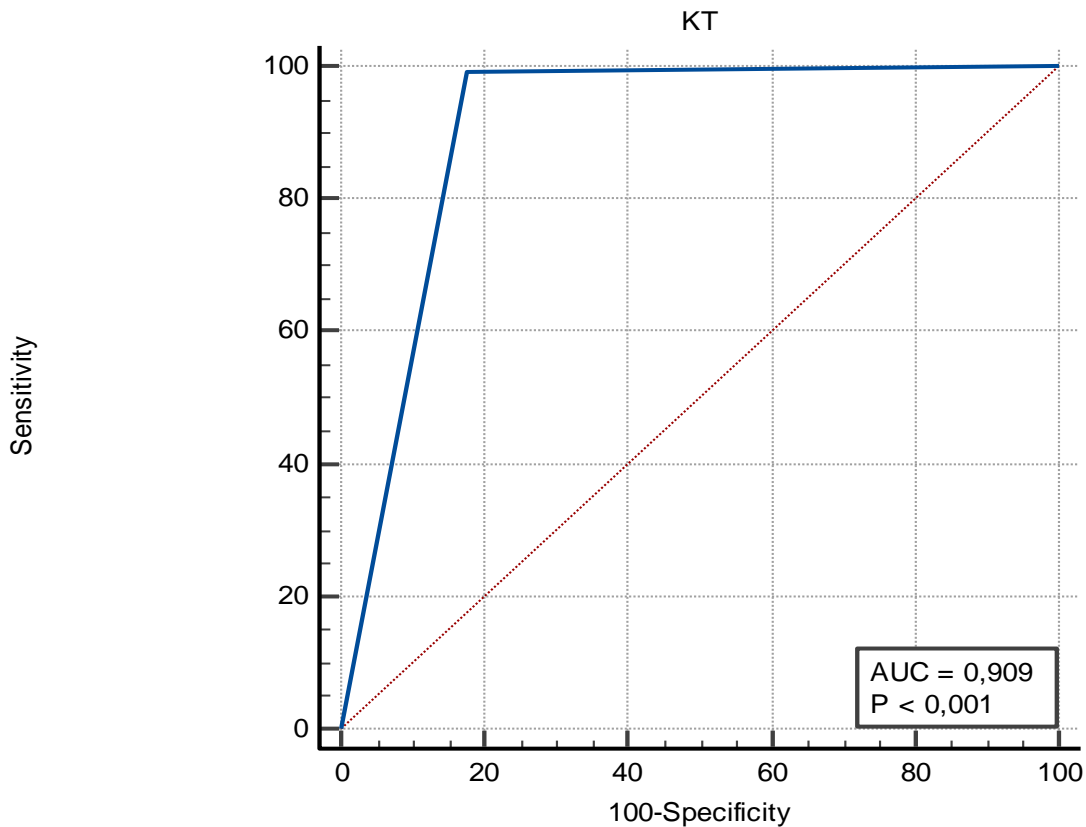


Рисунок 4 – ROC- кривая соотношения чувствительности и специфичности компьютерной томографии в диагностике рака лёгкого

При центральной форме рака по результатам КТ злокачественная опухоль диагностирована у 195 из 203. У четверых больных при КТ выявлена пневмония, которая действительно осложнила течение рака лёгкого. В трёх случаях при исследовании было больше данных в пользу туберкулёза. У одного пациента заподозрена опухоль средостения. Таким образом, чувствительность КТ ОГК при центральной форме рака составила 96,1%.

При периферической форме рака в результате КТ опухоль диагностирована у 273 пациентов из 295. У одиннадцати пациентов рентгенологическая картина расценена как туберкулёзные изменения. В четырёх случаях диагностирована пневмония, которая осложнила течение злокачественного новообразования. В трёх случаях диагностирован хронический абсцесс при формировании распада опухоли. У двух пациентов заподозрена опухоль средостения, ещё у двух артериовенозная

мальформация. Чувствительность КТ при периферической форме РЛ составила 92,5%.

Основные семиотические признаки центральной формы злокачественной опухоли лёгкого были: obturация или сужение бронха, распространение на крупные бронхи или трахею, вовлечение сосудов, инфильтрация лёгочной ткани, вовлечение плевры, формирование полости распада, накопление контрастного вещества по «злокачественному варианту». При эндобронхиальном росте опухоли диагностировали частичную или полную obturацию просвета бронха. При перибронхиальном росте опухоли отмечалось сужение просвета бронха. Косвенными симптомами центрального рака были рентгенологические признаки нарушения бронхиальной проходимости. Нарушение вентиляции диагностировались в виде частичного или полного ателектаза аэрируемой части лёгкого. Выполнение мультипланарных реконструкций изображений компьютерной томографии увеличивало диагностическую ценность исследования.

Периферический рак лёгкого диагностировался в виде округлого узла, либо неправильной, бугристой формы узлового образования. Также контуры могли быть полициклические или волнистые. Размеры опухолевого образования варьировали от 1 до 14 см в диаметре. Также могло быть выявлено краевое сужение бронха узлом, циркулярное сужение бронха, либо «обрыв» бронха на фоне опухоли. Спикулоподобные контуры и «плевральные хвосты» также указывали на злокачественный характер опухолевого узла. Лучистые контуры образования были обусловлены распространением опухоли по лимфатическим путям. Также периферический рак мог быть выявлен в виде матового стекла (GGO), что было обусловлено зоной лимфостаза.

При проведении внутривенного контрастирования в большинстве случаев накопление контрастного препарата составляло 25-90 HU. Степень вымывания его была меньше, чем при доброкачественных образованиях. В случаях некроза опухолевый узел был с полостью распада. Стенки полости обычно были толстые и неровные.

Соответствие клинической и патологоанатомической стадии при использовании КТ представлено в таблице 19.

Таблица 19 – Соответствие клинической и патологоанатомической стадии при использовании КТ

| Стадии | cTNM | pTNM | Статистическая значимость |
|-------------|-------------|-------------|---------------------------|
| Стадия I A | 137 (27,5%) | 114 (22,9%) | p>0,05 |
| Стадия I B | 236 (47,4%) | 166 (33,3%) | p<0,0001 |
| Стадия II A | 9 (1,8%) | 23 (4,6%) | p<0,05 |
| Стадия II B | 50 (10,0%) | 72 (14,5%) | p<0,05 |
| Стадия IIIA | 54 (10,9%) | 96 (19,3%) | p<0,01 |
| Стадия IIIB | 10 (2,0%) | 27 (5,4%) | p<0,05 |
| Стадия IV | 2 (0,4%) | 0 | p>0,05 |
| ВСЕГО: | 498 | 498 | |

При анализе результатов патологоанатомического стадирования у исследованных больных, выявлено повышение стадирования по сравнению с клинической стадией. Особенно это коснулось пациентов с IA и IB стадиями (Аксарин А.А., Тер-Ованесов М.Д., 2016). Больных с pIA оказалось меньше на 5,4% по сравнению с предоперационным стадированием (27,5% против 22,9%), а с pIB меньше на 14,1% (47,4% против 33,3%). Одновременно произошёл статистически значимый рост патологоанатомических ПА, ПБ, ША и ШБ стадий. У двух пациентов с клинической IV стадией произошло понижение патологоанатомической стадии (p>0,05). У одного по данным КТ был метастаз в противоположное лёгкое, у второго метастазы в плевру. Интраоперационно отдалённые метастазы были исключены.

При сравнении клинической и патологоанатомической стадии у больных, которым стадирование осуществлялось без использования компьютерной томографии выявлено значительное увеличение патологоанатомической стадии (таблица 20).

Таблица 20 – Соответствие клинической и патологоанатомической стадии без использования КТ

| Стадии | cTNM | pTNM | Статистическая значимость |
|-------------|-------------|------------|---------------------------|
| Стадия I A | 62 (21,9%) | 49 (17,3%) | p>0,05 |
| Стадия I B | 190 (67,1%) | 89 (31,4%) | p<0,0001 |
| Стадия II A | 1 (0,4%) | 7 (2,5%) | p<0,05 |
| Стадия II B | 27 (9,5%) | 46 (16,3%) | p<0,05 |
| Стадия IIIA | 1 (0,4%) | 77 (27,2%) | p<0,0001 |
| Стадия IIIB | 2 (0,7%) | 15 (5,3%) | p<0,001 |
| ВСЕГО: | 283 | 283 | |

Больных с pIA стадией было на 4,6% меньше, а с pIB – меньше в два раза (67,1% против 31,4%). Уже со второй стадии отмечено значительное увеличение количества больных. Больных со pIIA было в семь раз больше (0,4% против 2,5%), а со pIIB почти в два раза больше (9,5% против 16,3%). Особенно большое расхождение отмечено в клинической и патологоанатомической IIIA стадии: 1 (0,4%) и 77 (27,2%) больной. Больных в pIIIB стадии было в 7,5 раз больше, чем в клинической: 2 (0,7%) против 15 (5,3%). Это указывает на гиподиагностику при установлении стадии только по рентгенологическому исследованию.

Таким образом, использование компьютерной томографии имело неоспоримую ценность в установлении истинной стадии заболевания, чем без КТ.

Из 137 пациентов с клинически установленной с помощью компьютерной томографии cTNM IA стадией заболевания патологоанатомическое подтверждение IA стадии нашло место в 78,1% (107 больных).

cTNM IA (137) - pTNM IA – 107

- pTNM IB – 3

- pTNM IIA – 17

- pTNM IIB – 2

- pTNM IIIA – 8

У трёх пациентов размер первичной опухоли соответствовал pTNM IB. У 19 пациентов (13,9%) выявлены метастазы в лимфоузлах первого уровня (pTNM IIA и IIB). Ещё у 8 больных выявлено метастатическое поражение средостенных

лимфоузлов (5,8%). Чувствительность КТ при сTNM IA стадии РЛ составила 78,1%.

Из 236 пациентов с клинически установленной с помощью компьютерной томографии сTNM IB стадией заболевания патологоанатомическое подтверждение IB стадии нашло место в 61,0% (144 больных).

сTNM IB (236) - pTNM IA – 2

- pTNM IB – 144

- pTNM IIA – 1 (pN1 – 1)

- pTNM IIB – 40 (pT3 – 6, pN1 – 34)

- pTNM IIIA – 43 (pT1 – 4, pT2 – 36, pT3 – 3, pN2 – 43)

- pTNM IIIB – 6 (pT2–2, pT4–4, pN1–2, pN2 – 1, pN3 – 2)

У двух пациентов произошло понижение стадии – размер первичной опухоли соответствовал pTNM IA. У одного пациента диагностирована pTNM IIA стадия за счёт поражения лимфоузлов первого порядка. У 40 больных (16,9%) выявлена pTNM IIB (T3-6, N1-34). В 43 случаях (18,2%) установлена pTNM IIIA стадия за счёт поражения средостенных лимфоузлов. Ещё у шести больных (2,5%) диагностирована pTNM IIIB за счёт поражения контралатеральных лимфоузлов (у двух пациентов) и врастания первичной опухоли в средостенные структуры (T4 – у четверых, у одного из них было поражение средостенных лимфоузлов и у двух – pN1). Чувствительность КТ при сTNM IB стадии РЛ составила 61,0%.

Из 9 пациентов с клинически установленной с помощью компьютерной томографии сTNM IIA стадией заболевания патологоанатомическое подтверждение стадии нашло место в 33,3% (3 больных). В двух случаях произошло понижение стадии до pTNM IA; в двух – до pTNM IB. А у двух пациентов патологоанатомическая стадия оказалась выше – IIB. Чувствительность КТ при сTNM IB стадии РЛ составила 33,3%.

сTNM IIA (9) - pTNM IA – 2

- pTNM IB – 2

- pTNM IIA – 3

- pTNM IIB – 2

Из пятидесяти больных с клинической стадией сTNM IIВ, только у 19 стадия подтвердилась при гистологическом исследовании (38,0%). Понижение стадии произошло в четырнадцати случаях (28,0%): один рTNM IA, двенадцать рTNM IB и один – рTNM IIА. Повышение стадии было у 17 больных: за счёт поражения средостенных лимфоузлов (12 пациентов) и (или) увеличения размера первичной опухоли (5 пациентов).

сTNM IIВ (50) - рTNM IA – 1
 - рTNM IB – 12
 - рTNM IIА – 1
 - рTNM IIВ – 19
 - рTNM IIIА – 12 (Т3 – 6, N2 – 10)
 - рTNM IIIВ – 5 (Т4 – 5, N3 – 2)

Из 54 пациентов с клинически установленной с помощью КТ сTNM IIIА стадией заболевания патологоанатомическое подтверждение стадии нашло место в 59,3% (32 больных).

сTNM IIIА (54) - рTNM IA – 2
 - рTNM IB – 3
 - рTNM IIА – 1 (N-1)
 - рTNM IIВ – 9
 - рTNM IIIА – 32
 - рTNM IIIВ – 7 (Т4 – 7, N3 – 1)

Понижение стадии было в 15 случаях (27,8%): рTNM IA – 2, рTNM IB – 3, рTNM IIА – 1, рTNM IIВ – 9. Повышение стадии имело место у 7 больных (12,9%) – за счёт увеличения критерия Т и поражения контралатерального средостенного лимфоузла (1 случай).

Из 10 пациентов с клинически установленной с помощью КТ сTNM IIIВ стадией заболевания патологоанатомическое подтверждение стадии нашло место в 90,0% (9 больных). Понижение стадии было только у одного пациента, у которого по данным КТ были внутриорганные метастазы, а при патологоанатомическом исследовании установлена рTNM IB стадия.

cTNMB III (10) - pTNM IB – 1
 - pTNM IIB – 9

У двух пациентов, которым по данным КТ перед операцией была установлена IV стадия заболевания, патологоанатомическая стадия оказалась IB и IIIA.

Таким образом, клиническая стадия, установленная с помощью КТ (498) подтвердилась при патологоанатомическом исследовании у 314 больных (63,1%). Учитывая столь большие разбросы в установлении клинической и патологоанатомической стадии при проведении компьютерной томографии, было решено оценить статистическую значимость при определении первичной опухоли (T) и метастатического поражения региональных лимфоузлов (N).

При количественном анализе стадирования первичной опухоли T по клиническим (на основании КТ) и патологоанатомическим данным отмечена высокая чувствительность компьютерной томографии, особенно при T₁, T₂, T₃ (таблица 21). Однако при детальном изучении результаты оказались несколько иными. У пациентов, которым на основании КТ установлена первичная опухоль, соответствующая T₁ патологоанатомический размер первичной опухоли (152) совпал в 143 случаях (94,1%). У восьми пациентов первичная опухоль оказалась pT₂ (5,3%) и у одного – pT₃ (0,6%).

Таблица 21 – Клиническое и патологоанатомическое стадирование по символу T при использовании КТ

| Размер первичной опухоли (T) | cT | pT | Статистическая значимость |
|------------------------------|-------------|-------------|---------------------------|
| T1 | 152 (30,5%) | 152 (30,5%) | p>0,05 |
| T2 | 307 (61,7%) | 282 (56,6%) | p>0,05 |
| T3 | 31 (6,2%) | 39 (7,9%) | p>0,05 |
| T4 | 8 (1,6%) | 25 (5,0%) | p<0,01 |
| ВСЕГО: | 498 | 498 | |

В группе больных с клинической первичной опухолью cT₂ (307) патологоанатомическое подтверждение было у 273 (88,9%). У девяти пациентов была диагностирована pT₁; у шестнадцати – pT₃; у девяти – pT₄.

У пациентов, которым при КТ исследовании первичная опухоль была определена как сT₃ (31), патологоанатомический размер первичной опухоли совпал в 22 случаях (71,0%). У одного пациента была определена pT₁, а у восьми – pT₄.

У всех восьми пациентов с первичным размером опухоли сT₄ по данным компьютерной томографии было полное совпадение патологоанатомического размера опухоли.

Таким образом, стадирование первичной опухоли на основании данных компьютерной томографии (498) совпало с послеоперационным патологоанатомическими данными в 89,6% случаев (446). Это является хорошим результатом, позволяющим с высокой уверенностью планировать объём операции.

Для оценки точности определения состояния региональных лимфатических лимфоузлов на основании компьютерной томографии мы сравнили предоперационные данные и результаты патогистологического исследования (таблица 22). Отмечено существенное статистически значимое повышение дескриптора N при патогистологическом исследовании. У больных с клиническим отсутствием (КТ) поражения региональных лимфоузлов (сN₀) (399) патологоанатомическое подтверждение имело место только в 277 (69,4%) случаях. В 61 случае (12,2%) выявлено поражение лимфоузлов первого порядка (pN₁).

Таблица 22 – Соответствие сN и pN при использовании КТ

| Состояние региональных лимфоузлов (N) | сN | pN | Статистическая значимость |
|---------------------------------------|-------------|-------------|---------------------------|
| N0 | 399 (80,1%) | 303 (60,8%) | p<0,0001 |
| N1 | 42 (8,4%) | 87 (17,5%) | p<0,001 |
| N2 | 57 (11,5%) | 105 (21,1%) | p<0,001 |
| N3 | 0 | 3 (0,6%) | p>0,05 |
| ВСЕГО: | 498 | 498 | |

У пятидесяти девяти пациентов (14,8%) диагностировано поражение ипсилатеральных средостенных лимфоузлов (pN₂) и у двух (0,4%) контралатеральных средостенных лимфоузлов (pN₃).

Среди сорока двух пациентов, которым клинически (КТ) было диагностировано поражение лимфоузлов первого порядка (cN_1) патогистологическое подтверждение (pN_1) нашло место только в 16 случаях (38,1%). У двадцати больных (47,6%) отсутствовало поражение региональных лимфоузлов (pN_0). В шести случаях выявлены метастазы в ипсилатеральные медиастинальные лимфоузлы pN_2 (14,3%).

У пятидесяти семи больных с предоперационно диагностированными метастазами в ипсилатеральные средостенные лимфоузлы (cN_2) подтверждение имело место в 40 случаях (70,2%). У шести больных (10,5%) метастазов в лимфоузлах не выявлено pN_0 , у десяти (17,5%) были поражены только лимфоузлы первого порядка pN_1 , у одного (1,8%) – контралатеральные средостенные лимфоузлы pN_3 .

Таким образом, при проведении компьютерной томографии ценность исследования в определении состояния регионарного лимфатического коллектора была низкая и составила 66,9% (333 из 498). Отмечено большое количество повышения уровня поражения региональных лимфоузлов – 25,9% (129 из 498).

При анализе информативности КТ в определении поражения региональных лимфатических узлов мы получили следующие результаты.

Из 195 больных с поражением региональных лимфоузлов ($pN+$) с помощью КТ метастазы были диагностированы до операции только у 73. Ложноотрицательные результаты были у 122 больных (62,6%). Чувствительность КТ в диагностике поражённых метастазами лимфоузлов составила 37,4%.

Из 303 больных с отсутствием региональных метастазов (pN_0) истинно отрицательные результаты с помощью КТ установлены у 277 (91,4%). Ложноположительные результаты были у 26 (8,6%).

Точность компьютерной томографии в оценке состояния лимфоузлов составила 64,4%.

Для определения предсказательной ценности компьютерной томографии при клинической IA стадии (N_0), при которой некоторые авторы допускают возможность резекции лёгкого, без вмешательства на лимфатическом коллекторе,

мы изучили соответствующие патогистологические результаты. Из 137 больных с клинически установленной с помощью КТ с1А стадией, только у 110 подтвердилась патогистологически p1А стадия (80,3%). Таким образом, у каждого пятого пациента с с1А стадией произошло повышения стадирования за счёт метастатического поражения лимфоузлов (pN₁ – 19, pN₂ – 8).

Таким образом, компьютерная томография позволяет получить информацию о состоянии лимфатических узлов. Однако КТ не обладает высокой чувствительностью для точной верификации их состояния.

Нормальные размеры и сохранившаяся дифференцировка лимфоузлов средостения, а также отсутствие накопления контрастного вещества не исключает наличие метастатического поражения и требует дополнительных инвазивных (TNA EBUS, EUS, медиастиноскопия, торакоскопия, открытая биопсия) методов диагностики.

В 2006г. в рамках пилотного проекта было проведено скрининговое исследование с использованием низкодозной компьютерной томографии в декретированной группе. Критериями для отбора в проведении скринингового исследования среди курящих был возраст от 50 до 70 лет и стаж курения не меньше 20 пачек сигарет в год. Всего исследование было проведено 6990 жителям Югры. Мужчин было 6192 (88,6%), женщин – 798 (11,4%). В результате проведённого скрининга было выявлено 67 больных с раком лёгкого. Показатель выявления рака лёгкого составил 0,96%. При этом в I стадию было 53 больных (79,1%), во II стадию 12 больных (17,9%) и в III стадию 2 больных (3,0%).

Таким образом, из всех методов диагностики, которые мы применили у наших пациентов, наибольшей чувствительностью обладали компьютерная томография и фибробронхоскопия.

Чувствительность трансторакальной биопсии составила 73,9%. Однако в использовании данного метода есть определённые ограничения – предпочтительное использование при периферических опухолях, расположенных в плащевидной зоне. Также возможно развитие осложнений (пневмоторакс, гемоторакс), которые могут потребовать их хирургического устранения.

Фибробронхоскопия является неотъемлемым методом диагностики рака лёгкого. При центральной клиничко-анатомической форме чувствительность ФБС составила 96,8%. Однако при периферическом раке лёгкого чувствительность метода была только 10,9%.

Диагностическая ценность диагностической торакоскопии весьма велика, но практическое место её – это случаи с подозрением на внутривезикулярную диссеминацию опухоли и (или) как первый этап радикальной операции.

Магнитно-резонансная томография высокоинформативный метод для диагностики поражения паренхиматозных органов и мягкотканых структур средостения. Особенно велика его ценность для определения метастазов в головном мозге и печени. Диагностическая ценность МРТ для выявления злокачественных опухолей самого лёгкого должна быть изучена дополнительно.

Компьютерная томография является обязательным диагностическим методом в диагностике и предоперационном стадировании заболевания. Чувствительность КТ в диагностике рака лёгкого составила 94,0%. Особенно высока информативность метода в установлении размеров и состояния первичной опухоли, её взаимоотношении с соседними анатомическими структурами. Чувствительность метода в оценке первичной опухоли (pT) составила 89,6%.

Ценность КТ в точном определении состояния регионального лимфатического коллектора была не высокая – 66,9% (333 из 498).

Из 195 больных с поражением лимфоузлов (pN+) при КТ метастазы были диагностированы только у 73. Ложноотрицательные результаты получены в 62,6% (122 больных). Чувствительность КТ в диагностике поражённых метастазами лимфоузлов оказалась низкая – 37,4%.

Из 303 пациентов с отсутствием метастазов в лимфоузлах истинно отрицательные результаты при КТ были в 91,4% (277). Ложноположительные – в 8,6%. Точность КТ в оценке состояния лимфоузлов составила 64,4%.

Таким образом, КТ не может служить «золотым стандартом» в диагностике состояния внутригрудных лимфоузлов при раке лёгкого. Однако его использование

в скрининговой программе позволяет выявить рак лёгкого в 0,96% в декретированной группе. При этом в I стадию было выявлено 79,1% больных.

В целом для правильного стадирования и предоперационной диагностики важно использовать весь арсенал диагностических методов исследования, основными из которых являются:

- Фибробронхоскопия с биопсией;
- Компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием;
- Трансторакальная биопсия.

Только использование комплексного обследования больного с опухолью лёгкого позволяет с большой вероятностью определить размеры первичной опухоли, выявить или заподозрить наличие метастатического поражения лимфоузлов и выбрать верную тактику лечения пациента. Особенно это важно при планировании хирургического лечения.

ГЛАВА 4. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЁГКОГО

4.1. Хирургические доступы

Мы использовали две группы доступов: трансстернальные и трансторакальные.

Из трансстернальных доступов мы использовали только продольную стернотомию. Данный доступ мы использовали в случае необходимости вмешательства на культе главного бронха при наличии свища и эмпиеме плевры. Продольная стернотомия имеет преимущество в случаях доступа к средостению и противоположному лёгкому. Также он обеспечивает хороший доступ к переднему средостению, возможностью оперирования на обоих лёгких. Недостатки данного доступа – затруднение манипуляций на заднем средостении, задних отделах лёгких, невозможность выполнить реконструктивно-пластические вмешательства.

Трансторакальные доступы:

1. Переднебоковая торакотомия.

Данный доступ мы применили у 141 больного (18,0%). Преимущества данного доступа – малая травматичность, хороший доступ к сосудам лёгкого, широкое операционное поле, отсутствие гемодинамических нарушений, свойственных положению пациента на боку, отсутствие затекания бронхиального содержимого в противоположное лёгкое. Недостатки – вмешательство на бронхе возможно только после обработки сосудов корня лёгкого, недостаточный доступ к верхнему отделу грудной клетки, ограниченный обзор заднего средостения, сложность в выполнении полноценной лимфодиссекции, невозможность провести манипуляции на задних отрезках рёбер.

2. Боковая торакотомия - самый частый доступ, который мы использовали – 625 (80,1%).

Данный доступ позволяет осуществить операционное пособие на любом органе и структуре плевральной полости, органах переднего и заднего средостения.

Из него легче всего манипулировать в главной междолевой борозде при обработке сегментарных сосудов, необходимости наложения межбронхиальных анастомозов и выполнения ипсилатеральной лимфодиссекции. При необходимости боковая торакотомия может быть продлена кпереди или кзади. Боковой доступ позволяет выполнить вмешательство на бифуркации трахеи с наложением анастомоза и интраперикардальную обработку сосудов лёгкого.

3. Заднебоковая торакотомия была применена у 15 пациентов (1,9%). Она позволяет выполнить адекватное оперативное пособие на структурах заднего средостения, трахее, главном бронхе. Но сосуды корня лёгкого, располагающиеся вентрально, становятся малодоступными. Их обработка возможна только после пересечения бронха. После применения данного доступа у больных часто возникают значительные функциональные нарушения и выраженный болевой синдром.

4.2. Хирургическое лечение больных немелкоклеточным раком лёгкого

В исследование были включены 740 больных немелкоклеточным раком лёгкого (НМРЛ), которым выполнили радикальные хирургические вмешательства. Все пациенты с НМРЛ были разделены на две группы: контрольную (ретроспективную) и основную (проспективную). Контрольную группу составили больные с НМРЛ, которым оперативное лечение было проведено в период 1.01.2002 по 31.12.2008 г.г. Критерии включения в контрольную группу: больные НМРЛ старше 18 лет, которым было выполнено радикальное хирургическое лечение в объёме лобэктомии, билобэктомии и пневмонэктомии с различными вариантами медиастинальной лимфодиссекции. Больные с сегментэктомией не включались в исследование, так как данный объём операции не всеми онкологами и торакальными хирургами признаётся как радикальный. Всего в первую группу было включено 413 больных.

Основная (проспективная) группа была набрана из пациентов, которые получили хирургическое лечение с 1.01.2009 по 31.12.2015 г.г. Критерии

включения в основную: больные НМРЛ старше 18 лет, которым было выполнено радикальное хирургическое лечение в объёме лобэктомии, билобэктомии и пневмонэктомии с систематической медиастинальной лимфодиссекцией (СЛД). Во вторую группу включено 327 больных.

Специального отбора больных для выполнения исследования не проводилось. Распределение больных по полу, возрасту согласно классификации ВОЗ и другим характеристикам представлено в таблице 23. Среди пациентов преобладали представители мужского пола в обеих группах 345 (83,5%) и 283 (86,5%) соответственно. Превалирование лиц мужского пола соответствует общероссийским и мировым показателям заболеваемости. Пациенты как мужского, так и женского пола чаще всего оперировались в активном трудоспособном возрасте (молодом и среднем) до 60 лет, что составило 308 (74,6%) и 222 (67,9%) пациента соответственно.

Группы были также сопоставимы по возрасту. Средний возраст соответствовал $53,9 \pm 8,3$ и $56,7 \pm 7,9$ годам.

Пациенты обеих групп были сопоставимы по клиническим стадиям заболевания: превалировали IA, IB, IIB и IIIA стадии.

В обеих группах наиболее частый гистологический тип опухоли был плоскоклеточный – более 50%, у трети пациентов верифицирована аденокарцинома. Обе группы пациентов также были сопоставимы по патологоанатомической стадии заболевания: уменьшалось количество больных с IA и IB стадией и возрастало с IIB, IIIA и IIIB стадией.

По объёму хирургического вмешательства на лёгком группы также были сопоставимы: 2/3 были выполнены органосохраняющие операции и 1/3 – органосохраняющие.

Таблица 23 – Распределение больных с НМРЛ на группы

| Фактор | | контрольная группа | | основная группа | |
|------------------------------|--------------------|--------------------|-------------|-----------------|-------------|
| Количество | | 413 | | 327 | |
| Пол | мужской | 345 | 83,5% | 283 | 86,5% |
| | женский | 68 | 16,5% | 44 | 13,5% |
| Возраст | средний | 53,9±8,3 | от 22 до 74 | 56,7±7,9 | от 34 до 79 |
| | <45 | 54 | 13,1% | 14 | 4,3% |
| | 45-59 | 254 | 61,5% | 208 | 63,6% |
| | 60-74 | 105 | 25,4% | 101 | 30,9% |
| | 75 и старше | 0 | - | 4 | 1,2% |
| Степень дифференцировки | G1 | 65 | 15,7% | 54 | 16,5% |
| | G2 | 116 | 28,1% | 123 | 37,6% |
| | G3 | 64 | 15,5% | 73 | 22,3% |
| | G4 | 4 | 1,0% | 5 | 1,5% |
| | Gx | 164 | 39,7% | 72 | 22,0% |
| Гистология | плоскоклеточный | 246 | 59,6% | 170 | 52,0% |
| | аденокарцинома | 136 | 32,9% | 120 | 36,7% |
| | аденосквамозный | 18 | 4,4% | 13 | 4,0% |
| | крупноклеточный | 13 | 3,1% | 24 | 7,3% |
| Стадия патологоанатомическая | IA | 89 | 21,5% | 70 | 21,4% |
| | IB | 141 | 34,1% | 102 | 31,2% |
| | IIA | 16 | 3,9% | 11 | 3,4% |
| | IIB | 62 | 15,0% | 47 | 14,4% |
| | IIIA | 80 | 19,4% | 80 | 24,5% |
| | IIIB | 25 | 6,1% | 17 | 5,2% |
| Метод лечения | Хирургия | 261 | 63,2% | 192 | 58,7% |
| | Комплексное | 146 | 35,4% | 125 | 38,2% |
| | Комбинированное | 6 | 1,5% | 10 | 3,1% |
| Операция | лобэктомия | 258 | 62,5% | 219 | 67,0% |
| | пневмонэктомия | 155 | 37,5% | 108 | 33,0% |
| Лимфодиссекция | СЛД | 163 | 39,5% | 327 | 100% |
| | Селективная | 122 | 29,5% | - | - |
| | Без лимфодиссекции | 128 | 31,0% | - | - |
| Локализация | Центральный | 194 | 47,0% | 127 | 38,8% |
| | Периферический | 219 | 53,0% | 200 | 61,2% |
| | Справа | 236 | 57,1% | 185 | 56,6% |
| | Слева | 177 | 42,9% | 142 | 43,4% |
| Доли | Верхняя | 218 | 52,8% | 189 | 57,8% |

Продолжение Таблицы 23

| | | | | | |
|--|---------------|-----|-------|-----|-------|
| | Средняя | 21 | 5,1% | 15 | 4,6% |
| | Нижняя | 137 | 33,2% | 102 | 31,2% |
| | Главный бронх | 37 | 9,0% | 21 | 6,4% |

По объёму лимфодиссекции группы имели существенное различие. В основной группе всем пациентам была выполнена систематическая медиастинальная лимфодиссекция (СЛД). В контрольной группе СЛД выполнена 163 больным (39,5%), селективная (выборочная) лимфодиссекция – 122 (29,5%), у 128 (31,0%) пациентов лимфодиссекция не производилась.

В обеих группах локализация опухолевого процесса чаще была в правом лёгком (более 56%). Это объясняется большим объёмом правого лёгкого и большей протяжённостью бронхиального дерева справа.

В соответствии с клинко-анатомической классификацией рака лёгкого, в обеих группах чаще диагностировались периферические опухоли (53,0% и 61,2% соответственно). Объясняется это улучшением выявления ранних стадий периферического рака при использовании компьютерной томографии и активной хирургической тактикой по отношению к неверифицированным периферическим округлым образованиям лёгких, принятой в ХМАО – Югре.

Преимущественно опухоли локализовывались в верхних долях (52,8% и 57,8%).

4.3. Объём хирургического лечения больных немелкоклеточным раком лёгкого

В последние десятилетия существенно изменились подходы в лечении больных раком лёгкого. Основными критериями при выборе оперативного пособия является распространённость опухолевого процесса (размеры первичной опухоли, прорастание в соседние структуры и органы, наличие и степень метастатического поражения внутрилёгочных и средостенных лимфоузлов), т.е. стадия заболевания

по Международной классификации TNM, локализация и форма роста опухоли, её гистологическая структура.

Основными радикальными операциями при раке лёгкого являются пневмонэктомия и лобэктомия, как расширенные, так и комбинированные.

Всего нами прооперировано 740 больных НМРЛ. Распределение больных по объёму выполненных оперативных вмешательств в анализируемых группах представлено в таблице 24.

Таблица 24 – Объём оперативных вмешательств на лёгком

| Объём операций | 1 группа (контрольная) | | 2 группа (основная) | | Всего |
|----------------|------------------------|---------|---------------------|---------|-------|
| | Число наблюдений | Частота | Число наблюдений | Частота | |
| Лобэктомия | 258 | 62,5% | 219 | 67,0% | 477 |
| Пневмонэктомия | 155 | 37,5% | 108 | 33,0% | 263 |
| Всего | 413 | | 327 | | 740 |

- - нет статистически значимых различий между 1 и 2 группой

В обеих группах преобладали органосохраняющие операции (лобэктомия и билобэктомия): 258 (62,5%) и 219 (67,0%) в контрольной и основной группе соответственно. Пневмонэктомии выполнены у 1/3 пациентов.

Объём оперативных вмешательств при центральной клинко-анатомической форме опухоли представлен в таблице 25.

Таблица 25 – Объём оперативных вмешательств на лёгком при центральной клинко-анатомической форме опухоли

| Объём операций | 1 группа (контрольная) | | 2 группа (основная) | | Всего | |
|----------------|------------------------|---------|---------------------|---------|------------------|---------|
| | Число наблюдений | Частота | Число наблюдений | Частота | Число наблюдений | Частота |
| Лобэктомия | 64 | 33,0% | 43 | 33,9% | 107 | 33,3% |
| Пневмонэктомия | 130 | 67,0% | 84 | 66,1% | 214 | 66,7% |
| Итого: | 194 | | 127 | | 321 | |

- - нет статистически значимых различий между 1 и 2 группой

При центральной форме рака преобладали орғаноуносящие операции – пневмонэктомии (66,7%). В обеих группах при центральной клинико-анатомической форме в 2/3 случаев выполнены пневмонэктомии.

При периферическом раке в подавляющем количестве случаев выполнялись органосохраняющие операции – лобэктомии и билобэктомии (88,3%). Органосохраняющие операции с одинаковой частотой выполнялись у пациентов обеих групп (88,6% и 88,0%) (таблица 26). Пневмонэктомии при периферической форме рака были выполнены только у одного из девяти пациентов.

Таблица 26 – Объём оперативных вмешательств на лёгком при периферической клинико-анатомической форме опухоли

| Объём операций | 1 группа (контрольная) | | 2 группа (основная) | | Всего | |
|----------------|------------------------|---------|---------------------|---------|------------------|---------|
| | Число наблюдений | Частота | Число наблюдений | Частота | Число наблюдений | Частота |
| Лобэктомия | 194 | 88,6% | 176 | 88,0% | 370 | 88,3% |
| Пневмонэктомия | 25 | 11,4% | 24 | 12,0% | 49 | 11,7% |
| Итого: | 219 | | 200 | | 419 | |

- - нет статистически значимых различий между 1 и 2 группой

Зависимость объёма оперативного вмешательства от стороны поражения представлена в таблице 27.

Таблица 27 – Зависимость объёма оперативного вмешательства от стороны поражения

| Локализация | В правом лёгком | | В левом лёгком | |
|----------------|------------------------|---------------------|------------------------|---------------------|
| | 1 группа (контрольная) | 2 группа (основная) | 1 группа (контрольная) | 2 группа (основная) |
| Лобэктомия | 162 (68,6%) | 139 (75,1%) | 96 (54,2%) | 80 (56,3%) |
| Пневмонэктомия | 74 (31,4%) | 46 (24,7%) | 81 (45,8%) | 62 (43,7%) |
| Итого: | 236 | 185 | 177 | 142 |

- - нет статистически значимых различий между группами

При локализации опухоли в правом лёгком, чаще выполнялись резекции лёгкого (лоб-, билобэктомия) – 71,5%. При этом в основной группе органосохраняющие операции выполнялись несколько чаще (75,1% против 68,6%). Слева резекции лёгкого уже не имели такого преобладающего преимущества – 55,2% и с одинаковой частотой выполнялись в обеих группах больных. Данное различие в частоте объёма операций на лёгочной ткани обусловлено анатомическими различиями правого и левого лёгкого. Наличие средней доли справа позволяло при переходе опухоли на неё с соседних долей выполнить верхнюю или нижнюю билобэктомию (Аксарин А.А., 2016).

При изучении зависимости объёма операции от локализации опухоли выявлены следующие закономерности (таблица 28, 29).

Таблица 28 – Объём оперативного вмешательства на правом лёгком в зависимости от локализации опухоли

| Локализация | пневмонэктомия | | лобэктомия | | Всего | |
|---------------|----------------|---------------|---------------|---------------|----------|----------|
| | 1 группа | 2 группа | 1 группа | 2 группа | 1 группа | 2 группа |
| Верхняя доля | 29 (24,2%) | 16 (16,2%) | 91 (75,8%) | 83 (83,8%) | 120 | 99 |
| Средняя доля | 8 (38,1%) | 4 (26,7%) | 13 (61,9%) | 11 (73,3%) | 21 | 15 |
| Нижняя доля | 18 (23,7%) | 15 (25,0%) | 58 (76,3%) | 45 (75,0%) | 76 | 60 |
| Главный бронх | 19 (100%) | 11 (100%) | - | - | 19 | 11 |

При локализации опухоли в верхней доле правого лёгкого преобладали лобэктомии. В основной (второй) группе больных данные операции выполнялись несколько чаще (83,8%), чем в контрольной (первой) группе (75,8%). Локализация опухоли в средней доле также чаще влекла за собой выполнение лобэктомии. В основной группе при данной локализации органосохраняющие операции выполнялись чаще (73,3%), чем в контрольной группе (61,9%). Поражение опухолью нижней доли справа у 3/4 больных требовало выполнения лобэктомии с

одинаковой частотой в обеих группах. При локализации опухоли в главном бронхе у всех больных выполнялась пневмонэктомия.

Таблица 29 – Объём оперативного вмешательства на левом лёгком в зависимости от локализации опухоли

| Локализация | пневмонэктомия | | лобэктомия | | Всего | |
|---------------|----------------|---------------|---------------|---------------|----------|----------|
| | 1 группа | 2 группа | 1 группа | 2 группа | 1 группа | 2 группа |
| Верхняя доля | 33 (33,7%) | 34 (37,8%) | 65 (66,3%) | 56 (62,2%) | 98 | 90 |
| Нижняя доля | 30 (49,2%) | 18 (42,9%) | 31 (50,8%) | 24 (57,1%) | 61 | 42 |
| Главный бронх | 18 (100%) | 10 (100%) | - | - | 18 | 10 |

При локализации опухоли в верхней доле левого лёгкого, также как и при правосторонней локализации опухоли, чаще выполнялись лобэктомии (2/3), однако доля пневмонэктомий была почти в два раза больше (у каждого третьего пациента), что обусловлено анатомическими особенностями строения левого лёгкого. Существенной разницы в частоте выполнения органосохраняющих операций при локализации опухоли в верхней доле между группами не было. В контрольной (первой) группе при поражении опухолью нижней доли левого лёгкого практически с одинаковой частотой выполнялись лобэктомии (50,8%) и пневмонэктомии (49,2%). В основной (второй) группе при нижнедолевой локализации чаще выполнялись органосохраняющие операции (57,1%). В обеих группах, поражение главного бронха обязательно требовало выполнения пневмонэктомии.

В IA стадию практически выполнялись только резекции лёгкого (таблица 30) (Аксарин А.А., 2013). С увеличением стадии, возрастало и количество органосохраняющих операций. В IB стадию у 1/3 больных выполнены пневмонэктомии, что обусловлено поражением большими периферическими опухолями соседних долей, а также локализацией опухоли в дистальной части главного бронха.

Таблица 30 – Объём оперативного вмешательства в зависимости от стадии заболевания

| Стадия | Пневмонэктомия | | Лобэктомия | | Всего | |
|--------|----------------|---------------|---------------|---------------|----------|----------|
| | 1 группа | 2 группа | 1 группа | 2 группа | 1 группа | 2 группа |
| I А | 3 (3,4%) | 2 (2,9%) | 86 (96,6%) | 68 (97,1%) | 89 | 70 |
| I В | 47 (33,3%) | 30 (29,4%) | 94 (66,7%) | 72 (70,6%) | 141 | 102 |
| II А | - | 1 (9,1%) | 16 (100%) | 10 (90,9%) | 16 | 11 |
| II В | 32 (51,6%) | 20 (42,6%) | 30 (48,4%) | 27 (57,4%) | 62 | 47 |
| III А | 48 (60,0%) | 40 (50,0%) | 32 (40,0%) | 40 (50,0%) | 80 | 80 |
| III В | 25 (100%) | 15 (88,2%) | - | 2 (11,8%) | 25 | 17 |

- *- нет статистически значимой разницы в группах в зависимости от стадии и вида операции*

Кроме этого у части больных с IВ стадией выполнялась пневмонэктомия из-за наличия сопутствующего поражения лёгкого другой патологией (туберкулёз, буллёзная эмфизема и др.). Во IIА стадию только одному пациенту выполнена пневмонэктомия. Во IIВ и IIIА стадии в основной группе несколько чаще выполнялись органосохраняющие операции. В IIIВ стадию в контрольной группе выполнялись только пневмонэктомии, в основной группе у двух пациентов (11,8%) удалось выполнить лобэктомию.

Зависимость общей выживаемости больных с НМРЛ от объёма оперативного вмешательства на лёгочной ткани представлено на рисунке 5.

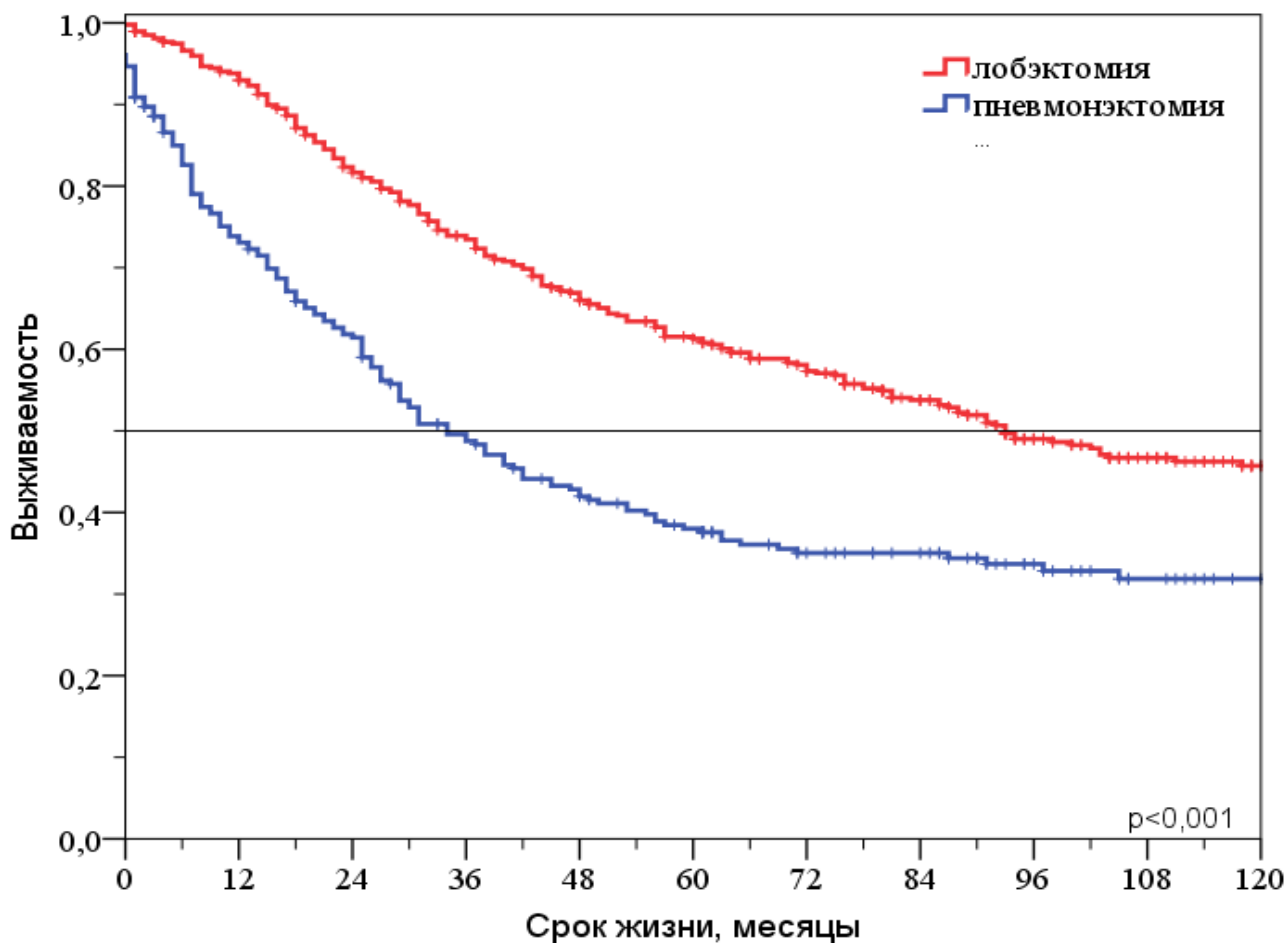


Рисунок 5 – Общая выживаемость при НМРЛ в зависимости от объёма резекции лёгкого

Отмечено статистически значимое увеличение пятилетней и десятилетней общей выживаемости при выполнении резекции лёгкого в объёме лобэктомии и билобэктомии ($61,4 \pm 2,3\%$ и $45,7 \pm 1,9\%$), по сравнению с таковыми показателями после пневмонэктомии ($38,0 \pm 2,4\%$ и $31,9 \pm 3,1\%$ соответственно) (Аксарин А.А. и др., 2014, Аксарин А.А., 2016, Аксарин А.А. и др., 2016, Аксарин А.А. и др., 2017). Медиана выживаемости после лобэктомии составила $93,0 \pm 14,6$ месяца, после пневмонэктомии – $34,0 \pm 3,8$ месяца (log rank, $p < 0,001$).

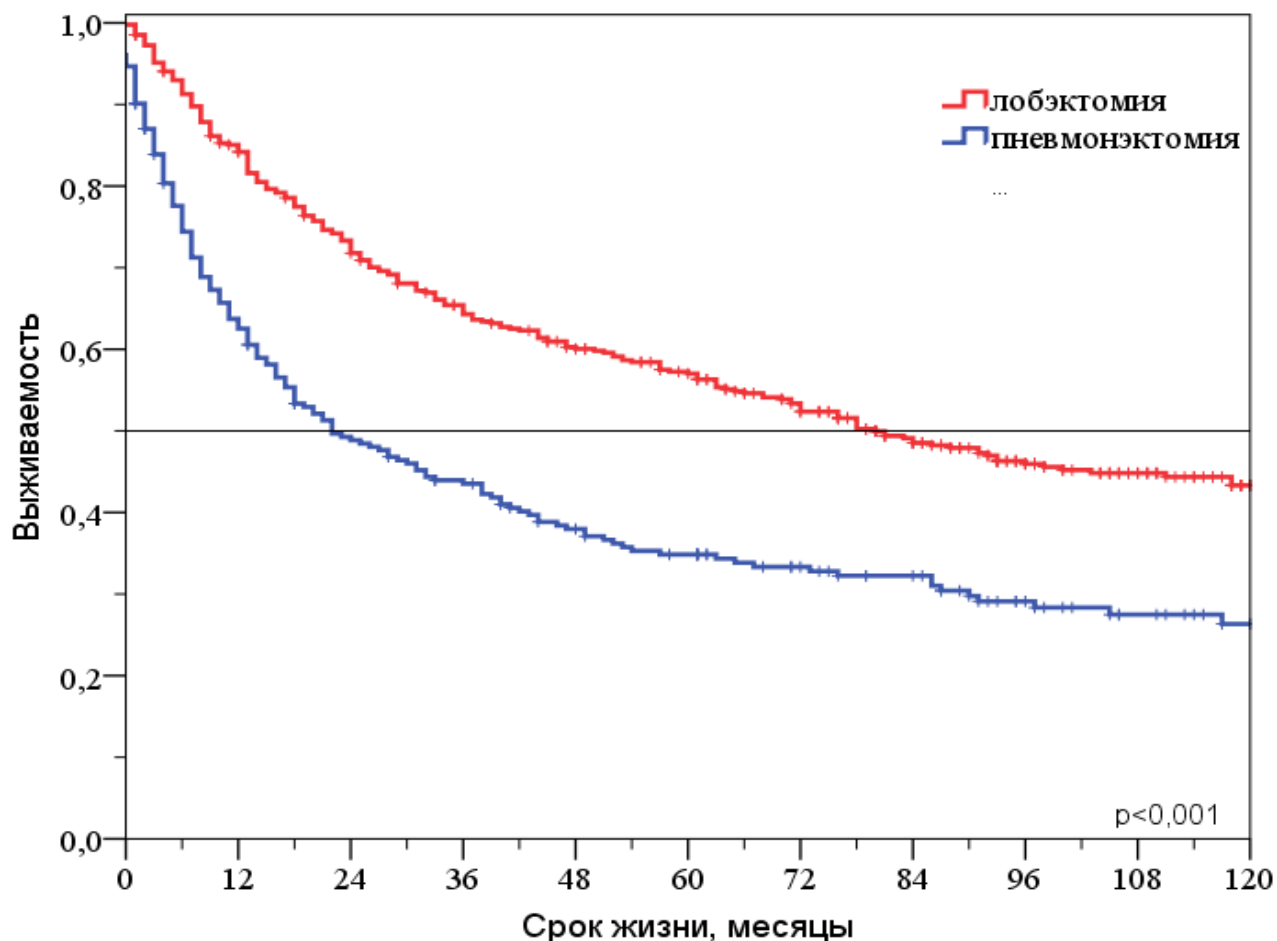


Рисунок 6 – Безрецидивная выживаемость больных НМРЛ в зависимости от объёма резекции лёгкого

Безрецидивная выживаемость при выполнении органосохраняющих операций была статистически значимо лучше, чем при пневмонэктомии (log rank, $p < 0,001$). Пятилетняя и десятилетняя выживаемость составила $57,2 \pm 1,4\%$ и $43,2 \pm 1,9\%$ при лобэктомии. При пневмонэктомии 5- и 10-летняя БРВ была $34,9 \pm 2,5\%$ и $26,2 \pm 3,1\%$ соответственно (рисунок 6). Медиана выживаемости после пневмонэктомии была $22,0 \pm 4,2$ месяца, в то время как при лобэктомии – $80,0 \pm 9,0$ месяцев.

Для анализа отдалённых результатов лечения больных обеих групп, было произведено их попарное сравнение в зависимости от объёма операции на лёгком (рисунок 7).

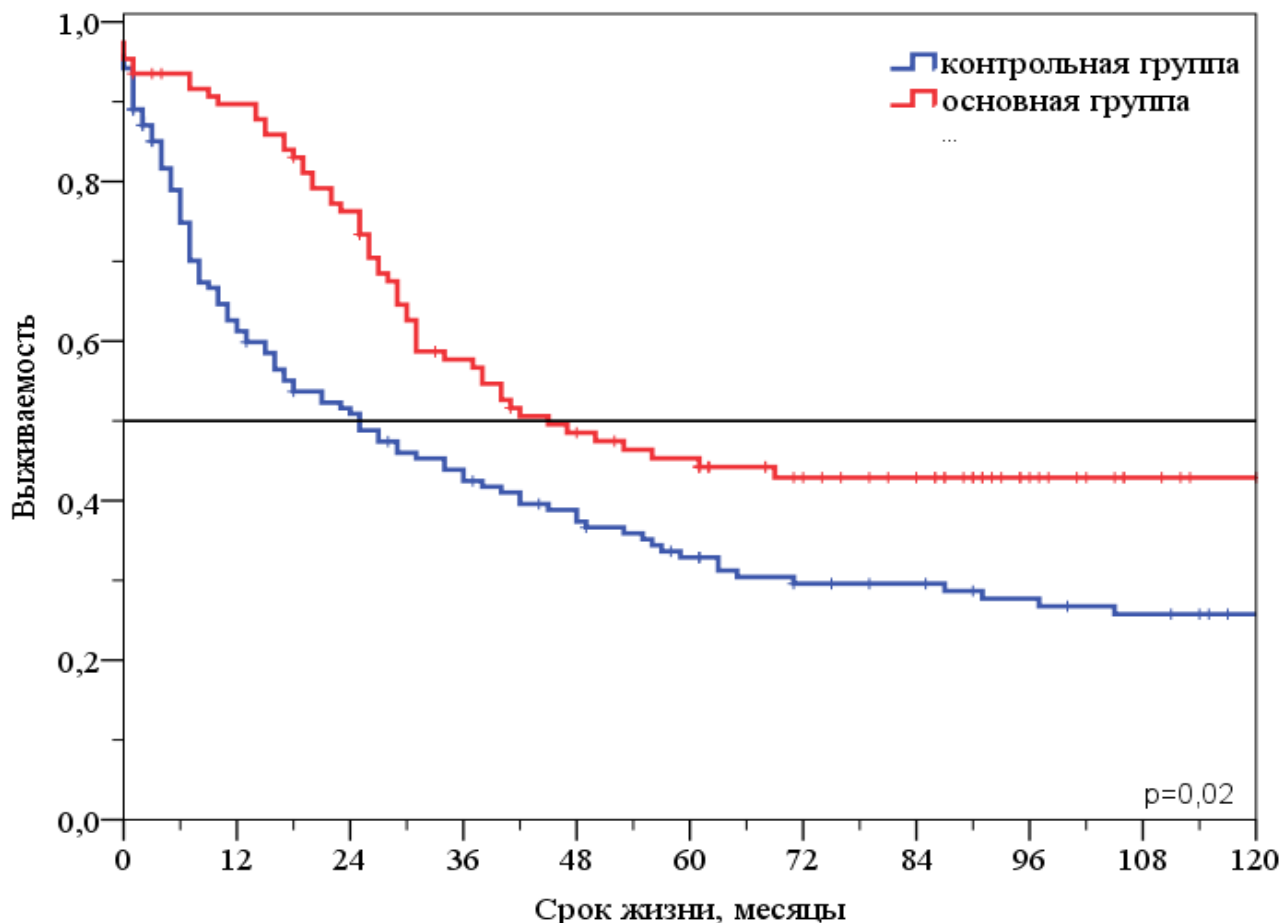


Рисунок 7 – Общая выживаемость больных, перенёвших пневмонэктомию

Общая выживаемость у больных основной группы, которым выполнили пневмонэктомию, была лучше, чем у пациентов контрольной группы. Пятилетняя и десятилетняя ОВ в контрольной группе были $32,9 \pm 3,9\%$ и $25,8 \pm 3,9\%$, в основной группе $45,2 \pm 5,0\%$ и $42,9 \pm 5,0\%$. Медиана выживаемости в основной группе была на 20 месяцев больше ($45,0 \pm 9,5$ и $25,0 \pm 6,2$ месяцев) (log rank, $p=0,02$).

При сравнении общей выживаемости больных, которым выполнили органосохраняющие операции, лучшие результаты получены у пациентов основной группы (рисунок 8).

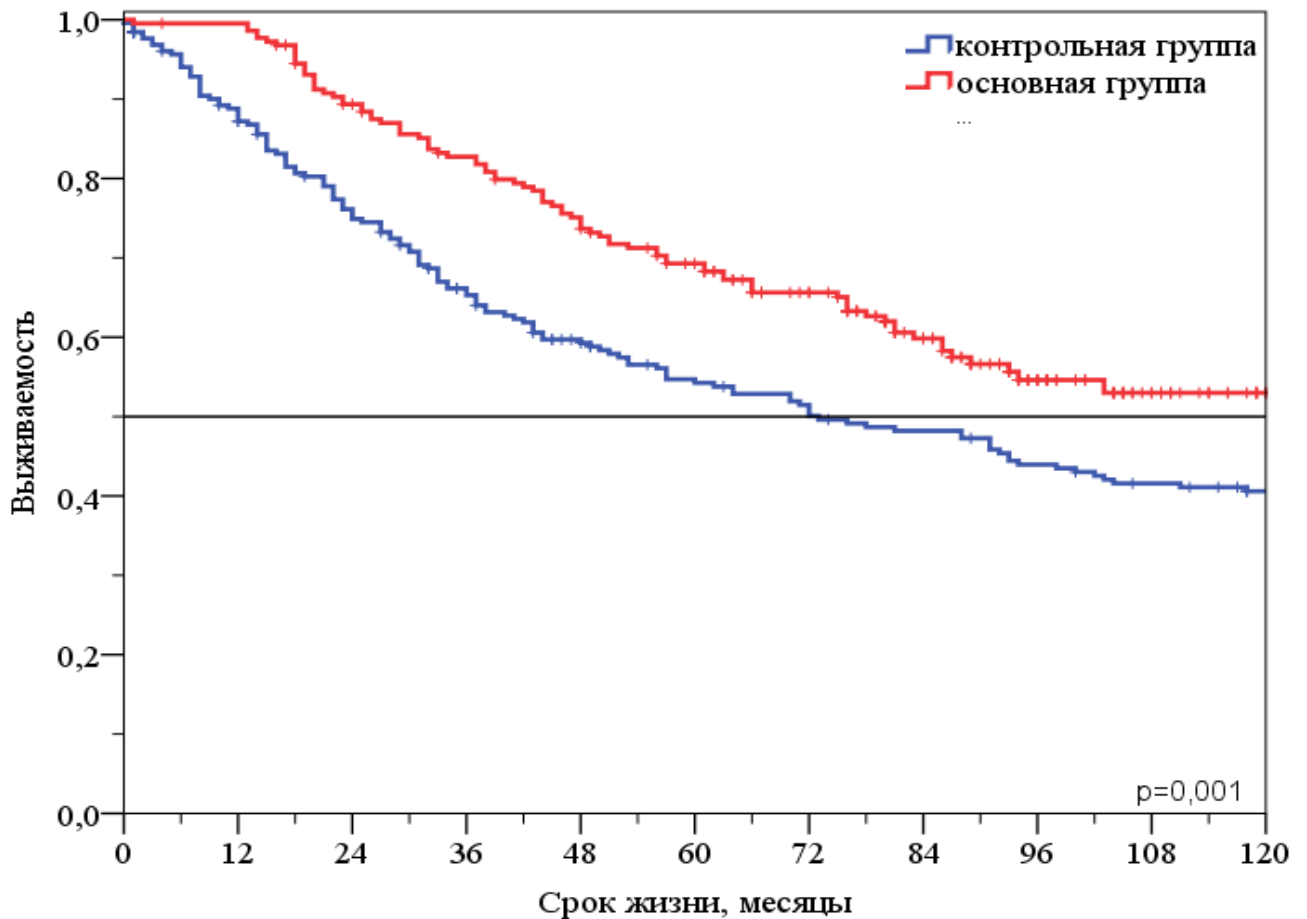


Рисунок 8 – Общая выживаемость больных, перенёсших лобэктомию

Медиана выживаемости у пациентов контрольной группы составила $73,0 \pm 10,4$ месяца, а в основной группе в период десятилетнего наблюдения не была достигнута. Пятилетняя и десятилетняя общая выживаемость в основной группе при выполнении лобэктомии была статистически значимо выше, чем в контрольной группе: $69,2 \pm 2,9\%$, $53,0 \pm 3,4\%$ и $54,8 \pm 2,5\%$, $40,8 \pm 3,2\%$ соответственно (log rank, $p=0,001$).

Для того чтобы исключить влияние на отдалённые результаты метастатического поражения лимфоузлов, было проведено сравнение среди пациентов, которым выполнили лобэктомию и пневмонэктомию без поражения региональных лимфоузлов ($pT_{1-4}N_0M_0$) (рисунок 9).

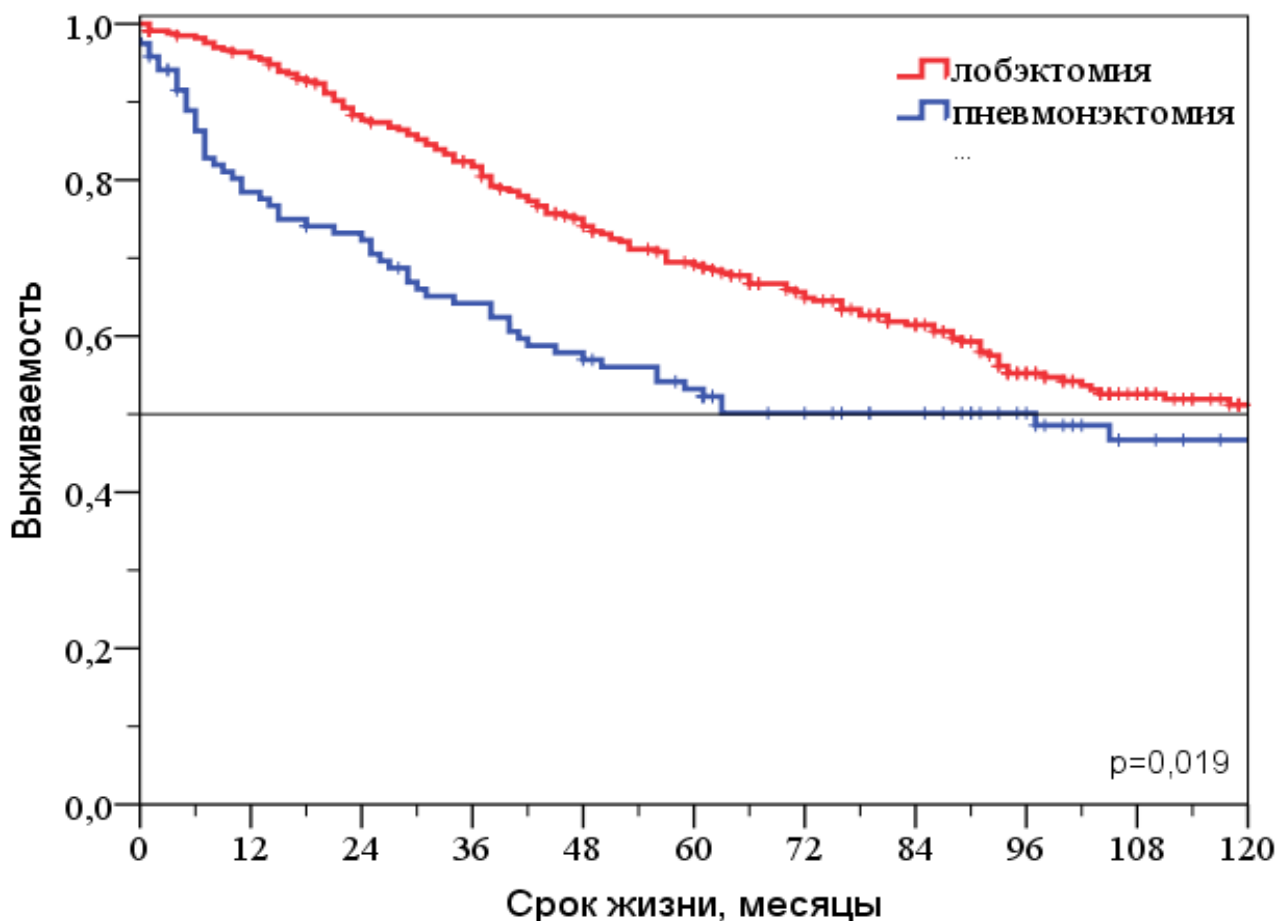


Рисунок 9 – Общая выживаемость в зависимости от объёма резекции лёгкого у больных НМРЛ без региональных метастазов ($pT_{1-4}N_0M_0$)

При отсутствии поражения регионального лимфатического коллектора и лимфоузлов при выполнении органосохраняющих операций получены статистически значимо лучшие отдалённые результаты, чем при пневмонэктомии (log rank, $p=0,019$). 5- и 10-летняя общая выживаемость составили: $69,4\pm 1,9\%$, $51,2\pm 2,6\%$ и $53,2\pm 4,7\%$, $46,7\pm 5,6\%$ соответственно. Медиана выживаемости при выполнении лобэктомии в течение 10 лет не была достигнута, а при пневмонэктомии составила $97,0\pm 32,8$ месяцев.

Также было проведено сравнение в группах больных без поражения региональных лимфоузлов ($pT_{1-4}N_0M_0$) (рисунок 10).

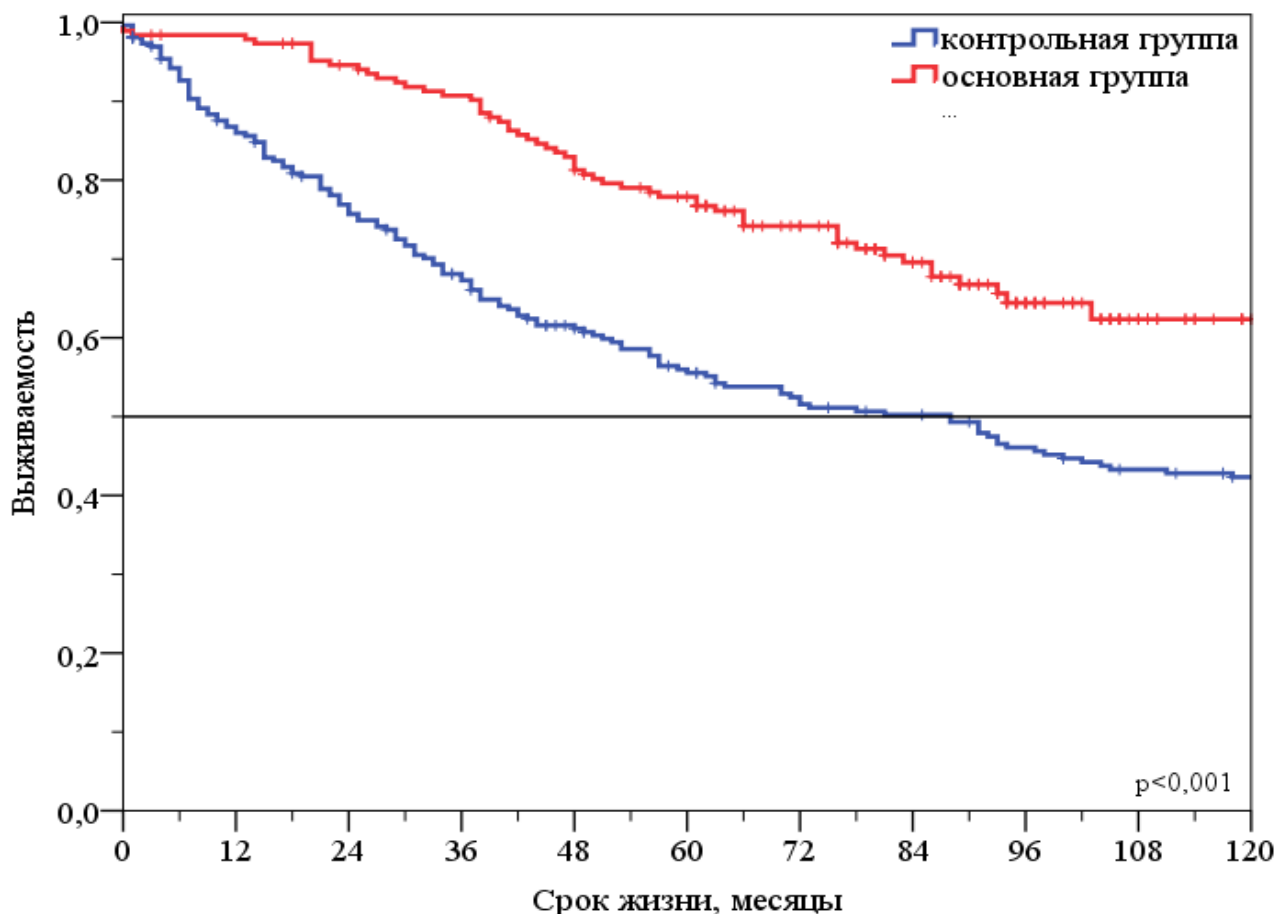


Рисунок 10 – Общая выживаемость по группам больных НМРЛ без региональных метастазов ($pT_{1-4}N_0M_0$)

При сравнении двух данных подгрупп выявлено, что пяти- и десятилетняя общая выживаемость у пациентов основной группы без поражения лимфоузлов была статистически значимо лучше, чем у больных контрольной группы: $77,9 \pm 3,2\%$, $62,3 \pm 3,8\%$ и $56,0 \pm 2,5\%$, $42,2 \pm 3,1\%$ соответственно (log rank, $p < 0,001$). Медиана выживаемости в основной группе не была достигнута, а в контрольной группе была $88,0 \pm 11,7$ месяцев. Соотношение по объёму операции на лёгком было следующее: в контрольной группе было выполнено 78 (29,5%) пневмонэктомий и 186 (70,5%) лобэктомий; в основной группе 41 (21,8%) пневмонэктомий и 147 (78,2%) лобэктомий.

С целью оценки эффективности объёма хирургического вмешательства при центральной и периферической клинко-анатомической форме рака проведено сравнение результатов лечения отдельно для каждой формы.

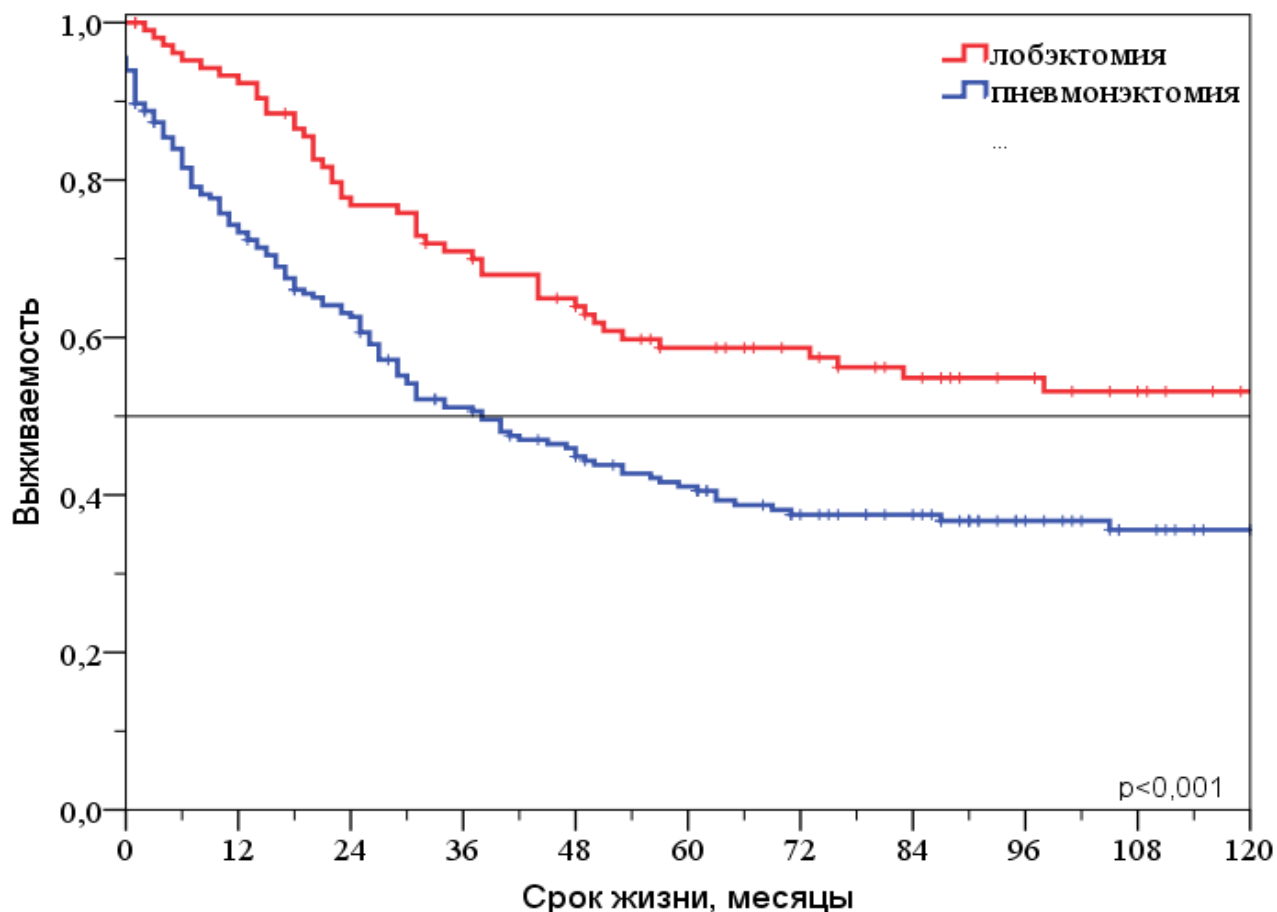


Рисунок 11 – Общая выживаемость больных с центральным НМРЛ в зависимости от объёма резекции лёгкого

При центральной форме рака преобладали органосохраняющие операции – пневмонэктомии 66,7% (214 из 321). Общая выживаемость при выполнении лобэктомии была статистически значимо выше, чем при пневмонэктомии (log rank, $p < 0,001$) (рисунок 11). 5- и 10-летняя общая выживаемость составили: $58,8 \pm 5,0\%$, $53,2 \pm 5,2\%$ и $41,1 \pm 3,0\%$, $35,6 \pm 3,5\%$ соответственно. Медиана выживаемости при выполнении лобэктомии не была достигнута, при пневмонэктомии была $38,0 \pm 6,4$ месяцев. При сравнении двух данных подгрупп выявлено, что у больных, которым выполнили пневмонэктомию, только у 46,3% (99 из 214) отсутствовали региональные метастазы. У пациентов, которые перенесли лобэктомию, не было региональных метастазов в 65,4% (70 из 107).

Была произведена оценка отдалённых результатов хирургического лечения у пациентов двух групп с центральным НМРЛ (рисунок 12).

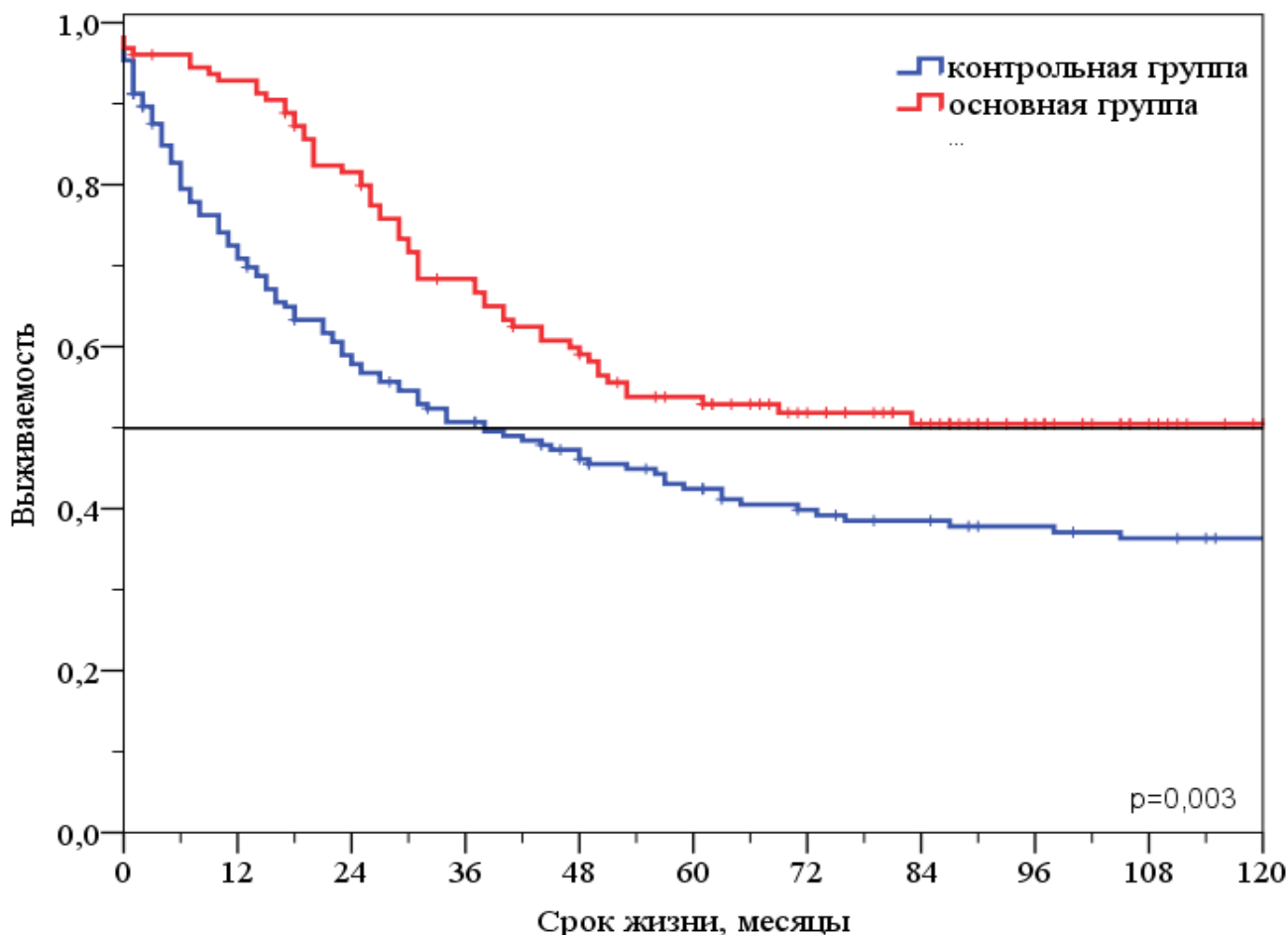


Рисунок 12 – Общая выживаемость у больных двух групп с центральным НМРЛ

Отдалённые результаты у больных с центральным НМРЛ в основной группе превосходили таковые у пациентов контрольной группы. Пяти- и десятилетняя общая выживаемость составили $53,9 \pm 4,5\%$, $50,5 \pm 4,7\%$ и $42,4 \pm 3,3\%$, $36,3 \pm 3,7\%$ в основной и контрольной группе соответственно (log rank, $p=0,003$). Медиана выживаемости в контрольной группе составила $38,0 \pm 8,8$ месяцев, а в основной не была достигнута.

Выполнение лобэктомии при периферическом НМРЛ также показало преимущество в отдалённых результатах (рисунок 13). 5- и 10-летняя выживаемость при выполнении лобэктомии была $62,3 \pm 1,8\%$ и $43,7 \pm 2,4\%$. Пятилетняя выживаемость при пневмонэктомии была $24,6 \pm 6,4\%$. Наибольший период наблюдения больных с периферическим НМРЛ, перенёсших пневмонэктомию, составил $117 \pm 6,6$ месяцев. ОВ была $15,3 \pm 6,6\%$. Медиана

выживаемости при лобэктомии была больше на 63 месяца: $91,0 \pm 7,3$ и $28,0 \pm 6,0$ месяцев соответственно (log rank, $p < 0,001$).

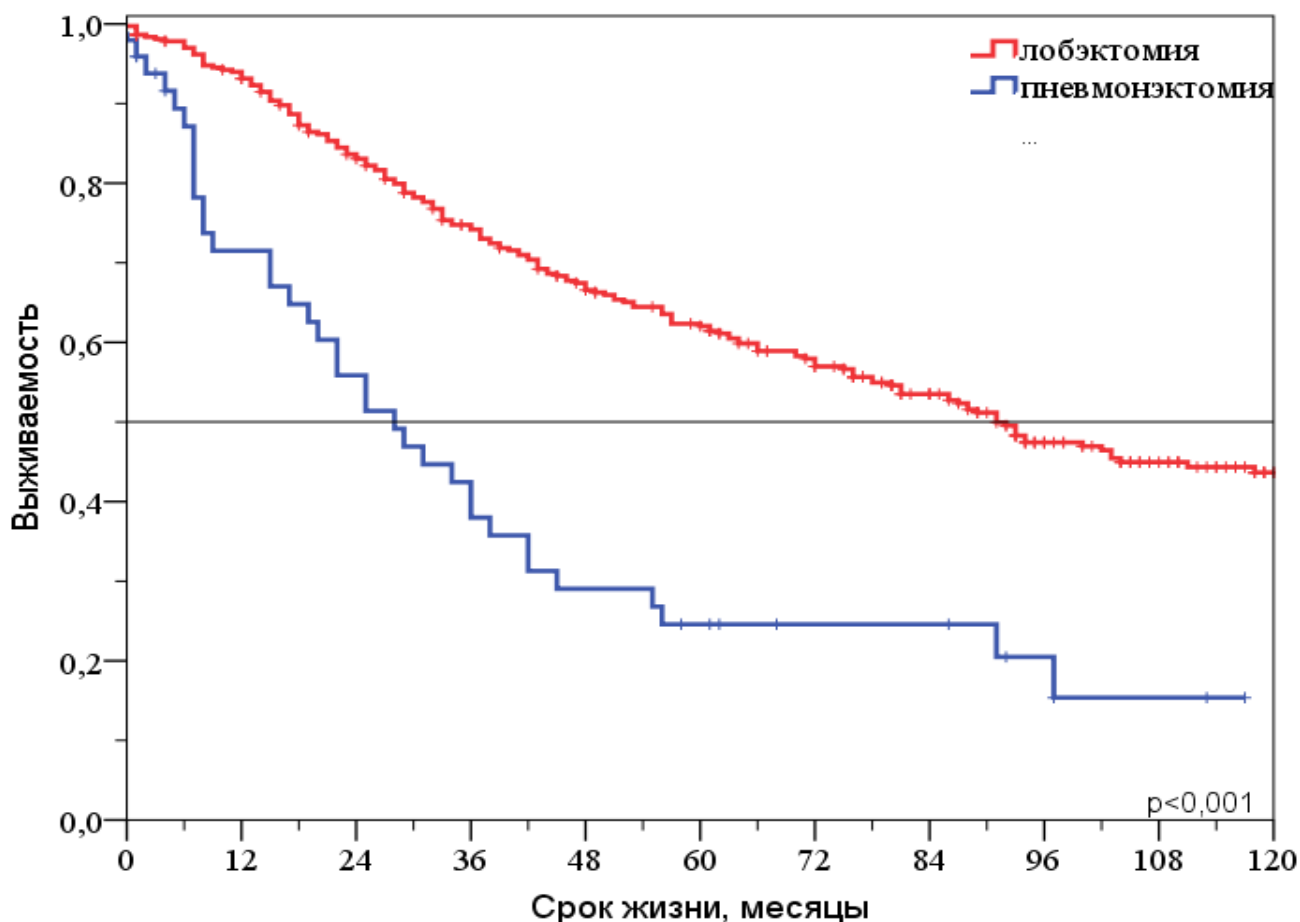


Рисунок 13 – Общая выживаемость при периферическом НМРЛ в зависимости от объёма операции на лёгком

Среди пациентов с периферическим НМРЛ, перенёсших пневмонэктомию, только у 40,8% (20 из 49) не было поражения региональных лимфоузлов. У больных, которым были выполнены органосохраняющие операции, метастазы в лимфоузлах отсутствовали в 71,1% (263 из 370).

У пациентов с периферическим НМРЛ основной группы отдалённые результаты были статистически значимо лучше, чем в контрольной группе (рисунок 14).

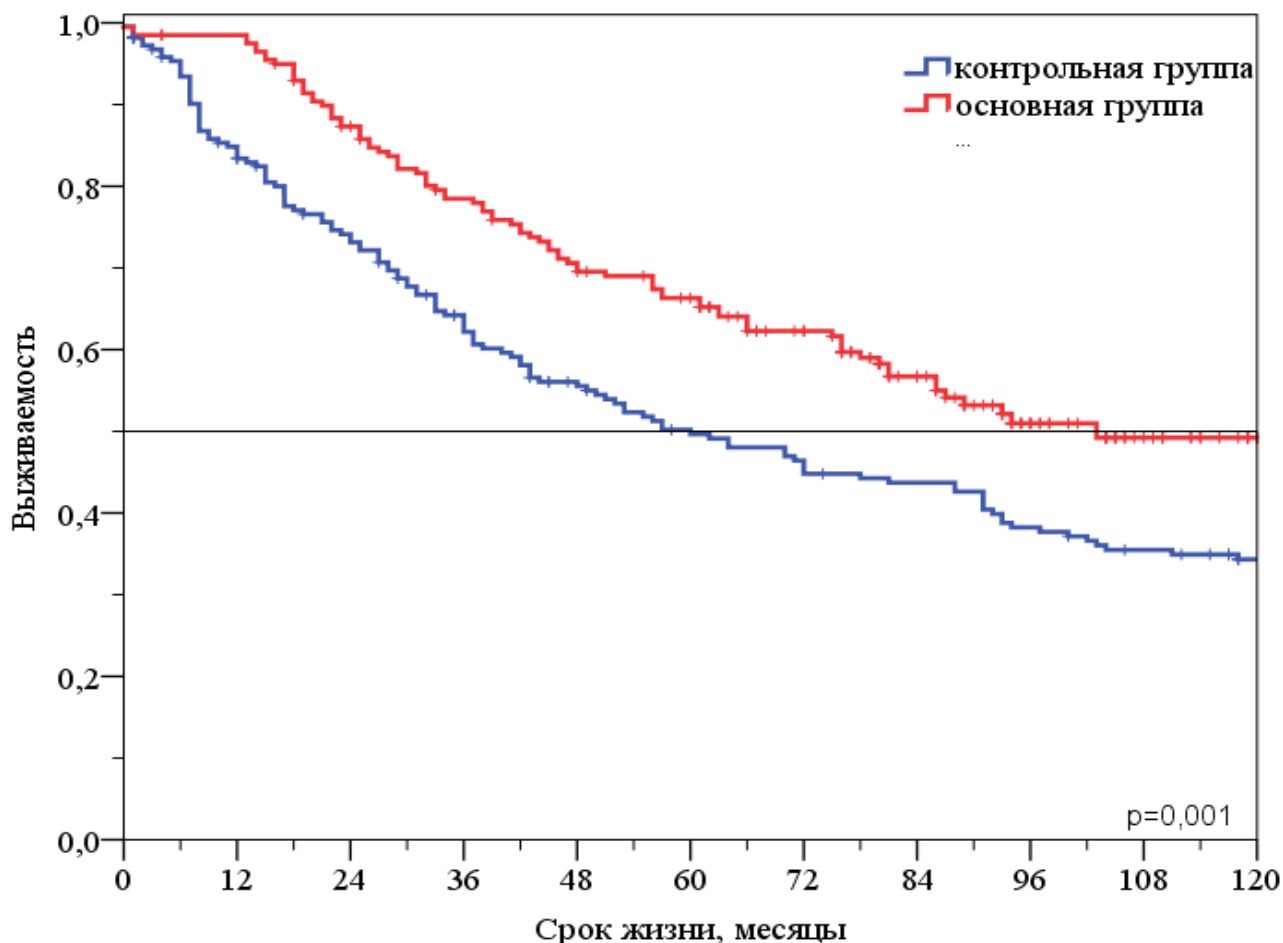


Рисунок 14 – Общая выживаемость у больных двух групп при периферическом НМРЛ

Медиана выживаемости увеличивалась на 43 месяца по сравнению с больными контрольной группы ($103 \pm 8,6$ и $60,0 \pm 7,9$ месяцев). 5- и 10-летняя ОВ составила $66,2 \pm 3,2\%$, $49,1 \pm 3,7\%$ и $50,2 \pm 2,9\%$, $34,3 \pm 3,5\%$ в основной и контрольной группе соответственно (log rank, $p=0,001$). Из 219 больных контрольной группы у 157 (71,7%) отсутствовали региональные метастазы; а в основной группе таких больных было меньше – 63,0% (126 из 200).

Для оценки влияния стороны локализации опухоли мы сравнили отдалённые результаты при НМРЛ правого и левого лёгкого. Полученные показатели практически не отличались (рисунок 15).

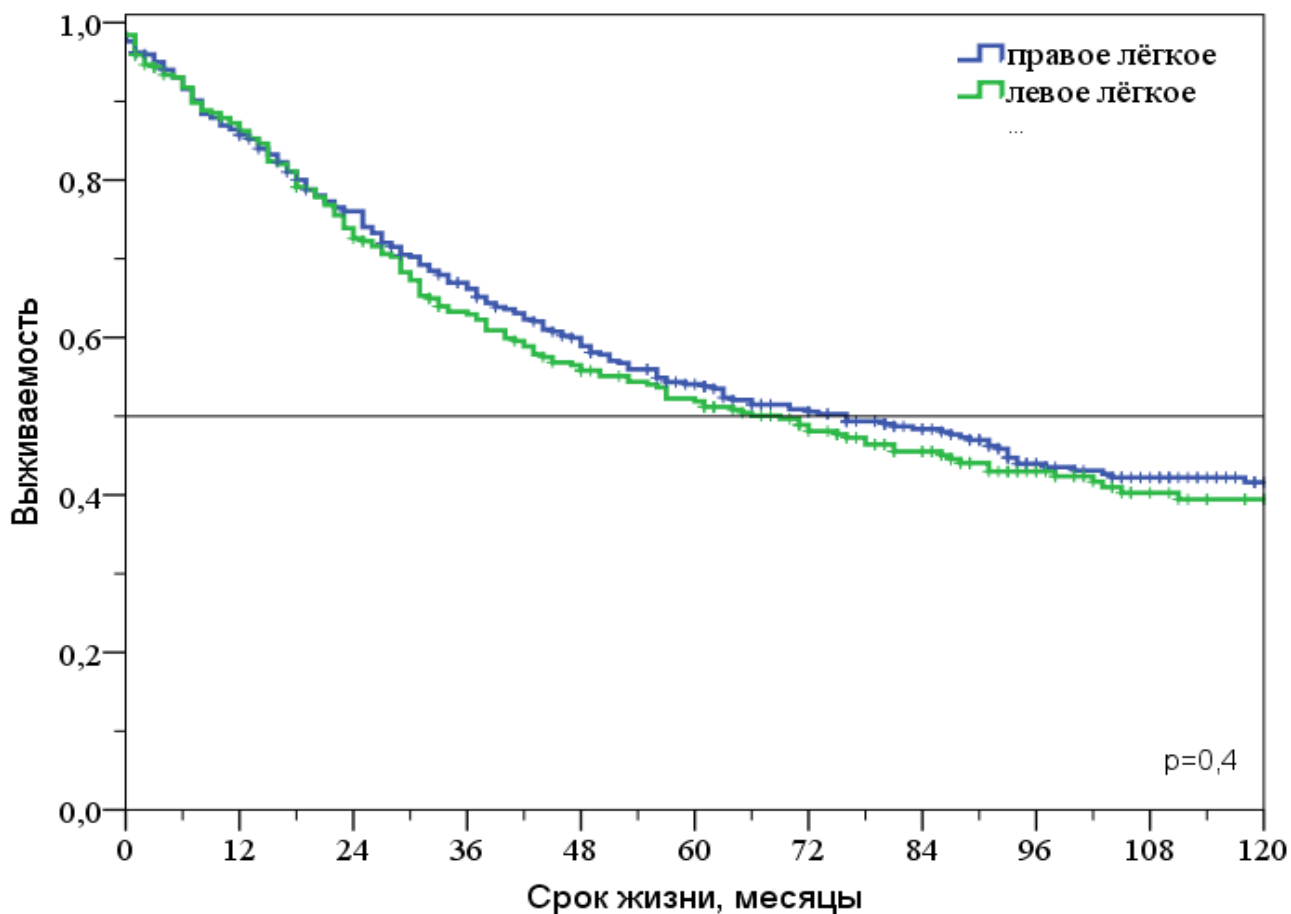


Рисунок 15 – Отдалённые результаты у больных с НМРЛ в зависимости от стороны поражения

Медиана выживаемости составила $76,0 \pm 9,1$ и $69,0 \pm 10,2$ месяцев при раке правого и левого лёгкого соответственно. Пятилетняя ОВ была $54,1 \pm 1,6\%$ и $52,3 \pm 2,0\%$, десятилетняя ОВ была $41,6 \pm 2,2\%$ и $39,5 \pm 2,7\%$ при раке правого и левого лёгкого соответственно (log rank, $p=0,4$).

При сравнении отдалённых результатов лечения больных с первичной опухолью правого лёгкого выявлено преимущество у пациентов основной группы (рисунок 16).

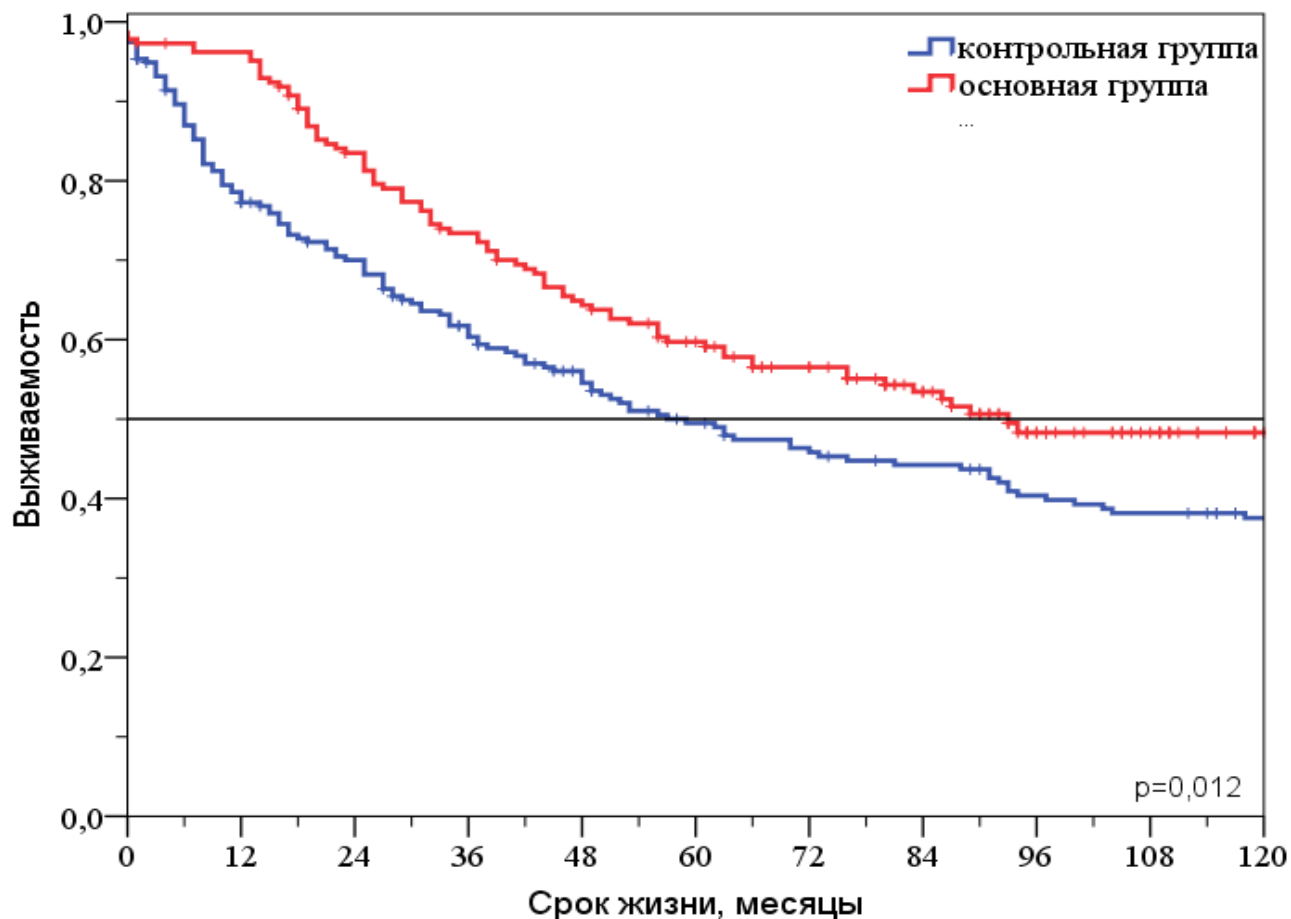


Рисунок 16 – Отдалённые результаты у больных с НМРЛ правого лёгкого в зависимости от группы

Общая пятилетняя и десятилетняя выживаемость при локализации в правом лёгком в основной группе составила $59,8 \pm 3,4\%$ и $48,2 \pm 3,9\%$. В контрольной группе данные показатели статистически значимо были хуже - $49,5 \pm 2,8\%$ и $37,6 \pm 3,3\%$ (log rank, $p=0,012$). Медиана выживаемости в основной группе составила $93,0 \pm 9,1$ месяца, тогда как в контрольной – $59,0 \pm 9,3$ месяцев.

Отдалённые результаты лечения при левосторонней локализации опухоли представлены на графике (рисунок 17).

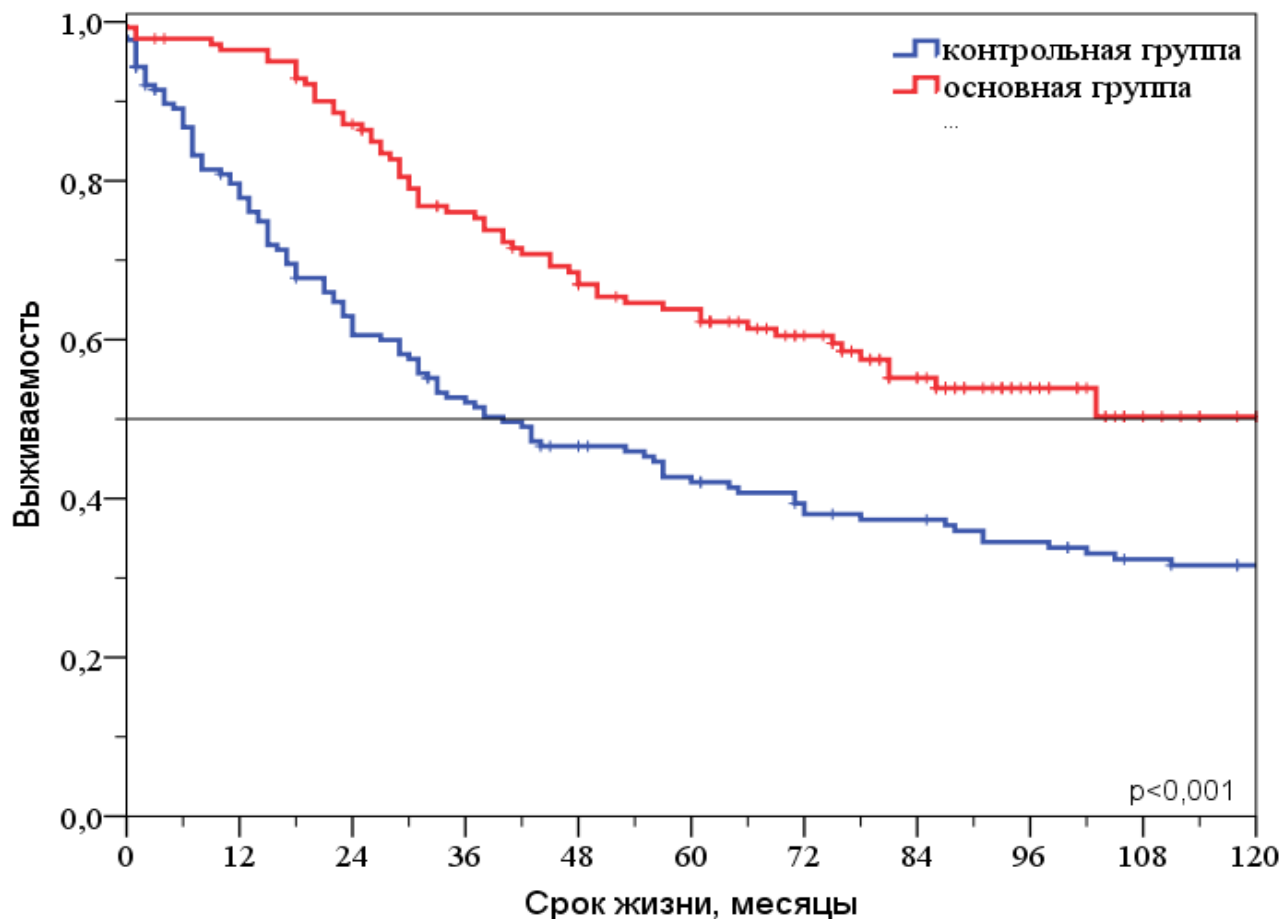


Рисунок 17 – Отдалённые результаты у больных с НМРЛ левого лёгкого в зависимости от группы

Общая пятилетняя и десятилетняя выживаемость при локализации опухоли в левом лёгком в основной группе статистически значимо была больше, чем в контрольной группе: $63,9 \pm 4,1\%$, $50,2 \pm 5,5\%$ и $42,8 \pm 3,5\%$, $31,6 \pm 3,8\%$ соответственно (log rank, $p < 0,001$). Медиана выживаемости в контрольной группе составила $40,0 \pm 8,8$ месяцев, а в основной группе больных не была достигнута в период десятилетнего наблюдения.

Очевидно, что, несмотря на сторону поражения, у больных основной группы получены статистически значимо лучшие результаты.

Конечно, на отдалённые результаты также влияла и стадия заболевания. Однако при сравнении в группах с одинаковыми TNM, отдалённые результаты у больных основной группы были выше, особенно при резекции лёгкого, чем у больных контрольной группы.

4.4. Комбинированные и бронхопластические операции

Кроме «типичных» оперативных вмешательств на лёгком, у 101 (13,6%) пациента с НМРЛ были выполнены комбинированные операции. Все комбинированные операции условно были поделены на три типа: трахеобронхопищеводные, сосудисто-предсердные и париетально-диафрагмальные (Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И., 2000).

В пяти случаях были выполнены комбинированные операции с сочетанием разного типа резекций соседних органов и анатомических структур. В пяти случаях было сочетание оперативного пособия на сосудах и бронхах. В одном случае потребовалась резекция рёбер и предсердия. Таким образом, всего было выполнено 106 комбинированных оперативных пособий у 101 пациента (таблица 31).

Таблица 31 – Комбинированные операции

| Тип | Количество | % |
|----------------------------|------------|-------|
| Трахеобронхопищеводные | 40 | 37,7% |
| Сосудисто-предсердные | 52 | 49,1% |
| Париетально-диафрагмальные | 14 | 13,2% |
| Всего | 106 | 100% |

Наибольшее количество комбинированных операций было произведено при прорастании опухоли в перикард, устье лёгочных вен, ствол лёгочной артерии или левое предсердие – пятьдесят два. Выполнено восемнадцать резекций предсердия. Резекция предсердия осуществлялась сшивающим аппаратом с последующим дополнительным наложением обвивного шва поверх механического нитью пролен. В восьми случаях выполнена резекция ствола лёгочной артерии (четыре циркулярных, четыре клиновидных) для сохранения кровоснабжения остающейся части лёгкого. У двадцати шести больных выполнена резекция перикарда при прорастании его опухолью. При обширных дефектах перикарда и опасности вывиха сердца, осуществлялась пластика перикарда покрытой проленовой сеткой.

При прорастании опухоли в грудную стенку или диафрагму выполнялась резекция с поражёнными анатомическими структурами. Всего выполнено четырнадцать таких операций. У шести пациентов выполнена резекция диафрагмы. Дефект в диафрагме, как правило, ушивался двухрядным швом. В трёх случаях, при обширных дефектах выполнена пластика диафрагмы с использованием аллотрансплантата (покрытая проленовая сетка). У восьми больных была выполнена резекция грудной стенки с поражёнными рёбрами (от одного до четырёх). Мы старались выполнять моноблочное удаление опухоли с поражённой частью грудной стенки, если это было возможно осуществить технически.

Трахеобронхопищеводных операций было выполнено сорок. У одного пациента при прорастании опухоли в пищевод потребовалось выполнение резекции пищевода.

В семи случаях была выполнена резекция трахеи. В трёх случаях при центральном раке лёгкого с переходом опухоли на трахею и противоположный бронх, была произведена циркулярная резекция трахеи. У четырёх больных с центральным раком с распространением опухоли на значительную часть главного бронха и бифуркацию трахеи выполнена клиновидная резекция трахеи. Только у одного пациента патологический процесс располагался в левом главном бронхе с переходом на карину и правый главный бронх, что потребовало циркулярной резекции трахеи с наложением анастомоза между трахеей и правым главным бронхом. У остальных пациентов опухоль была в правом лёгком.

У тридцати двух пациентов выполнены органосохраняющие бронхопластические операции (таблица 32).

Таблица 32 - Общая характеристика пациентов с органосохраняющими бронхопластическими операциями

| Характеристики | | количество | % |
|-------------------|-----------------|------------|---------|
| Пол | мужской | 32 | 100% |
| | женский | - | - |
| Возраст | средний | 55,3±9,9 | (22-74) |
| Сторона | справа | 19 | 59,4% |
| | слева | 13 | 40,6% |
| pT | T ₁ | 6 | 18,8% |
| | T ₂ | 18 | 56,3% |
| | T ₃ | 6 | 18,8% |
| | T ₄ | 2 | 6,3% |
| pN | N ₀ | 16 | 50,0% |
| | N ₁ | 10 | 31,3% |
| | N ₂ | 6 | 18,7% |
| Стадия pTNM | IA | 3 | 9,4% |
| | IB | 9 | 28,1% |
| | IIA | 1 | 3,1% |
| | IIB | 10 | 31,3% |
| | IIIA | 7 | 21,9% |
| | IIIB | 2 | 6,2% |
| Гистология | плоскоклеточный | 25 | 78,2% |
| | аденокарцинома | 4 | 12,5% |
| | аденосквамозный | 1 | 3,1% |
| | крупноклеточный | 2 | 6,2% |
| Резекция артерии | да | 4 | 12,5% |
| | нет | 28 | 87,5% |
| Радикальность (R) | R ₀ | 30 | 93,8% |
| | R ₁ | 2 | 6,2% |
| Всего | | 32 | 100% |

Показанием для циркулярной резекции главного бронха являлись опухоли устья долевого бронха или опухоли, распространяющиеся по главному бронху на устье долевого бронха с соседней доли. Не всегда возможно было установить правильные показания к бронхопластической операции на предоперационном этапе. Окончательное решение о возможности выполнения циркулярной резекции бронха или артерии принималось только интраоперационно. У всех пациентов, которым были выполнены бронхопластические органосохраняющие операции, было произведено удаление долевых лимфоузлов (12 группа) остающейся доли лёгкого (Аксарин А.А. и др., 2022). В случае отсутствия метастатического

поражения данной группы лимфоузлов (и артерии) выполнялась лоб-билобэктомия с бронхопластикой. При наличии метастазов в долевым лимфоузлах остающейся доли выполнялась пневмонэктомия. После резекционного этапа обязательно проводилось срочное исследование краёв резекции бронха на наличие опухолевых клеток. Все бронхопластические органосохраняющие операции выполнены пациентам мужского пола. Средний возраст составил $55,3 \pm 9,9$ лет. Чаще такие операции выполнялись при опухолях правого лёгкого (19 – 59,4%). У половины пациентов отсутствовали метастазы в регионарных лимфоузлах. У трети пациентов было поражение регионарных лимфоузлов первого порядка (10 – 31,3%). У шести больных диагностировано поражение средостенных лимфоузлов (18,7%). Чаще бронхопластические операции выполнялись при IIВ (10 – 31,3%), IV (9 – 28,1%) и IIIА (7 – 21,9%) стадиях. У четырёх больных выполнена циркулярная резекция лёгочной артерии. В двух случаях при прорастании опухоли и двух случаях при прорастании метастазов из лимфоузлов. У двадцати пяти пациентов морфологическая структура опухоли была представлена плоскоклеточным раком (78,2%). Аденокарцинома была у 4 больных (12,5%). Аденосквамозный и крупноклеточный рак встречался в единичных случаях. У двух пациентов после планового исследования гистологического материала были выявлены опухолевые клетки по краю резекции (R_1). Им проведена адьювантная лучевая терапия.

При наложении межбронхиального анастомоза в большинстве случаев мы использовали следующую технику. На мембранозную часть накладывался непрерывный шов, а на хрящевую часть накладывались узловы́е швы. При значительном различии в диаметре анастомозируемых бронхов применяли методику «телескопического» анастомоза, а также гофрирующие швы на мембранозную часть главного бронха.

У тринадцати больных (40,7%) с локализацией опухоли в верхнедолевом бронхе справа с переходом на правый главный бронх выполнена верхняя лобэктомия с резекцией правого главного бронха и наложением анастомоза между главным бронхом и промежуточным бронхом. У одного из них также выполнена

циркулярная резекция лёгочной артерии из-за прорастания метастатически поражённых лимфоузлов в артерию (Аксарин А.А. и др., 2022).

У двух пациентов (6,2%) с раком среднедолевого бронха справа и распространением опухоли по промежуточному бронху на верхнедолевой бронх выполнена верхняя билобэктомия с резекцией главного и промежуточного бронхов и наложением телескопического анастомоза между главным и нижнедолевым бронхом. У одного из них также выполнена циркулярная резекция лёгочной артерии из-за прорастания опухоли в артерию.

У четырёх больных (12,5%) выполнена нижняя билобэктомия справа с резекцией главного бронха и наложением анастомоза между главным бронхом и верхнедолевым бронхом при распространении опухоли из нижнедолевого бронха проксимально на устье верхнедолевого бронха.

У девяти больных (28,1%) с раком левого верхнедолевого бронха с переходом на левый главный бронх выполнена верхняя лобэктомия с резекцией главного бронха и анастомозом между главным бронхом и нижнедолевым бронхом. В двух случаях также выполнена циркулярная резекция лёгочной артерии. У одного из-за прорастания опухоли в артерию, у второго из-за прорастания метастатически поражённых лимфоузлов в артерию.

В четырёх случаях (12,5%) рака нижней доли левого лёгкого с переходом на главный бронх выполнена нижняя лобэктомия с циркулярной резекцией главного бронха и наложением анастомоза между главным бронхом и верхнедолевым бронхом.

Во всех случаях выполнения бронхопластических лобэктомий мы использовали васкуляризированные лоскуты для профилактики несостоятельности или бронхоартериального свища. Чаще использован лоскут медиастинальной плевры с клетчаткой 16 (50,0%), лоскут перикарда 8 (25,0%), межрёберный мышечный лоскут 7 (21,9%). В одном случае использовали лоскут из диафрагмы (3,1%).

В трёх случаях послеоперационный период протекал с осложнениями (9,4%). У двух пациентов развилась пневмония в оставшейся доле. У одного больного на

фоне фибрилляций предсердий развилась ТЭЛА мелких ветвей лёгочной артерии. Во всех случаях проведено успешное консервативное лечение. Послеоперационной летальности у больных с органосохраняющими бронхопластическими операциями не было.

В отдалённом периоде у трёх пациентов развился умеренный стеноз бронхиального анастомоза (9,4%). У двух после проведения лучевой терапии. Так как клинических проявлений стеноза не было, дополнительных лечебных мероприятий не потребовалось. У трёх пациентов развились локорегиональные рецидивы: у двух в анастомозе (R_1), у одного в средостении.

При изучении отдалённых результатов в группе органосохраняющих бронхопластических операций по сравнению с группой больных, которым выполнены пневмонэктомии получены хорошие результаты (рисунок 18).

При выполнении органосохраняющих операций с бронхопластическим расширенных лобэктомиях, однако статистически значимо лучше, чем при выполнении пневмонэктомии ($\log \text{rank}, p=0,01$). Общая пятилетняя выживаемость при бронхопластических лобэктомиях составила: 5-летняя $52,9 \pm 8,9\%$, 10-летняя $36,2 \pm 8,9\%$. При пневмонэктомиях: 5-летняя $38,0 \pm 2,4\%$, 10-летняя $31,9 \pm 3,1\%$. Медиана выживаемости после бронхопластических лобэктомиях составила $66,0 \pm 18,8$ месяцев, при пневмонэктомиях – $34,0 \pm 3,8$ месяца.

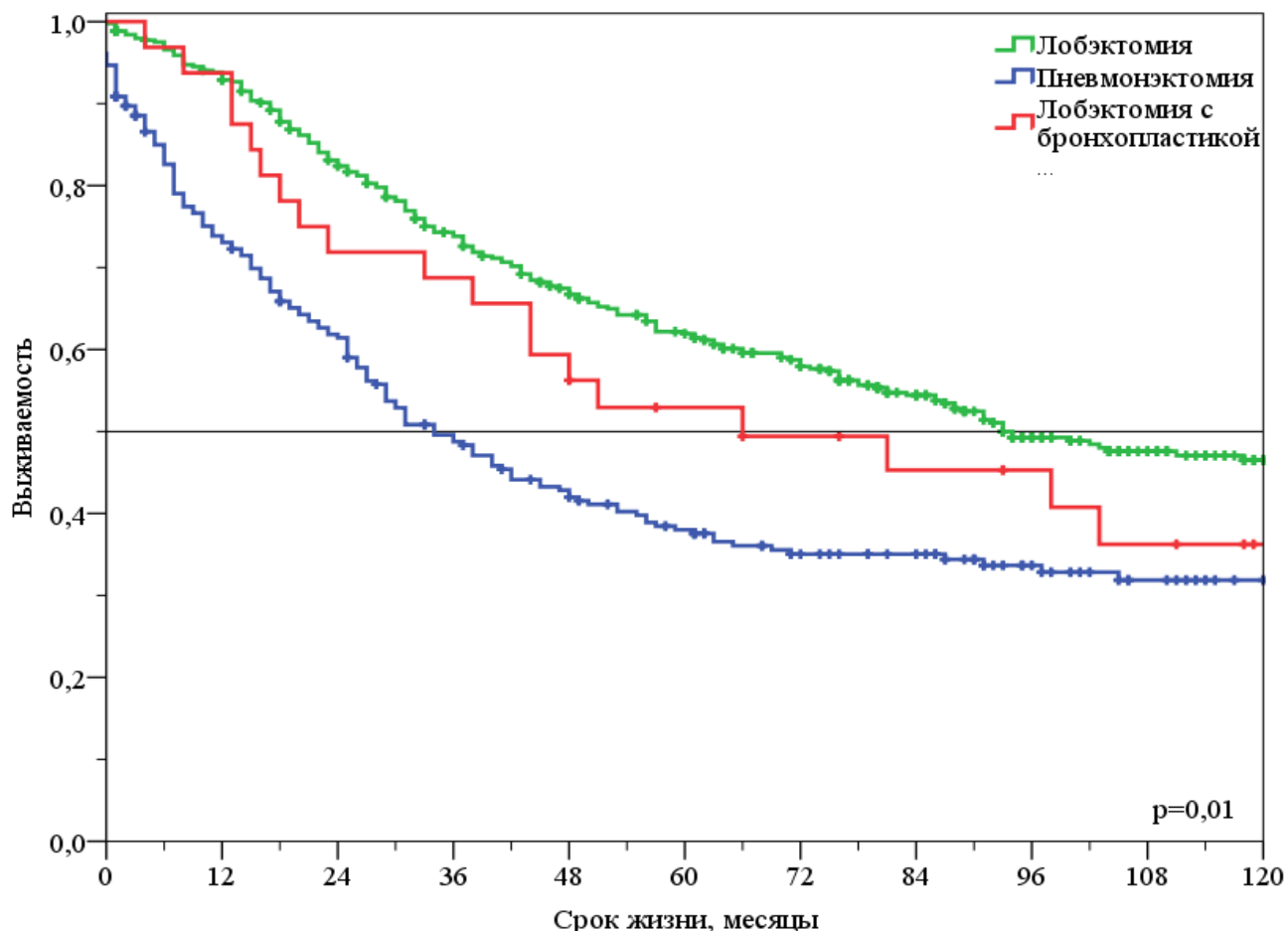


Рисунок 18 – Общая выживаемость у больных НМРЛ с органосохраняющими бронхопластическими операциями

Таким образом, радикальное хирургическое лечение больных НМРЛ должно проводиться с соблюдением онкологических принципов. Только проведение радикальной операции в объёме пневмонэктомии, билобэктомии и лобэктомии позволяет получить хорошие или удовлетворительные результаты. Поражение лимфоузлов средостения или прорастание опухоли в соседние анатомические структуры не является противопоказанием к оперативному лечению. Метастатическое поражение лимфоузлов средостения не является противопоказанием к оперативному лечению, так как радикальное лечение рака лёгкого обязательно должно включать медиастинальную лимфодиссекцию. Во всех случаях выполнения пневмонэктомии необходимо «плевризировать» бронхиальные швы с целью улучшения питания, регенерации и рубцевания культи бронха. В случае прорастания опухоли в соседние органы должны осуществляться

комбинированные оперативные вмешательства с резекцией поражённых анатомических структур, так как результаты комплексной терапии такой группы больных лучше с включением хирургического метода. Во всех случаях, когда это технически возможно, и отсутствует метастатическое поражение лимфоузлов остающейся доли (долей), необходимо выполнять органосохраняющие бронхопластические операции, в том числе комбинированные с резекцией бронхов и сосудов, так как отдалённые результаты у таких пациентов лучше, чем у перенёсших пневмонэктомию.

4.5. Объём лимфодиссекции у больных немелкоклеточным раком лёгкого

В контрольной группе пациентов выполнялись три варианта вмешательства на лимфатическом коллекторе:

1. Медиастинальная лимфодиссекция не выполнялась (удалялись только поражённые метастазами лимфоузлы).

2. Селективная (выборочная) лимфодиссекция (удалялись только воротные лимфоузлы, сигнальные средостенные лимфоузлы, а также поражённые лимфоузлы).

3. Систематическая лимфодиссекция (№2-9 по классификации Международной ассоциации изучения рака лёгкого – IASLC 2009).

У всех больных основной группы выполнена систематическая лимфодиссекция.

Селективная (выборочная) лимфодиссекция.

Селективная (выборочная) лимфодиссекция основана на знании лимфоотока от поражённой доли и срочного морфологического исследования «сигнальных» лимфоузлов. Объём лимфодиссекции был ограничен субсегментарными, сегментарными, долевыми, междолевыми, корневыми и «сигнальными» медиастинальными узлами с окружающей клетчаткой (Asamura H. et al., 1999; Keller S.M. et al., 2000; Gajra A. et al., 2003; Allen M.S. et al., 2006; Ishiguro F. et al., 2010).

Систематическая лимфодиссекция (ипсилатеральная радикальная систематическая лимфодиссекция).

Понятие «систематическая лимфодиссекция» (systematic nodal dissection – SND) было введено на рабочем совещании под эгидой IASLC в 1996г. (Goldstraw P., 1997; Graham A.N.J. et al., 1999; Watanabe S.I. et al., 2009). Она подразумевает принципиальное рутинное удаление ипсилатеральных лимфоузлов со второй по девятую группы (классификация IASLC, 2009). Систематическая лимфодиссекция (СЛД) подразумевает удаление единым блоком всех тканей, которые могут содержать опухолевые клетки, в том числе лимфатические узлы, протоки и окружающую клетчатку в пределах анатомических ориентиров (Goldstraw P., 1997; Graham A.N.J. et al., 1999; Watanabe S.I. et al., 2009). При выполнении СЛД необходимо соблюдать особую осторожность, чтобы не повредить лимфатические узлы (Watanabe S.I. et al. 2009). Методологические основы выполнения ипсилатеральной радикальной лимфодиссекции справа и слева несколько отличаются друг от друга.

Ипсилатеральная систематическая лимфодиссекция справа.

К лимфатическим узлам, которые подлежат удалению при выполнении ипсилатеральной систематической лимфодиссекции справа, относятся: субсегментарные (14), сегментарные (13), долевыми (12), междолевыми (11), ворот лёгкого (10), лёгочной связки (9), параэзофагеальные (8), субкаринальные (7), нижние паратрахеальные (4), превакулярные (3а), ретротрахеальные (3р), верхние паратрахеальные (2).

Границами выполнения СЛД справа с резекцией или удалением правого лёгкого являются (должны быть видны после лимфодиссекции) мобилизованная верхняя полая вена, правая и левая брахецефальные вены, правая брахецефальная артерия, восходящая дуга аорты (рисунок 19, 20), культя правого главного бронха или трахеобронхиальный угол), передняя и боковая стенки трахеи, её бифуркация, медиальная стенка левого главного бронха, пищевод (рисунок 21, 22, 23).

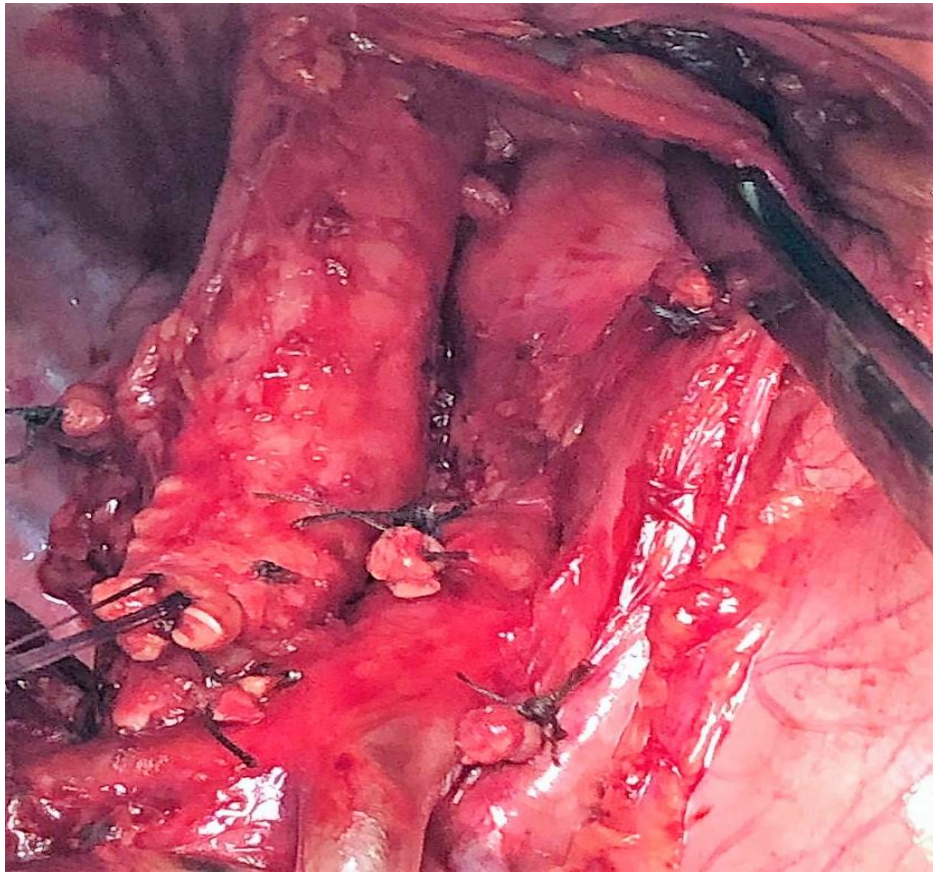


Рисунок 19 – Вид верхнего средостения после верхней лобэктомии справа и систематической лимфодиссекции (верхняя полая вена отведена влево)

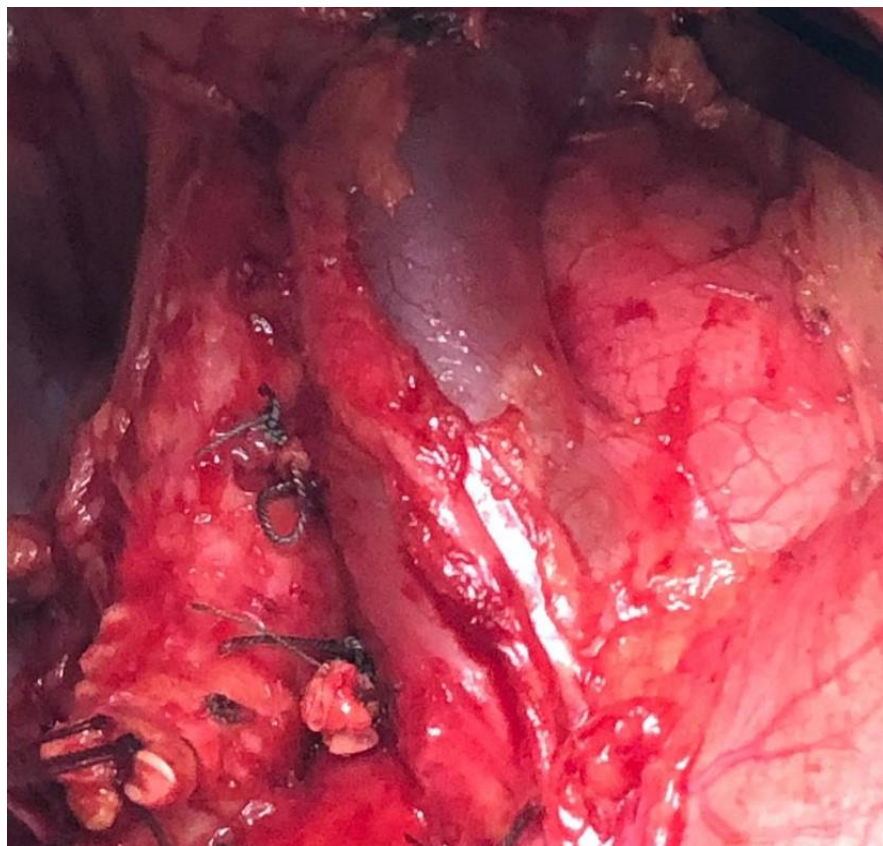


Рисунок 20 – Вид верхнего средостения после СЛД справа

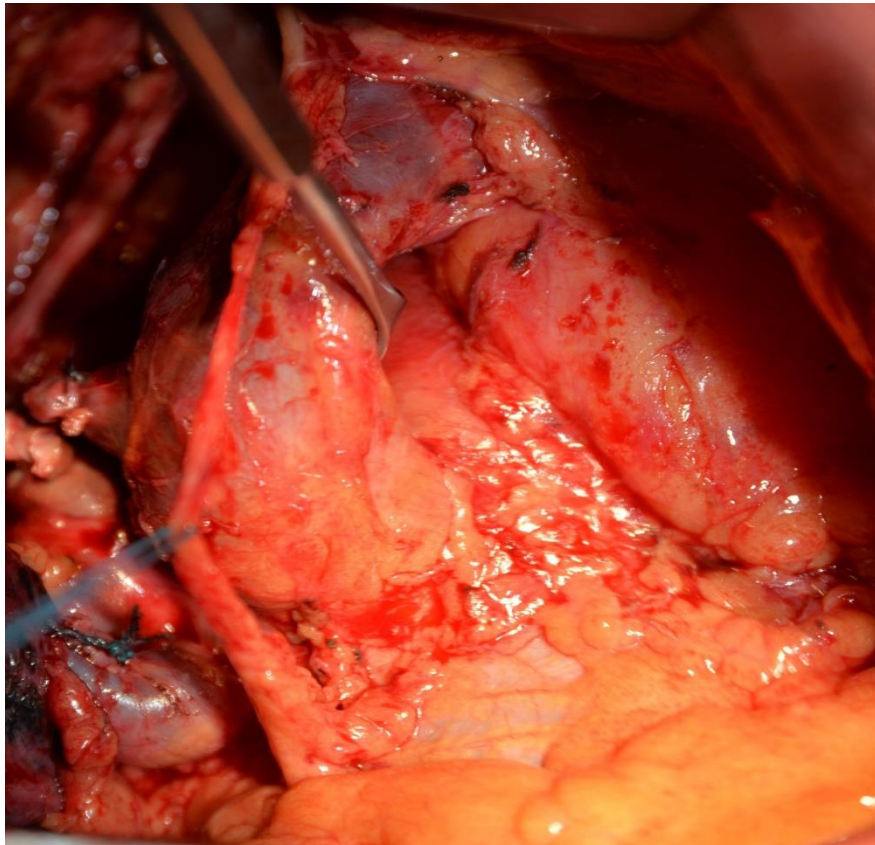


Рисунок 21 – Вид верхнего средостения после СЛД справа (верхняя полая вена смещена вправо)

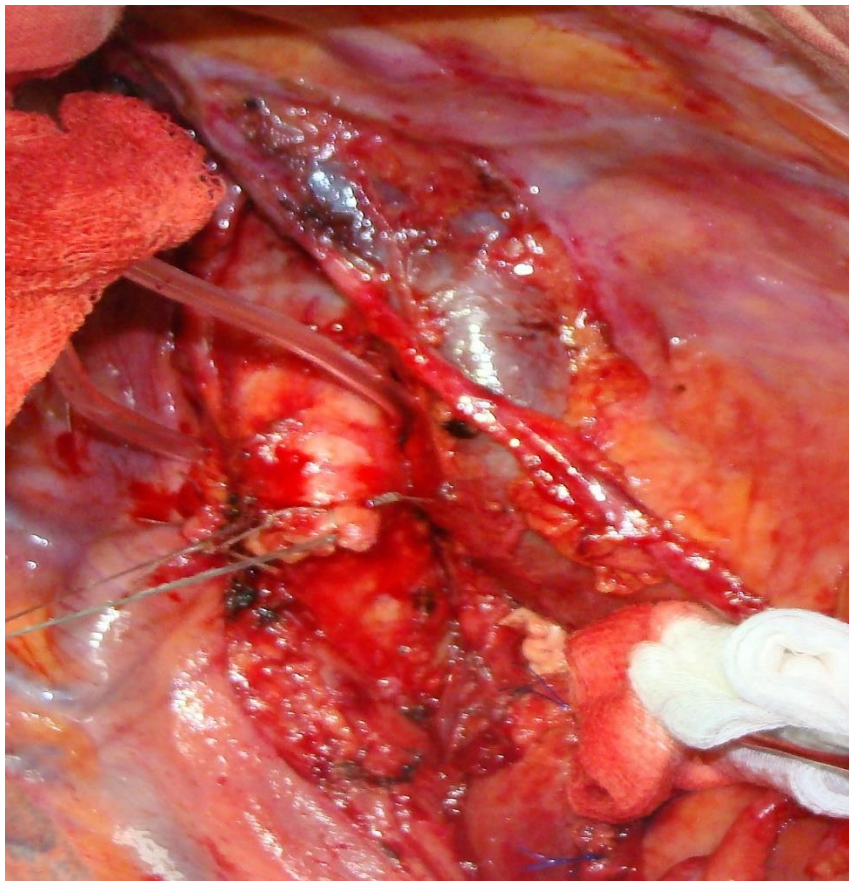


Рисунок 22 – Вид средостения после пневмонэктомии с СЛД справа

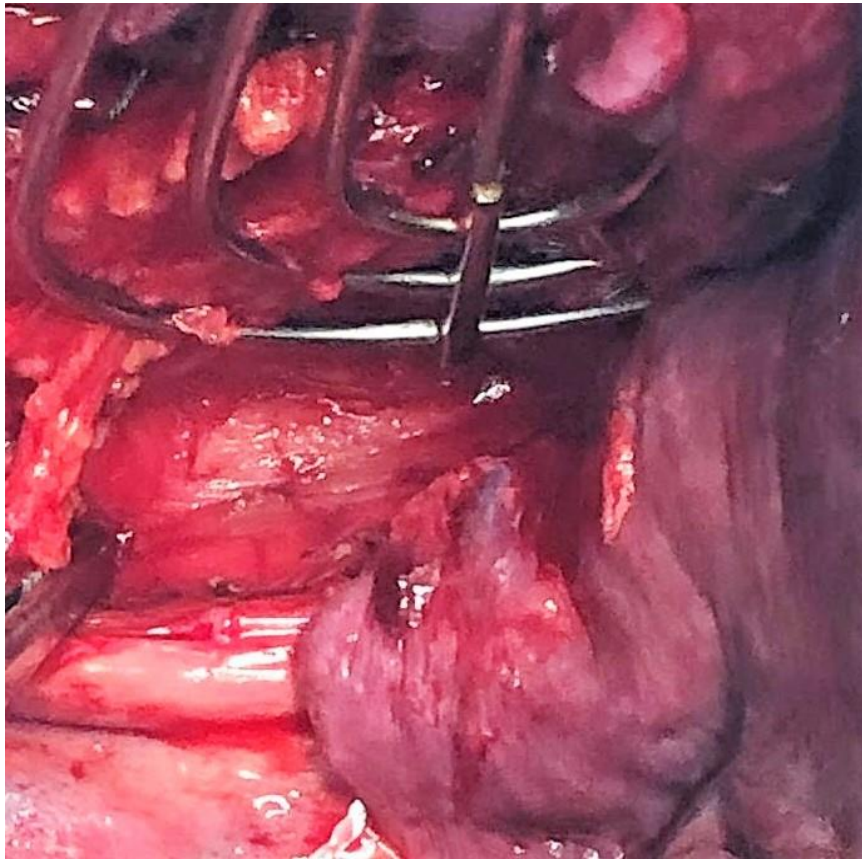


Рисунок 23 – Вид нижнего средостения после верхней лобэктомии и СЛД справа

Ипсилатеральная систематическая лимфодиссекция слева.

Выполнение ипсилатеральной СЛД слева отличается от правосторонней, что обусловлено анатомическими особенностями левого гемиторакса. Удалению подлежат, соответствующие объёму резекции лёгкого, следующие группы лимфоузлов: субсегментарные (14), сегментарные (13), долевыми (12), междолевые (11), ворот лёгкого (10), лёгочной связки (9), параэзофагеальные (8), субкаринальные (7), парааортальные (6), субаортальные (5), нижние паратрахеальные (4), преваскулярные (3а), верхние паратрахеальные (2). После выполнения СЛД с резекцией или удалением левого лёгкого в средостении видны обнажённые левые подключичная и общая сонная артерии, левая безымянная вена, нижняя треть трахеи, бифуркация, медиальная стенка правого главного бронха, мобилизованная дуга аорты и начальный отдел нисходящей её части, пищевод (рисунок 24, 25, 26).

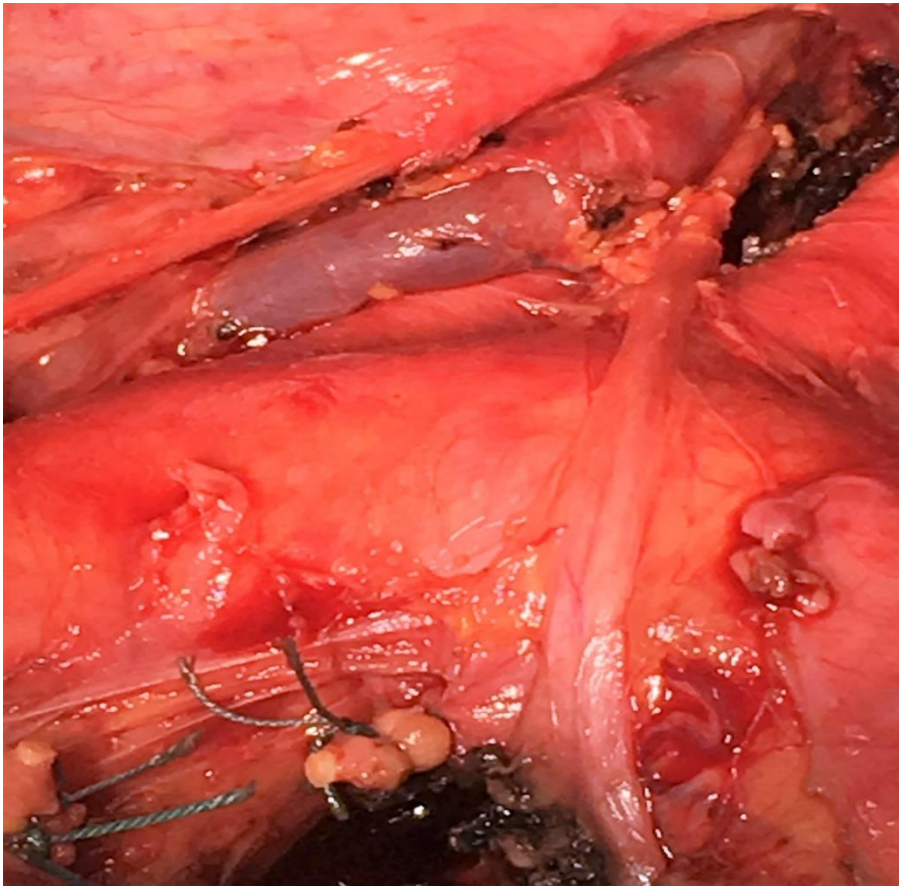


Рисунок 24 – Вид верхнего средостения после СЛД

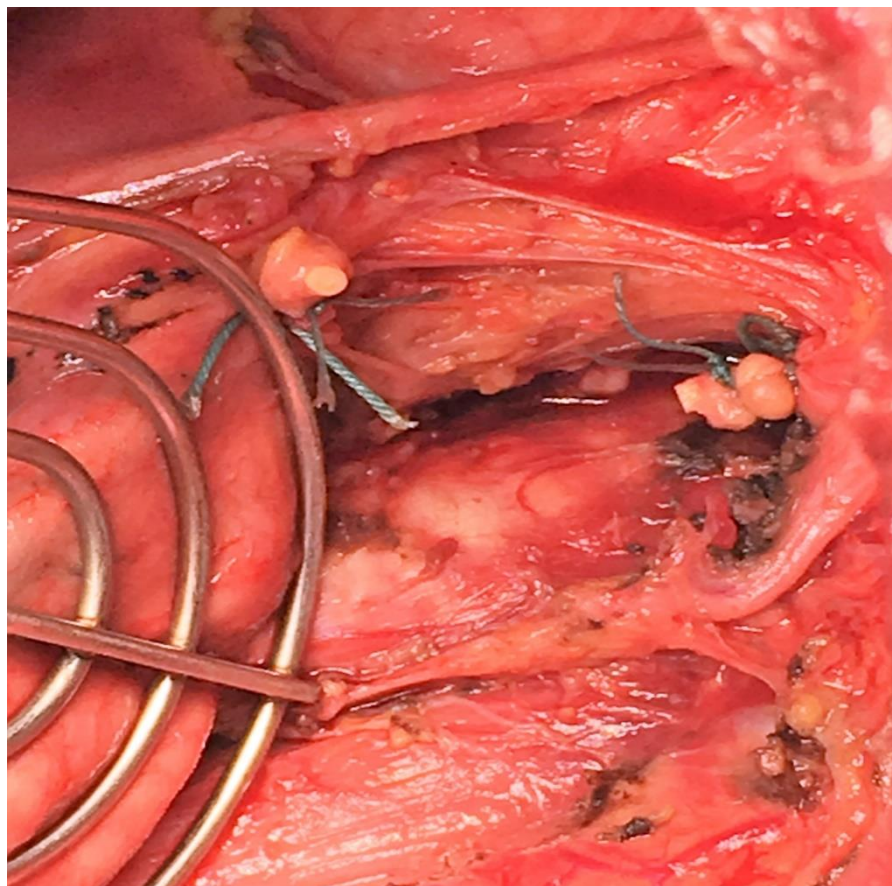


Рисунок 25 - Вид трахеи и пищевода после нижней лобэктомии слева с СЛД

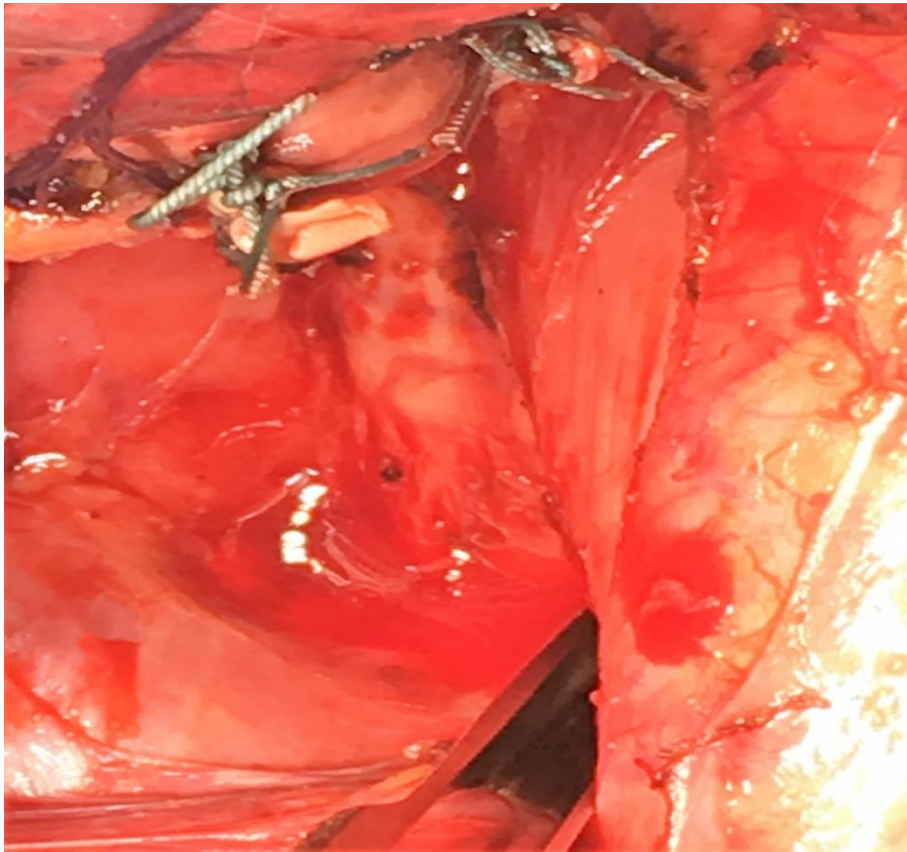


Рисунок 26 – Вид правого главного бронха и пищевода после нижней лобэктомии слева с СЛД

Влияние объёма лимфодиссекции было изучено нами в целом в контрольной и основной группе пациентов с НМРЛ. В контрольной группе из 413 больных систематическая лимфодиссекция была выполнена 163 (39,5%), селективная лимфодиссекция – 122 (29,5%), без лимфодиссекции – 128 (31,0%). В основной группе всем пациентам по принципиальным соображениям была выполнена систематическая ипсилатеральная лимфодиссекция. При сравнении отдалённых результатов, получено значительное преимущество у пациентов основной группы (рисунок 27).

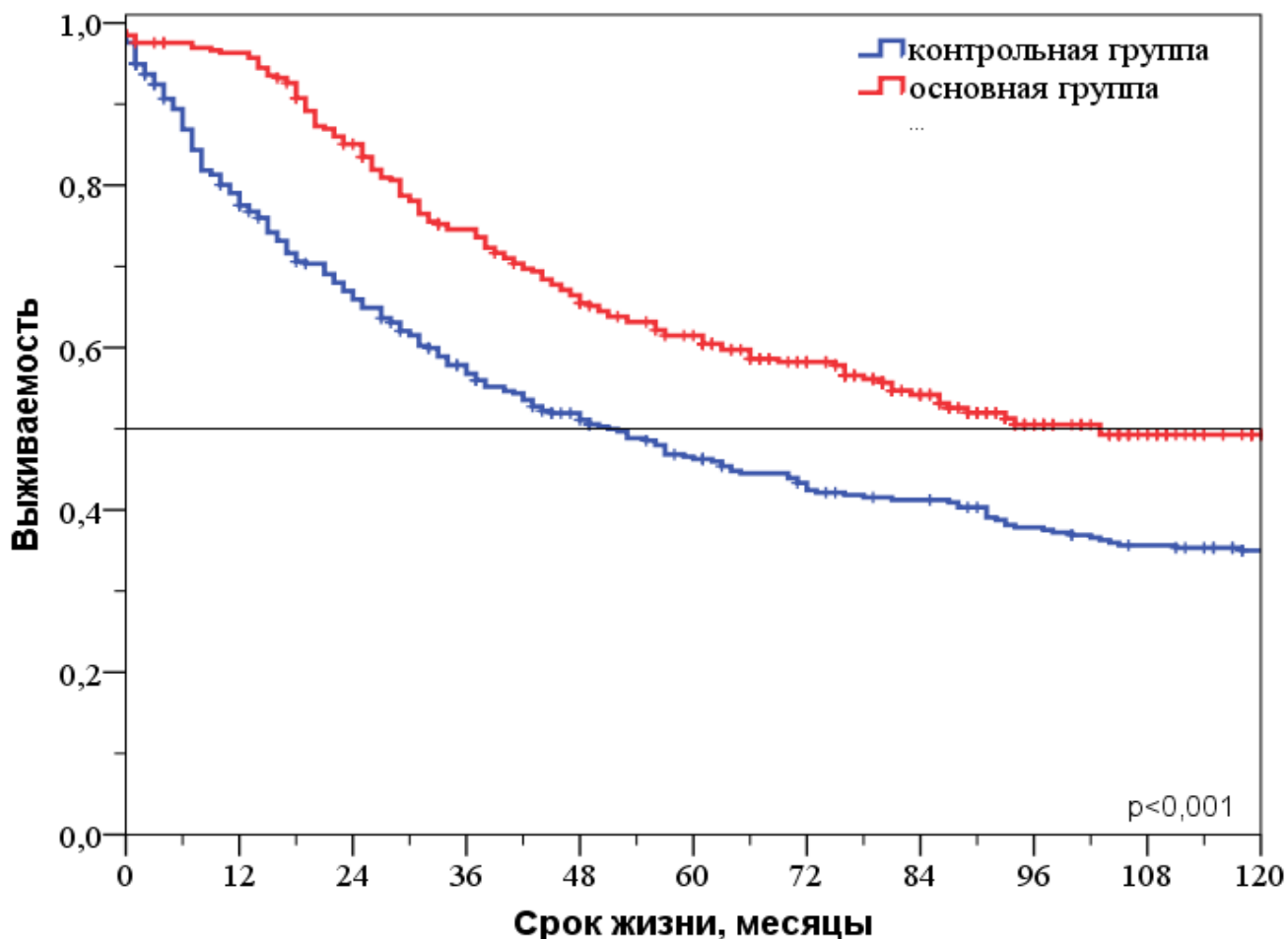


Рисунок 27 – Общая выживаемость больных НМРЛ по группам

Общая выживаемость у пациентов основной группы (с СЛД) составила: пятилетняя – $61,5 \pm 2,8\%$, а десятилетняя $49,2 \pm 3,3\%$. В контрольной группе больных пятилетняя выживаемость составила $46,5 \pm 2,6\%$, десятилетняя – $35,0 \pm 2,5\%$. Медиана выживаемости у больных основной группы превосходила таковую в контрольной группе вдвое ($103,0 \pm 6,7$ и $51,0 \pm 6,4$ месяц соответственно). Полученные различия были статистически значимые (log rank, $p < 0,001$).

Влияние объёма лимфодиссекции было также исследовано нами в группах пациентов с одинаковой распространённостью опухоли, соответствующей критериям T, N и M. Нами использовалось седьмое издание международной классификации злокачественных опухолей по системе TNM. Выполнение СЛД в IA стадию привело к статистически значимому увеличению ОВ у пациентов основной группы (log rank, $p = 0,012$) (Аксарин А.А., 2013) (рисунок 28).

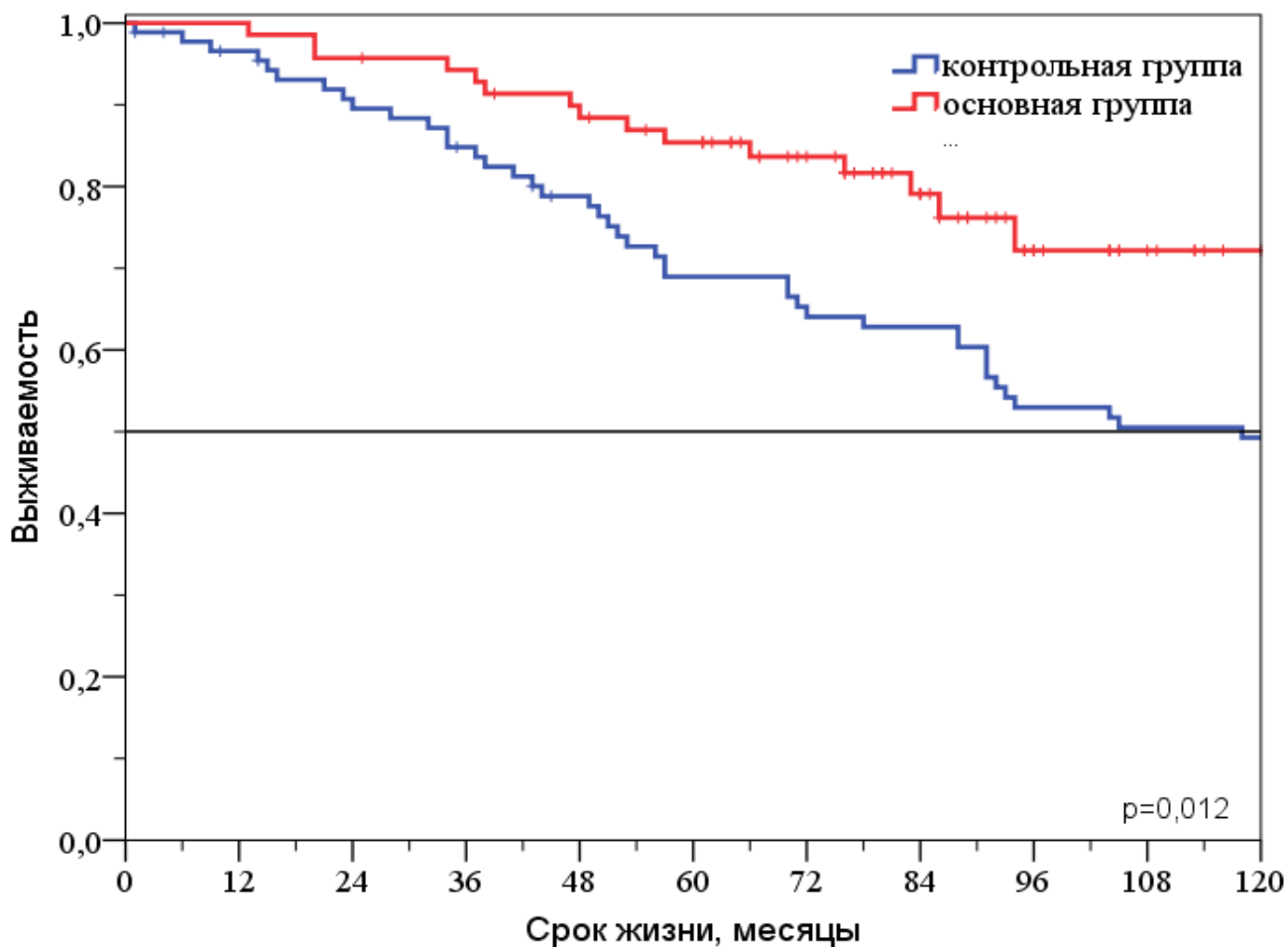


Рисунок 28 – Общая выживаемость больных IA стадии НМРЛ по группам

В контрольной группе с IA стадией было прооперировано 89 пациентов, во второй 70. Пятилетняя общая выживаемость у больных основной группы была выше, чем в контрольной группе – $85,3 \pm 4,3\%$ и $69,0 \pm 6,8\%$ соответственно. А десятилетняя ОВ у пациентов основной группы превышала данный показатель больных контрольной группы на 23% ($72,1 \pm 5,1\%$ и $49,1 \pm 5,5\%$). Медиана выживаемости у пациентов контрольной группы составила $118,0 \pm 28,5$ месяцев. У пациентов основной группы медиана не была достигнута.

Отдалённые результаты лечения пациентов IB стадии НМРЛ были лучше во основной группе (рисунок 29).

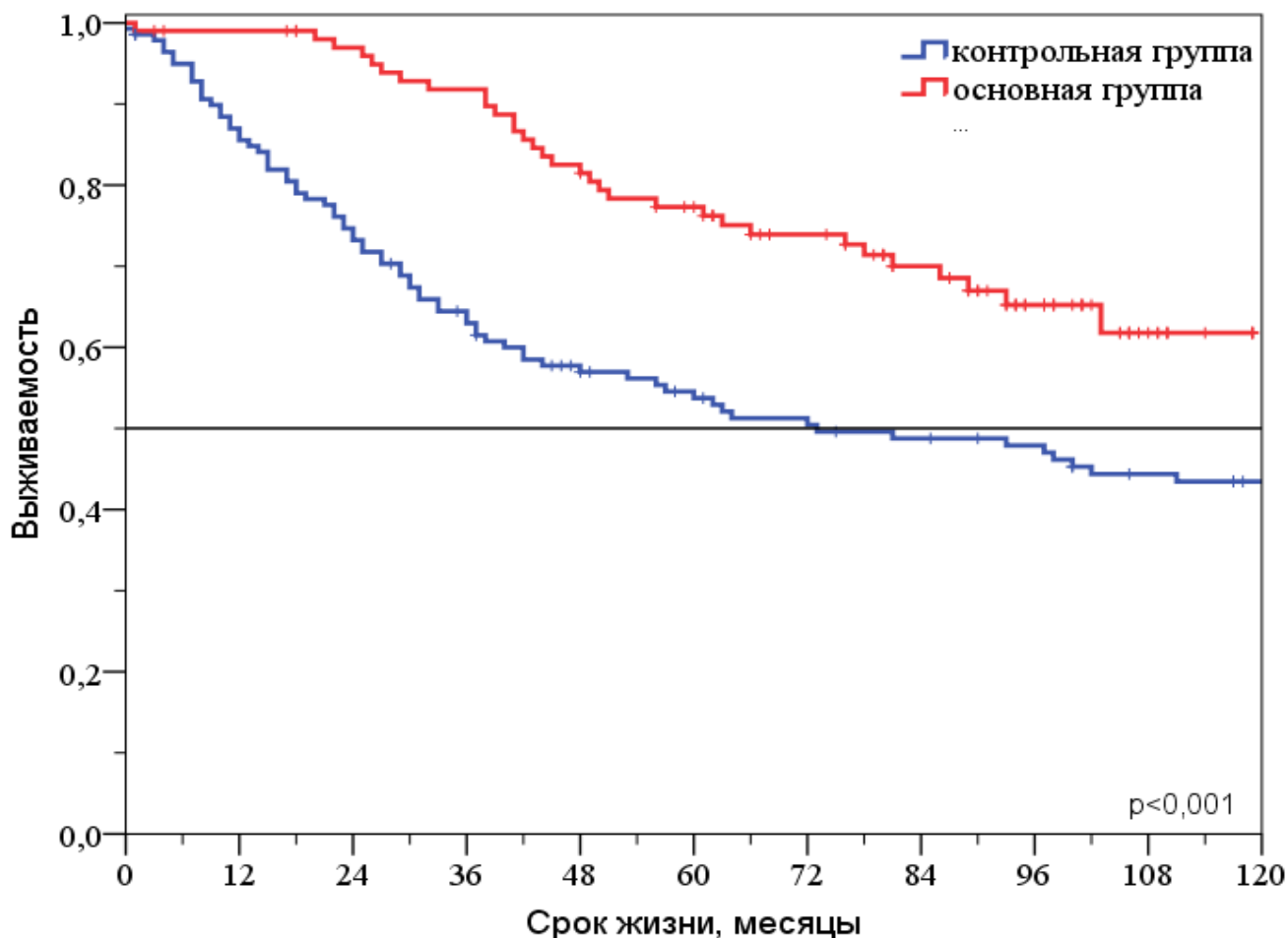


Рисунок 29 – Общая выживаемость больных IV стадии НМРЛ по группам

В контрольной группе с IV стадией был прооперирован 141 пациент, в основной 102. Общая пятилетняя выживаемость у пациентов контрольной и основной групп составили $54,7 \pm 4,3\%$ и $77,2 \pm 4,3\%$, 10-летняя ОВ в контрольной группе составила $43,4 \pm 4,4\%$. Максимальный срок наблюдения за больными основной группы составил 119 месяцев. В этот период ОВ была $61,9 \pm 6,0\%$. Медиана выживаемости у пациентов контрольной группы составила $73,0 \pm 18,1$ месяца, в то время как у больных основной группы она не была достигнута. Результаты были статистически значимыми (log rank, $p < 0,001$).

Отдалённые результаты лечения больных основной группы со IIА стадией НМРЛ были также лучше (рисунок 30).

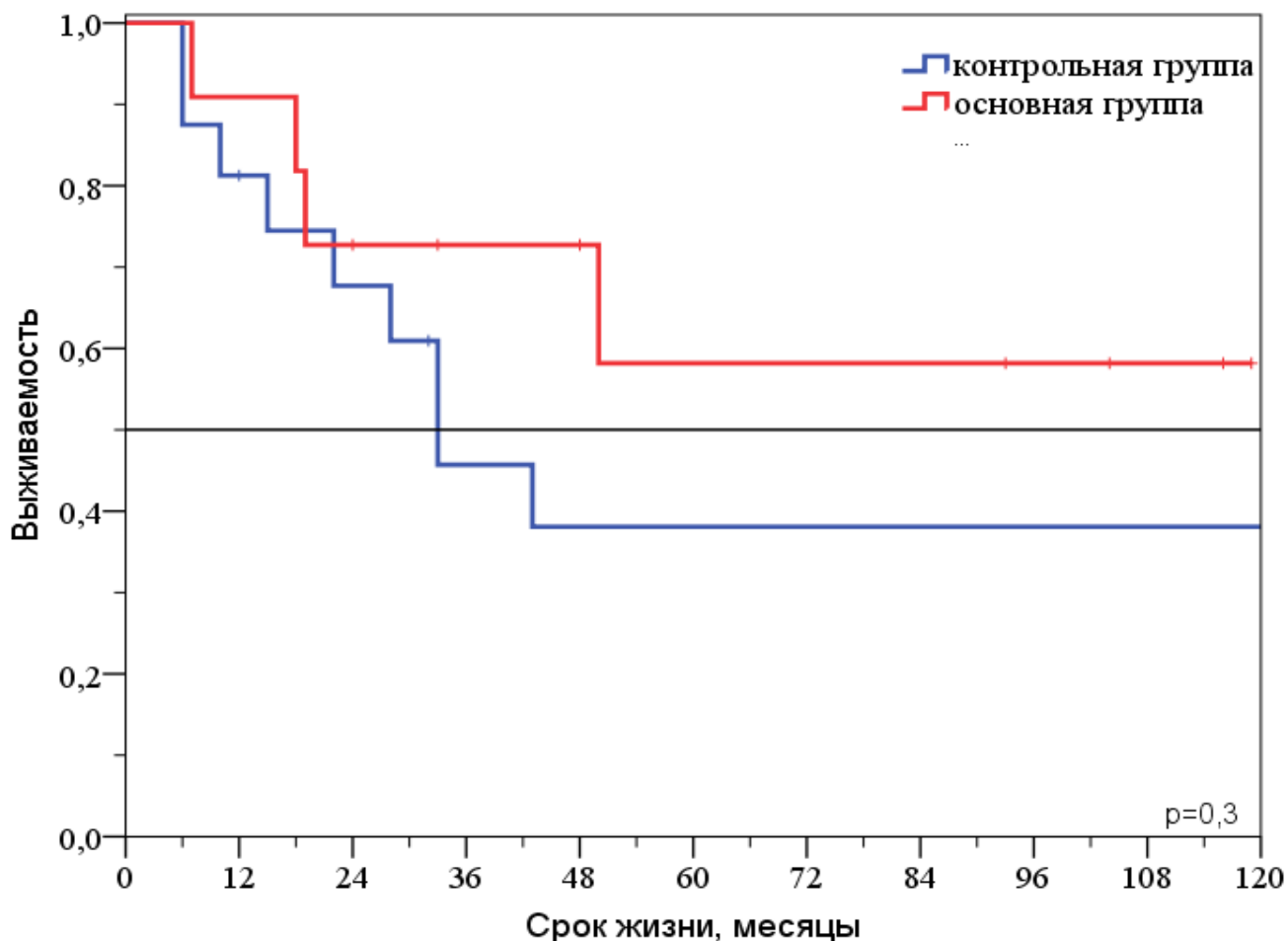


Рисунок 30 – Общая выживаемость больных ПА стадии НМРЛ по группам

Общая пятилетняя выживаемость у пациентов контрольной и основной групп составили $38,1 \pm 13,0\%$ и $58,2 \pm 16,9\%$, 10-летняя ОВ в контрольной группе была $38,1 \pm 13,0\%$. Максимальный срок наблюдения за пациентами основной группы составил 119 месяцев. В этот период ОВ была $58,2 \pm 16,9\%$. Медиана выживаемости у пациентов контрольной группы составила $33,0 \pm 8,6$ месяца, в то время как у больных основной группы она не была достигнута. Однако результаты были статистически не значимыми (log rank, $p=0,3$). Это, скорее всего, обусловлено небольшим числом выборки ($n=27$): 16 пациентов в контрольной группе и одиннадцать в основной.

Отдалённые результаты лечения 109 пациентов со ПВ стадией НМРЛ (контрольная группа – 62 пациента, основная группа – 47) представлены ниже (рисунок 31).

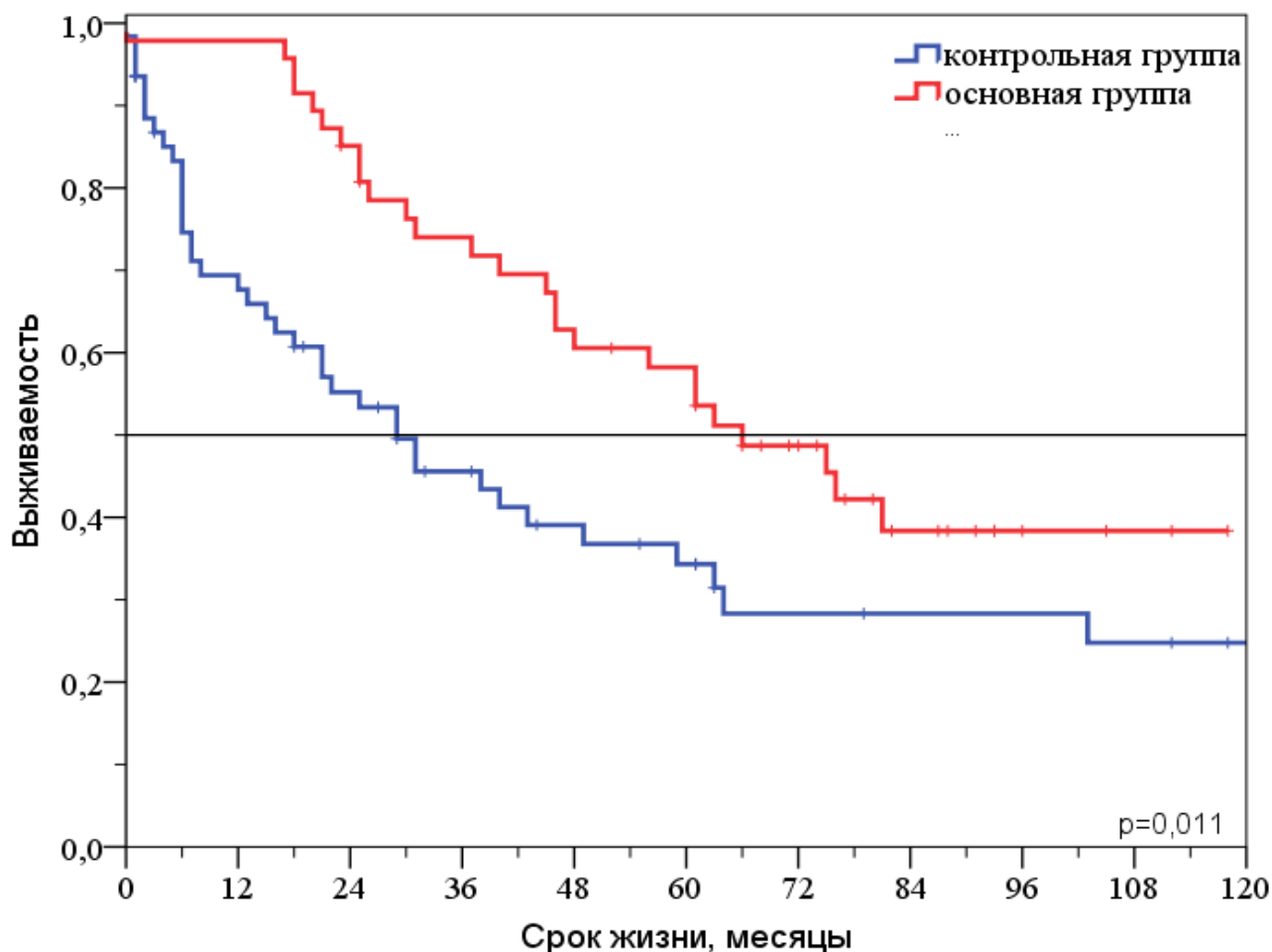


Рисунок 31 – Общая выживаемость больных ПВ стадии НМРЛ по группам

Общая выживаемость у больных основной группы со ПВ стадией была существенно выше, чем в контрольной группе: пятилетняя – $58,2 \pm 7,5\%$ ($34,2 \pm 6,7\%$ в первой группе), десятилетняя не была достигнута. Наибольший период наблюдения составил 119 месяцев, в данный период ОВ была $38,2 \pm 8,0\%$. 10-летняя ОВ в контрольной группе составила $24,9 \pm 6,8\%$. Медиана выживаемости у пациентов основной группы увеличилась на 37 месяцев ($66,0 \pm 9,4$ и $29,0 \pm 9,0$ месяцев соответственно). Разница в полученных результатах была статистически значимая (log rank, $p=0,011$).

В IIIA стадию было прооперировано 160 пациентов с НМРЛ. По 80 больных в контрольной и основной группах. Отдалённые результаты у пациентов основной группы были статистически значимо лучше, чем у больных контрольной группы (log rank, $p=0,017$) (рисунок 32).

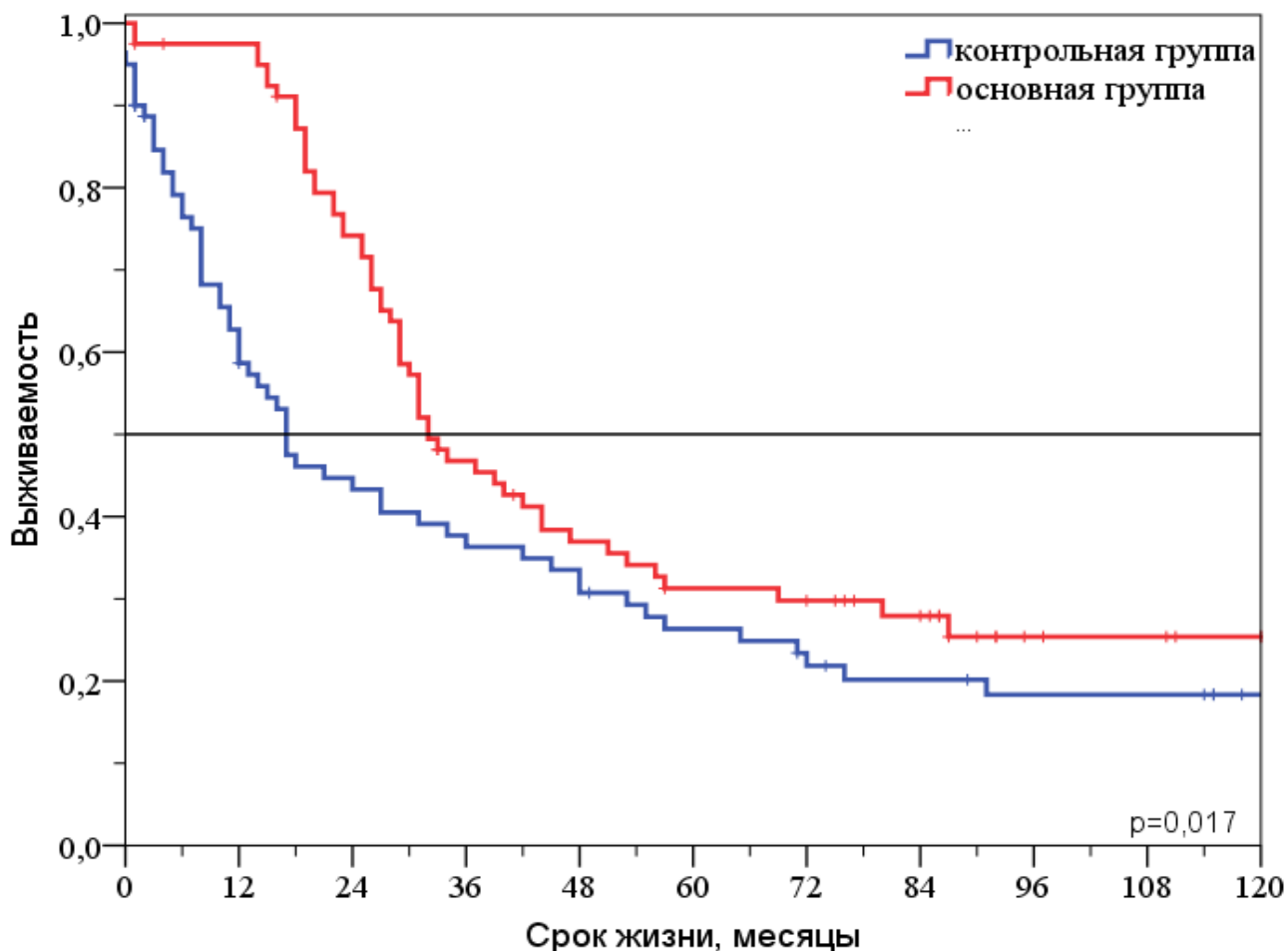


Рисунок 32 – Общая выживаемость больных IIIA стадии НМРЛ по группам

Общая пятилетняя и десятилетняя выживаемость в основной и контрольной группе составили $31,4 \pm 5,3\%$, $25,3 \pm 5,2\%$ и $26,2 \pm 5,4\%$, $18,3 \pm 4,7\%$ соответственно. Медиана выживаемости у пациентов основной группы была больше на 15 месяцев, чем в контрольной группы ($32,0 \pm 3,8$ и $17,0 \pm 3,6$ месяцев) (Аксарин А.А., 2013).

В IIIВ стадию было прооперировано 42 пациента с НМРЛ. Из них 25 в контрольной группе и 17 в основной группе. В IIIВ стадии общая пятилетняя выживаемость у больных основной группы была выше – $17,8 \pm 9,2\%$, чем в контрольной группе – $13,1 \pm 7,5\%$ (рисунок 33). Медиана выживаемости у больных основной группы в два раза превышала таковую в контрольной группе ($14,0 \pm 2,7$ и $7,0 \pm 1,9$ месяцев соответственно). Однако разница была статистически незначимая (log rank, $p=0,066$). (Аксарин А.А. и др., 2014). Наибольший период наблюдения за пациентами с IIIВ стадией в контрольной группе составил 111 месяцев, и ОВ была

7,0±6,2%. У пациентов основной группы через 81 месяц наблюдения ОВ была 17,8±9,2%.

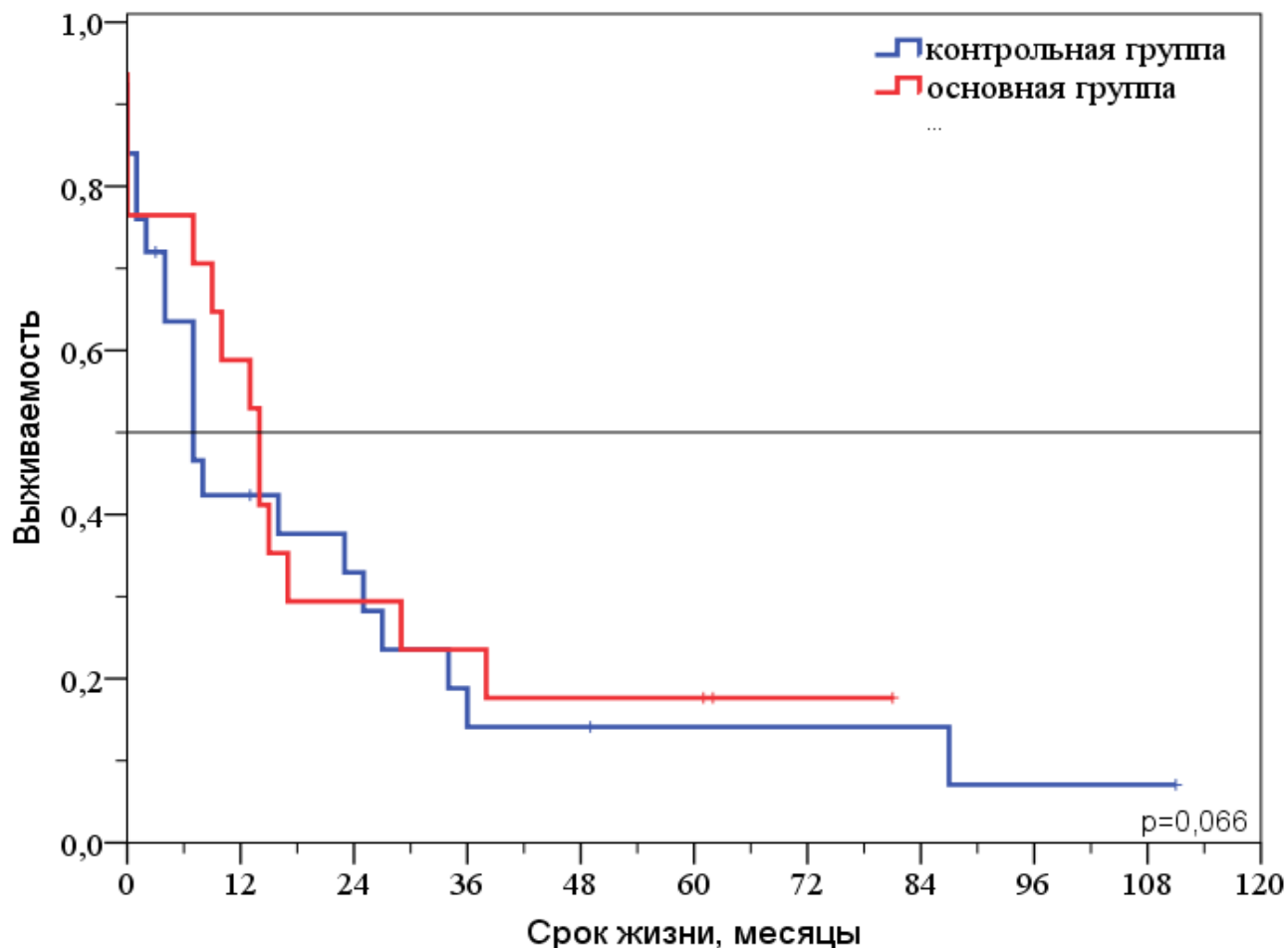


Рисунок 33 – Общая выживаемость больных ШВ стадии НМРЛ по группам

Полученные результаты в ШВ стадии указывают, на то, что объём лимфодиссекции при операции уже не оказывает такой большой роли на отдалённые результаты, как в предшествующих стадиях, так как имеет место прямое распространение опухоли на органы средостения, крупные сосуды и субклиническое гематогенное метастазирование. Однако удаление региональных лимфоузлов уменьшает риск местного рецидива и улучшает локорегиональный контроль.

Одним из критериев эффективности проведённого радикального лечения является безрецидивная выживаемость. Мы провели оценку влияния объёма лимфодиссекции на безрецидивную выживаемость у больных НМРЛ (рисунок 34).

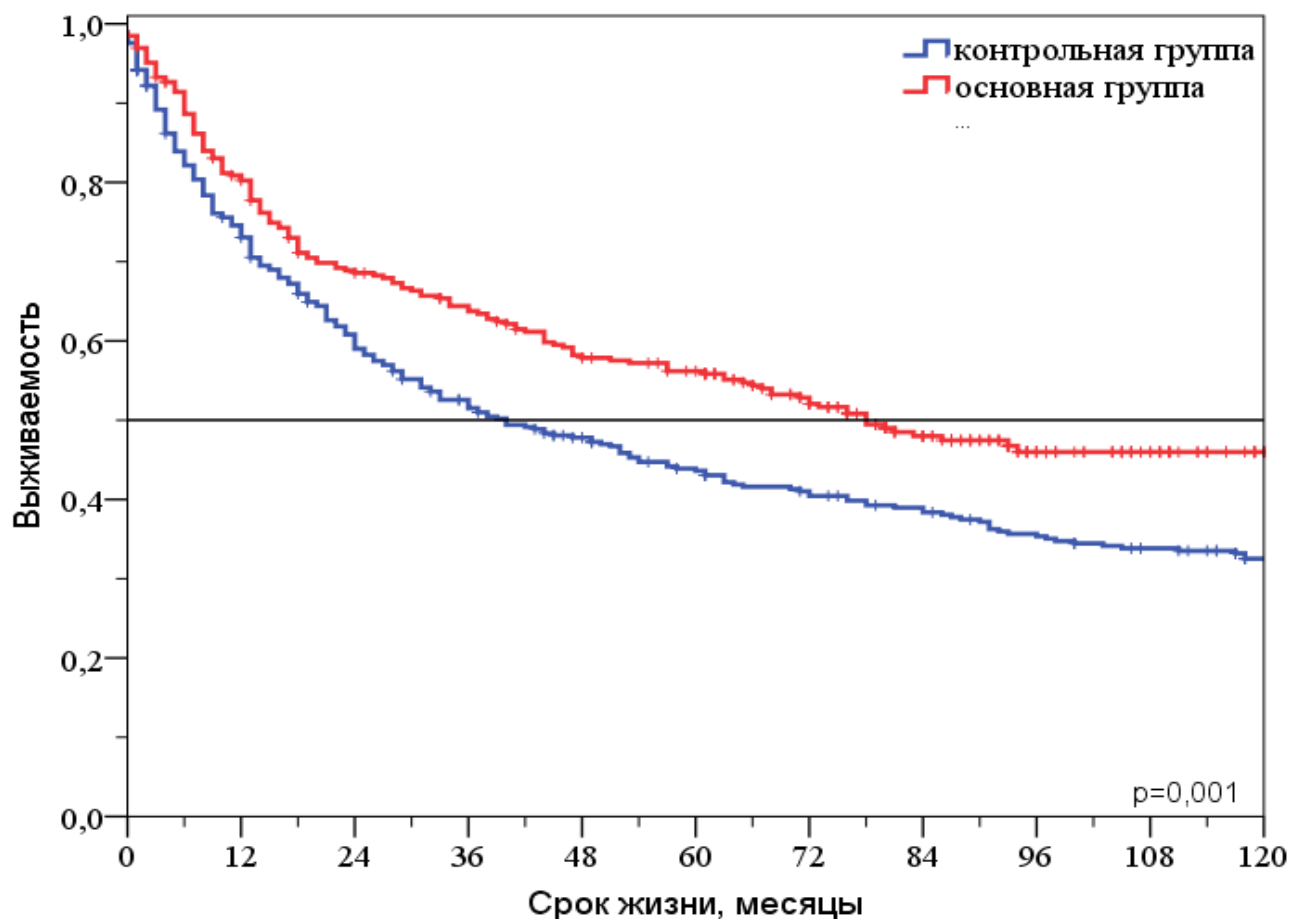


Рисунок 34 – Безрецидивная выживаемость больных НМРЛ по группам

Обязательное выполнение СЛД у больных основной группы статистически значимо улучшало безрецидивную выживаемость (БРВ) (log rank, $p=0,001$). Пятилетняя и десятилетняя БРВ у больных основной группы составили $56,2\pm 2,8\%$ и $46,2\pm 3,0\%$. У пациентов контрольной группы (выполнение объёма лимфодиссекции на усмотрение хирурга) результаты были существенно хуже: $43,9\pm 2,5\%$ и $32,5\pm 2,5\%$ составили 5- и 10-летняя БРВ. Медиана безрецидивной выживаемости у больных основной группы (после СЛД) была на 38 месяцев больше, чем контрольной группы ($78,0\pm 6,5$ и $40,0\pm 6,0$ месяцев соответственно).

Общее число локорегиональных рецидивов составило 12,0% (89 из 740) (таблица 33). Рецидив в культе бронха возник в 1,3% (10), рецидив в средостении, в том числе в лимфатических узлах в 9,6% (71), рецидив в оставшейся части лёгкого в 1,1% (8).

Таблица 33 – Количество локорегиональных рецидивов по группам

| Местные рецидивы | 1 группа (контрольная) (n – 413) | 2 группа (основная) (n – 327) | Всего (n – 740) |
|-----------------------------------|--|-------------------------------------|--------------------|
| Рецидив в культе бронха | 8 (1,9%) | 2 (0,6%) | 10 (1,3%) |
| Рецидив в средостении | 62 (15,0%) | 9 (2,8%) | 71 (9,6%) |
| Рецидив в оставшейся доле лёгкого | 8 (1,9%) | - | 8 (1,1%) |
| Всего | 78 (18,9%) | 11 (3,4%) | 89 (12,0%) |

Локорегиональные рецидивы в 5,5 раз чаще встречались у больных контрольной группы – 78 (18,9%). Рецидив в культе бронха возник у 8 пациентов (1,9%), рецидив в средостении, в том числе в лимфатических узлах - у 62 больных (15,0%), рецидив в оставшейся части лёгкого - у 8 пациентов (1,9%).

Местных рецидивов было существенно меньше у больных основной группы - 11 (3,4%). Рецидив в культе бронха возник у двух больных (1,6%), рецидив в средостении – у 9 (2,8%), рецидивов в оставшейся доле лёгкого не было. Таким образом, выполнение оперативного лечения с обязательной систематической лимфодиссекцией статистически значимо снизило частоту локорегиональных рецидивов в 5,5 раз, особенно в средостении ($p < 0,05$).

Для оценки влияния объёма лимфодиссекции при отсутствии регионального метастазирования мы сравнили БРВ у пациентов с НМРЛ с различным распространением первичной опухоли ($pT_{1-4}N_0M_0$) (рисунок 35). Выполнение радикального объёма оперативного вмешательства на лимфатическом коллекторе средостения (СЛД) оказывало существенное положительное влияние на исходы лечения: 5- и 10-летняя БРВ у больных основной группы составили $72,2 \pm 3,3\%$ и $62,2 \pm 3,9\%$. У пациентов контрольной группы 5- и 10-летняя БРВ была статистически значимо меньше: $53,1 \pm 3,2\%$ и $39,8 \pm 3,2\%$ (log rank, $p = 0,001$). Медиана БРВ у пациентов основной группы не была достигнута, а в контрольной группе была $72,0 \pm 11,0$ месяца.

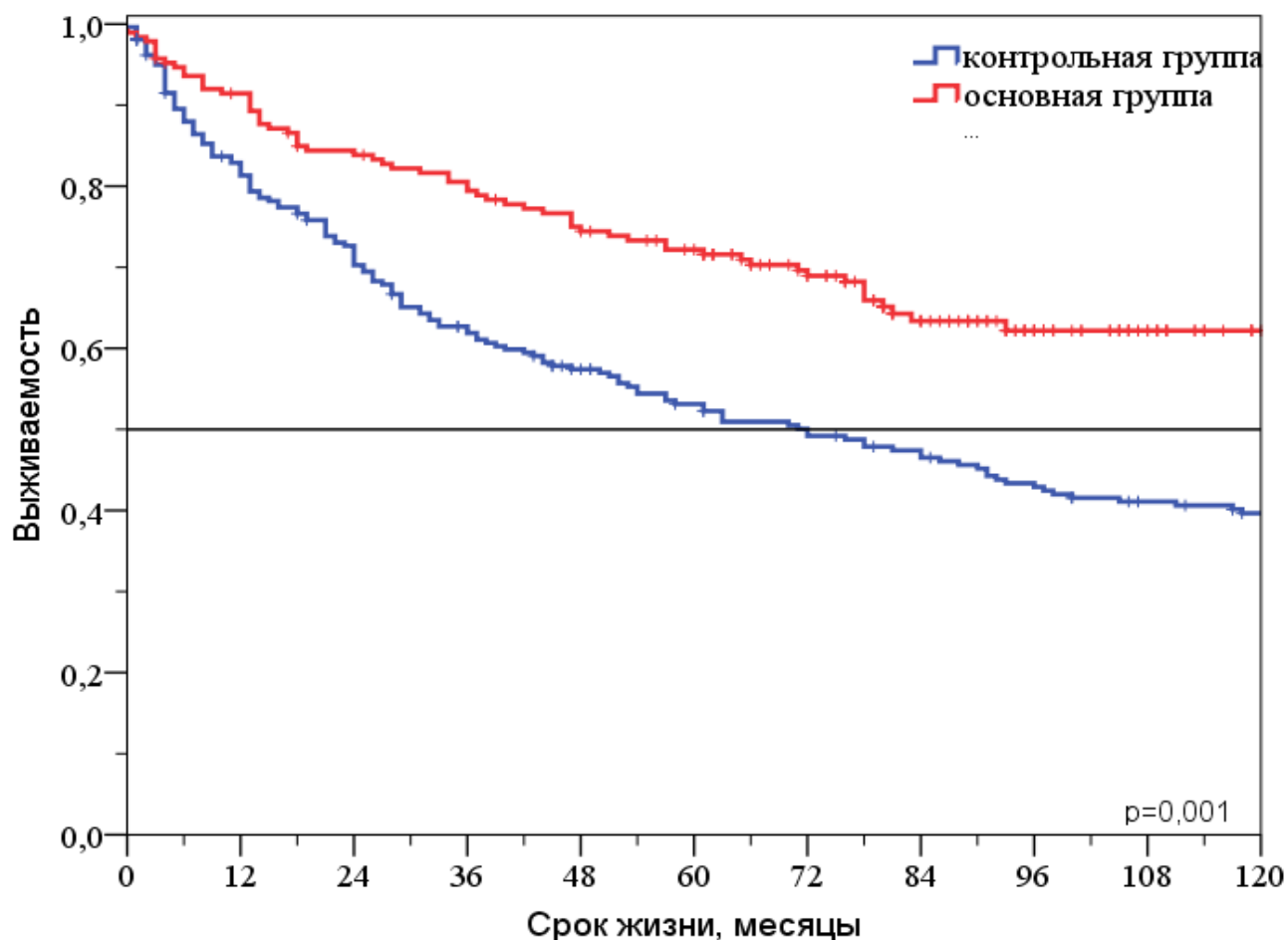


Рисунок 35 – Безрецидивная выживаемость больных НМРЛ без региональных метастазов ($pT_{1-4}N_0M_0$) по группам

Локорегиональные рецидивы в средостении у больных контрольной группы данной категории ($pT_{1-4}N_0M_0$) возникли в 10,4% (47 из 452). У больных основной группы (СЛД) местные рецидивы возникли в 1,1% (2 из 188). У одного пациента был рецидив в средостении и у одного в культе бронха. В то время как у пациентов контрольной группы локорегиональные рецидивы развились почти у каждого шестого – 17,0% (45 из 264). У четырёх были рецидивы в культе бронха, у 35 – в средостении, в том числе в лимфоузлах; в шести случаях развился рецидив в оставшейся части лёгкого. Частота развития рецидива в культе бронха и рецидив в оставшейся части лёгкого не зависели от объёма лимфодиссекции.

Это дополнительно указывает на необходимость выполнения СЛД по принципиальным соображениям, несмотря на отсутствие предоперационных и интраоперационных данных за региональное метастазирование.

Наиболее важным показателем прогнозирования отдалённых результатов при НМРЛ является метастатическое поражение региональных лимфоузлов. Мы сравнили результаты лечения пациентов обеих групп с региональным метастатическим распространением опухоли ($pT_{1-4}N_{1-3}M_0$) (рисунок 36).

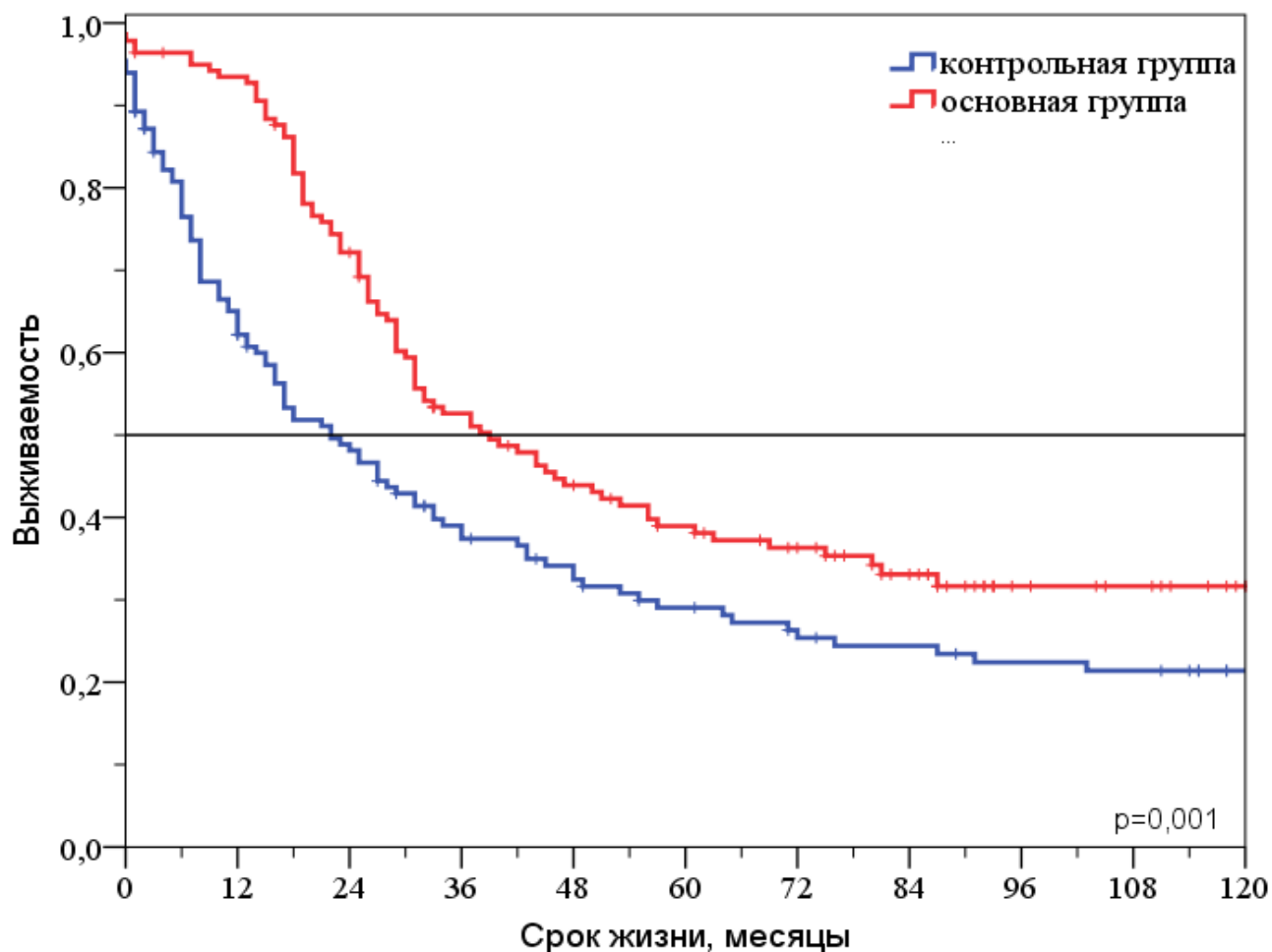


Рисунок 36 – Общая выживаемость больных НМРЛ с региональными метастазами ($pT_{1-4}N_{1-3}M_0$) по группам

Отдалённые результаты у пациентов с метастатическим поражением регионального лимфоколлектора основной группы составили $39,0 \pm 4,2\%$ и $31,8 \pm 4,3\%$ (5- и 10-л ОВ). У пациентов контрольной группы 5- и 10-летняя ОВ была хуже: $29,0 \pm 4,0\%$ и $21,3 \pm 3,9\%$. Медиана ОВ составила $39,0 \pm 5,9$ и $22,0 \pm 3,9$ месяца. Полученные результаты указывают на очевидное преимущество у данной категории пациентов при выполнении систематической лимфодиссекции (log rank, $p=0,001$).

Мы сравнили результаты лечения пациентов обеих групп с региональным метастатическим поражением лимфоузлов второго уровня ($pT_{1-4}N_2M_0$) (рисунок 37).

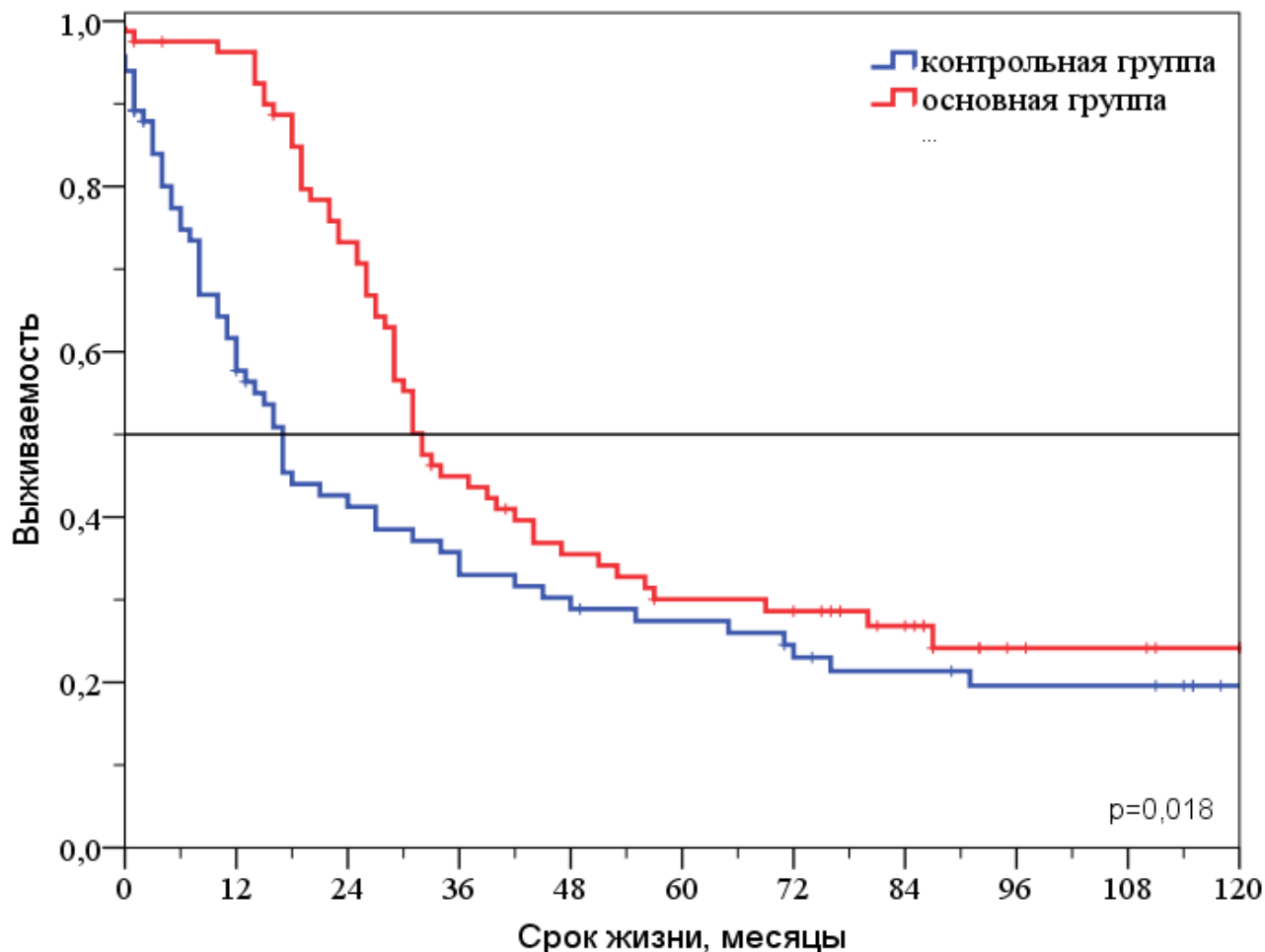


Рисунок 37 – Общая выживаемость больных НМРЛ с региональными медиастинальными метастазами ($pT_{1-4}N_2M_0$) по группам

В группе больных с поражением средостенных лимфоузлов второго уровня (N_2), которым по принципиальным соображениям была выполнена СЛД (основная группа), получены лучшие отдалённые результаты, чем в группе пациентов, которым объём лимфодиссекции выполнялся по усмотрению хирурга. 5- и 10-летняя ОВ в основной и контрольной группе составили $30,0 \pm 5,2\%$ и $27,3 \pm 5,1\%$, $24,2 \pm 5,3\%$ и $19,7 \pm 4,8\%$ соответственно. Выполнение СЛД существенно увеличило медиану выживаемости с $17,0 \pm 2,0$ до $32,0 \pm 2,1$ месяцев (log rank, $p=0,018$).

Локорегиональные рецидивы возникли у 23 из 164 больных (14,0%) с поражением уровня N₂. Местные рецидивы в три раза реже встречались у больных с СЛД - только 5 из 81 (6,2%) в основной группе. В одном случае рецидив возник в культе бронха и в четырёх в средостении. У каждого пятого больного (21,7%) контрольной группы развились локорегиональные рецидивы (18 из 83). В 16 случаях развился рецидив в средостении, по одному случаю рецидива в культе бронха и в оставшейся доле лёгкого.

4.6. Долеспецифическое метастазирование при немелкоклеточном раке лёгкого

Для определения зависимости результатов лечения от количества удалённых лимфоузлов, особенностей долеспецифического метастазирования мы изучили частоту и локализацию поражения лимфатического коллектора у больных с СЛД (основная группа).

Исследование было проведено у 327 больных основной группы, которым были выполнены радикальные операции на лёгком с СЛД (Аксарин А.А. и др. 2021). Всего было удалено 3935 средостенных лимфоузлов. Среднее количество лимфоузлов средостения, удалённое у одного пациента, составило $12,03 \pm 2,46$. В 335 лимфоузлах были выявлены метастазы (8,5%). В среднем был поражён 1,02 лимфоузел у одного пациента.

Для прогностической оценки количества поражённых метастазами лимфоузлов мы разработали индекс лимфогенного метастазирования (ИЛМ). Данный индекс позволяет вне зависимости от количества удалённых лимфоузлов оценивать прогноз заболевания. Большее количество метастатически поражённых лимфоузлов увеличивает значение индекса и соответственно ухудшает прогноз.

Для расчёта индекса метастазирования мы использовали отношение числа поражённых метастазами лимфоузлов к общему количеству удалённых лимфоузлов. Чем выше было число, тем хуже был прогноз. Мы разделили ИЛМ на следующие четыре категории:

1. Поражения лимфоузлов не было. ИЛМ = 0. Данная категория соответствует pN_0 .
2. Поражение от 0,01 до 0,20 удалённых лимфоузлов.
3. Поражение от 0,21 до 0,40 удалённых лимфоузлов.
4. Поражение свыше 0,40 удалённых лимфоузлов.

Разделение ИЛМ по категориям не соответствовало классификации по символу pN , за исключением категории 0, которая соответствовала pN_0 . Таким образом, ИЛМ является самостоятельным прогностическим фактором, не связанным с уровнем поражения региональных лимфоузлов.

Особенности поражения лимфатического коллектора при НМРЛ верхней доли правого лёгкого

Всего было прооперировано 99 больных с локализацией опухоли в верхней доле правого лёгкого. У 36 (36,4%) из них выявлены метастазы в лимфоузлах. Суммарно было удалено 1255 лимфоузлов. В среднем у одного пациента удалено $12,68 \pm 2,69$ лимфоузлов (от 9 до 20 лимфоузлов). Среднее количество поражённых метастазами лимфоузлов составило 0,85. ИЛМ в среднем был 0,06.

У 32 пациентов был центральный рак, у 67 – периферический. При центральном раке верхней доли правого лёгкого среднее количество удалённых лимфоузлов составило 12,88, а при периферическом – 12,58. Поражённых метастазами лимфоузлов при центральном раке было 0,94, при периферическом – 0,81. ИЛМ при центральном раке составил 0,07, а при периферическом – 0,06.

Частота поражения различных групп лимфоузлов в зависимости от клинико-анатомической формы рака верхней доли правого лёгкого представлена в таблице 34. При локализации опухоли в верхней доле метастазирование чаще всего происходило в лимфоузлы ворот лёгкого (№10) (29,5%), а также в лимфоузлы нижнего средостения (№7, 8 – 27,8%) и верхнего средостения (№2, 4 – 24,6%). Из лимфоузлов верхнего средостения практически с одинаковой частотой поражались верхние (13,1%) и нижние паратрахеальные лимфоузлы (11,5%). В нижнем средостении основной путь метастазирования шёл в субкаринальные лимфоузлы (26,3%) и в единичном случае в параэзофагеальные (1,6%). Из внутрилёгочных

лимфоузлов чаще всего метастазы были диагностированы в междолевых (8,2%) и сегментарных лимфоузлах (8,2%).

Таблица 34 – Поражение метастазами лимфоузлов при НМРЛ в верхней доле правого лёгкого

| Группы лимфоузлов | Центральный рак | Периферический рак | Всего |
|----------------------------|-----------------|--------------------|------------|
| №2 Верхние паратрахеальные | 3 (13,6%) | 5 (12,8%) | 8 (13,1%) |
| №3а Преваскулярные | - | - | - |
| №3р Ретротрахеальные | - | - | - |
| №4 Нижние паратрахеальные | 2 (9,1%) | 5 (12,8%) | 7 (11,5%) |
| №5 Субаортальные | - | - | - |
| №6 Парааортальные | - | - | - |
| №7 Субкаринальные | 5 (22,7%) | 11 (28,2%) | 16 (26,3%) |
| №8 Параэзофагеальные | - | 1 (2,6%) | 1 (1,6%) |
| №9 Лёгочной связки | - | - | - |
| №10 Ворот лёгкого | 8 (36,4%) | 10 (25,6%) | 18 (29,5%) |
| №11 Междолевые | 4 (18,2%) | 1 (2,6%) | 5 (8,2%) |
| №12 Долевые | - | 1 (2,6%) | 1 (1,6%) |
| №13 Сегментарные | - | 5 (12,8%) | 5 (8,2%) |
| №14 Субсегментарные | - | - | - |

В группах средостенных лимфоузлов преваскулярных, ретротрахеальных, лёгочной связки при локализации опухоли в верхней доле правого лёгкого метастазы не были диагностированы. При центральном и периферическом раке верхней доли поражение лимфоузлов верхнего средостения встречалось с одинаковой частотой. Лимфоузлы нижнего средостения при периферическом раке в 1,36 раз чаще поражались метастазами. При центральном раке чаще поражались воротные и междолевые лимфоузлы (№10, 11), однако при периферическом количество групп внутрилёгочных лимфоузлов возрастало (№№ 10, 11, 12, 13). При обеих клинко-анатомических формах встречались «прыжковые» метастазы в верхние паратрахеальные лимфоузлы (№2).

Особенности поражения лимфатического коллектора при НМРЛ средней доли правого лёгкого

Больных с локализацией опухоли в средней доле было 15. Из них у 5 (33,3%) диагностированы метастазы в лимфоузлах. Всего было удалено 192 лимфоузла. В среднем у одного пациента было удалено $12,8 \pm 3,1$ лимфоузлов (от 8 до 19). В среднем у одного пациента выявлено 1,07 поражённых лимфоузлов. ИЛМ составил 0,09.

Центральная форма рака была у 4 (26,7%), периферическая – у 11 (73,3%). При центральном раке в среднем удалено 13,75 лимфоузлов, при периферическом – 12,45 (от 8 до 17). При центральном раке метастазы выявлены в среднем у одного больного в трёх лимфоузлах, а при периферическом – в 0,36. ИЛМ при центральном был значительно выше (0,25), чем при периферическом (0,03).

Частота поражения групп лимфоузлов в зависимости от клинико-анатомической формы опухоли средней доли представлена в таблице 35.

Таблица 35 – Поражение метастазами лимфоузлов при НМРЛ в средней доле правого лёгкого

| Группы лимфоузлов | Центральный рак | Периферический рак | Всего |
|----------------------------|-----------------|--------------------|-----------|
| №2 Верхние паратрахеальные | 1 (12,5%) | 1 (33,3%) | 2 (18,2%) |
| №3а Преваскулярные | - | - | - |
| №3р Ретротрахеальные | - | - | - |
| №4 Нижние паратрахеальные | 3 (37,5%) | 1 (33,3%) | 4 (36,3%) |
| №5 Субаортальные | - | - | - |
| №6 Парааортальные | - | - | - |
| №7 Субкаринальные | 2 (25,0%) | 1 (33,3%) | 3 (27,3%) |
| №8 Параэзофагеальные | - | - | - |
| №9 Лёгочной связки | - | - | - |
| №10 Ворот лёгкого | 1 (12,5%) | - | 1 (9,1%) |
| №11 Междольевые | 1 (12,5%) | - | 1 (9,1%) |
| №12 Долевые | - | - | - |
| №13 Сегментарные | - | - | - |
| №14 Субсегментарные | - | - | - |

При раке средней доли более половины всех метастазов выявлены в лимфоузлах верхнего средостения (№2, 4) – 54,5%. Далее по частоте поражения –

были лимфоузлы нижнего средостения (№7) – 27,3%. Внутрилёгочные лимфоузлы: с одинаковой частотой были выявлены метастазы в лимфоузлах ворот лёгкого и междолевых лимфоузлах (по 9,1%). В отличие от периферической формы рака при центральной форме происходило метастазирование в лимфоузлы первого порядка (N₁) – в 10 и 11 группы.

Особенности поражения лимфатического коллектора при НМРЛ нижней доли правого лёгкого

Всего было прооперировано 60 больных с локализацией опухоли в нижней доле правого лёгкого. У 28 (46,7%) из них выявлены метастазы в лимфоузлах. Суммарно было удалено 732 лимфоузла. В среднем у одного пациента удалено $12,2 \pm 2,21$ лимфоузла (от 8 до 18 лимфоузлов). Среднее количество поражённых метастазами лимфоузлов составило 1,07. ИЛМ в среднем был 0,09.

У 18 пациентов был центральный рак, у 42 – периферический. При центральном раке нижней доли правого лёгкого среднее количество удалённых лимфоузлов составило 12,44, а при периферическом – 12,10. Поражённых метастазами лимфоузлов при центральном раке было 1,22, при периферическом – 1,00. ИЛМ при центральном раке составил 0,10, а при периферическом – 0,08. Частота поражения групп лимфоузлов в зависимости от клинико-анатомической формы рака нижней доли правого лёгкого представлена в таблице 36.

При локализации опухоли в нижней доле правого лёгкого в половине случаев метастазирование происходило в лимфоузлы первого порядка (№ 13, 12, 11, 10) – 47,7%. В 1/3 случаев метастазирование шло в лимфоузлы нижнего средостения (№ 9, 8, 7) – 38,6%. При этом в основном (31,8%) метастазами были поражены субкаринальные лимфоузлы.

В лимфоузлах верхнего средостения метастазы диагностированы в 13,7%. Чаще поражёнными оказывались нижние паратрахеальные лимфоузлы (№4) – 11,4%, реже – верхние паратрахеальные (№2) – 2,3%.

Таблица 36 – Поражение метастазами лимфоузлов при НМРЛ в нижней доле правого лёгкого

| Группы лимфоузлов | Центральный рак | Периферический рак | Всего |
|----------------------------|-----------------|--------------------|------------|
| №2 Верхние паратрахеальные | - | 1 (3,6%) | 1 (2,3%) |
| №3а Преваскулярные | - | - | - |
| №3р Ретротрахеальные | - | - | - |
| №4 Нижние паратрахеальные | 2 (12,5%) | 3 (10,7%) | 5 (11,4%) |
| №5 Субаортальные | - | - | - |
| №6 Парааортальные | - | - | - |
| №7 Субкаринальные | 3 (18,8%) | 11 (39,3%) | 14 (31,8%) |
| №8 Параэзофагеальные | - | 2 (7,1%) | 2 (4,5%) |
| №9 Лёгочной связки | - | 1 (3,6%) | 1 (2,3%) |
| №10 Ворот лёгкого | 5 (31,3%) | 4 (14,3%) | 9 (20,4%) |
| №11 Междолевые | 3 (18,7%) | 2 (7,1%) | 5 (11,4%) |
| №12 Долевые | 3 (18,7%) | 2 (7,1%) | 5 (11,4%) |
| №13 Сегментарные | - | 2 (7,1%) | 2 (4,5%) |
| №14 Субсегментарные | - | - | - |

При центральной форме метастазирования чаще было в лимфоузлы первого порядка, особенно ворот лёгкого. При периферической форме большее количество метастазов верифицировано в лимфоузлах нижнего средостения. При центральной и периферической форме рака диагностировались «прыжковые» метастазы в нижние паратрахеальные лимфоузлы (№4).

Особенности поражения лимфатического коллектора при НМРЛ главного бронха правого лёгкого

Больных с локализацией опухоли в главном бронхе правого лёгкого было 11. Из них у 8 (72,7%) диагностированы метастазы в лимфоузлах. Всего было удалено 138 лимфоузлов. В среднем у одного пациента было удалено $12,55 \pm 2,7$ лимфоузлов (от 8 до 17). В среднем у одного пациента выявлено 2,36 поражённых лимфоузлов. ИЛМ составил 0,17.

Частота поражения групп лимфоузлов при НМРЛ главного бронха правого лёгкого представлена в таблице 37.

Таблица 37 – Поражение метастазами лимфоузлов при НМРЛ главного бронха правого лёгкого

| Группы лимфоузлов | Всего |
|----------------------------|-----------|
| №2 Верхние паратрахеальные | 3 (15,8%) |
| №3а Преваскулярные | 1 (5,3%) |
| №3р Ретротрахеальные | - |
| №4 Нижние паратрахеальные | 3 (15,8%) |
| №5 Субаортальные | - |
| №6 Парааортальные | - |
| №7 Субкаринальные | 4 (21,1%) |
| №8 Параэзофагеальные | - |
| №9 Лёгочной связки | - |
| №10 Ворот лёгкого | 7 (36,8%) |
| №11 Междолевые | 1 (5,2%) |
| №12 Долевые | - |
| №13 Сегментарные | - |
| №14 Субсегментарные | - |

При раке главного бронха метастазирование происходило в лимфоузлы верхнего, нижнего средостения и лимфоузлы первого порядка (№10, 11). При этом чаще всего метастазы диагностировались в лимфоузлах ворот лёгкого (36,8%), субкаринальных (21,1%), верхних и нижних паратрахеальных лимфоузлах (по 15,8%). Только при распространении опухоли на правый главный бронх и верхнюю долю выявлено поражение преваскулярных лимфоузлов (№3а).

Особенности поражения лимфатического коллектора при НМРЛ верхней доли левого лёгкого

Пациентов с локализацией опухоли в верхней доле левого лёгкого было 90. Из них у 42 (46,73%) диагностированы метастазы в лимфоузлах (таблица 38). Всего было удалено 1016 лимфоузлов. В среднем у одного больного было удалено $11,29 \pm 2,12$ лимфоузлов (от 7 до 17). В среднем у одного пациента выявлено 1,03 поражённых лимфоузлов. ИЛМ составил 0,09

Центральная форма рака была у 33 (36,7%), периферическая – у 57 (63,3%). При центральном раке в среднем удалено 12,52 лимфоузлов, при периферическом – 10,58.

Таблица 38 – Поражение метастазами лимфоузлов при НМРЛ в верхней доле левого лёгкого

| Группы лимфоузлов | Центральный рак | Периферический рак | Всего |
|----------------------------|-----------------|--------------------|------------|
| №2 Верхние паратрахеальные | 4 (16,0%) | - | 4 (6,0%) |
| №3а Преваскулярные | - | - | - |
| №3р Ретротрахеальные | - | - | - |
| №4 Нижние паратрахеальные | 4 (16,0%) | 3 (7,1%) | 7 (10,4%) |
| №5 Субаортальные | - | 9 (21,4%) | 9 (13,4%) |
| №6 Парааортальные | - | 4 (9,5%) | 4 (6,0%) |
| №7 Субкаринальные | 4 (16,0%) | 6 (14,3%) | 10 (14,9%) |
| №8 Параэзофагеальные | - | 1 (2,4%) | 1 (1,5%) |
| №9 Лёгочной связки | - | - | - |
| №10 Ворот лёгкого | 9 (36,0%) | 6 (14,3%) | 15 (22,4%) |
| №11 Междолевые | 1 (4,0%) | 4 (9,5%) | 5 (7,5%) |
| №12 Долевые | 2 (8,0%) | 7 (16,7%) | 9 (13,4%) |
| №13 Сегментарные | 1 (4,0%) | 2 (4,8%) | 3 (4,5%) |
| №14 Субсегментарные | - | - | - |

При центральном раке метастазы выявлены в среднем у одного больного в 1,12 лимфоузле, а при периферическом – в 0,98. ИЛМ при центральном был 0,09, а при периферическом – 0,10.

Частота поражения групп лимфоузлов в зависимости от клинко-анатомической формы рака верхней доли левого лёгкого представлена в таблице 38. При раке верхней доли левого лёгкого половина всех метастазов выявлены в лимфоузлах первого порядка (N_1) (№13, 12, 11, 10) – 47,8%. При этом почти половина из них была в лимфоузлах ворот лёгкого (№10). Далее по частоте поражения – были лимфоузлы аортальной зоны (№5, 6) – 19,4%. Лимфоузлы верхнего (№2, 4) и нижнего средостения (№7, 8) поражались лимфоузлами с одинаковой частотой – 16,4%.

При периферической и центральной клинко-анатомических формах сохранялось преимущественное поражение лимфоузлов первого порядка, однако при центральном раке возрастало поражение №10 группы лимфоузлов, а при периферическом преимущественно поражались воротные и долевые (№10, 12)

лимфоузлы. При центральной форме рака поражение лимфоузлов верхнего средостения возрастало до 32,0%. При этом наблюдались «прыжковые» метастазы в верхние и нижние паратрахеальные лимфоузлы без поражения лимфоузлов первого порядка. При центральной форме отсутствовали метастазы в аортальной группе. При периферической форме снижалось поражение лимфоузлов верхнего средостения (7,1%), но значительно увеличивалось метастазирование в аортальную зону (30,9%). Большинство метастазов в аортальной группе наблюдалось без поражения лимфоузлов первого порядка.

Особенности поражения лимфатического коллектора при НМРЛ нижней доли левого лёгкого

Частота поражения групп лимфоузлов в зависимости от клинико-анатомической формы при НМРЛ нижней доли левого лёгкого представлена в таблице 39.

Таблица 39 – Поражение метастазами лимфоузлов при НМРЛ в нижней доле левого лёгкого

| Группы лимфоузлов | Центральный рак | Периферический рак | Всего |
|----------------------------|-----------------|--------------------|-----------|
| №2 Верхние паратрахеальные | 1 (7,1%) | - | 1 (5,3%) |
| №3а Преваскулярные | - | - | - |
| №3р Ретротрахеальные | - | - | - |
| №4 Нижние паратрахеальные | - | - | - |
| №5 Субаортальные | 2 (14,3%) | - | 2 (10,5%) |
| №6 Парааортальные | - | - | - |
| №7 Субкаринальные | 3 (21,5%) | 3 (60,0%) | 6 (31,5%) |
| №8 Параэзофагеальные | - | - | - |
| №9 Лёгочной связки | - | - | - |
| №10 Ворот лёгкого | 7 (50,0%) | - | 7 (36,8%) |
| №11 Междолевые | - | 1 (20,0%) | 1 (5,3%) |
| №12 Долевые | 1 (7,1%) | - | 1 (5,3%) |
| №13 Сегментарные | - | 1 (20,0%) | 1 (5,3%) |
| №14 Субсегментарные | - | - | - |

Пациентов с локализацией опухоли в нижней доле левого лёгкого было 42. Из них у 12 (28,57%) диагностированы метастазы в лимфоузлах. Всего было удалено 464 лимфоузла. В среднем у одного больного было удалено $11,05 \pm 1,95$

лимфоузлов (от 8 до 15). В среднем у одного пациента выявлено 0,76 поражённых лимфоузлов. ИЛМ составил 0,06.

Центральная форма рака была у 19 (45,2%), периферическая – у 23 (54,8%). При центральном раке в среднем удалено 11,11 лимфоузлов, при периферическом – 11,0. При центральном раке метастазы выявлены в среднем у одного больного в 1,11 лимфоузла, а при периферическом – в 0,48. ИЛМ при центральном был 0,09, а при периферическом – 0,04.

При раке нижней доли левого лёгкого больше половины всех метастазов выявлены в лимфоузлах первого порядка (N₁) (№13, 12, 11, 10) – 52,7%. Больше половины из них были в лимфоузлах ворот лёгкого (№10). Далее по частоте поражения – были лимфоузлы нижнего средостения (№7) – 31,5%. В лимфоузлах аортального окна (№5) метастазы обнаружены в 10,5%. Верхние паратрахеальные лимфоузлы были поражены метастазами в 5,3%. При центральной клиничко-анатомической форме преимущественно поражались лимфоузлы первого порядка, особенно ворот лёгкого (№10 – 50,0%). При периферической форме преимущественно поражались лимфоузлы нижнего средостения (№7 – 60,0%). «Прыжковые» метастазы наблюдались в верхние паратрахеальные лимфоузлы без поражения лимфоузлов первого порядка при центральном раке. При периферической форме отсутствовало поражение лимфоузлов верхнего средостения.

Особенности поражения лимфатического коллектора при НМРЛ главного бронха левого лёгкого

Больных с локализацией опухоли в главном бронхе левого лёгкого было десять. Из них у 8 (80,0%) диагностированы метастазы в лимфоузлах. Всего было удалено 138 лимфоузлов. В среднем у одного пациента было удалено $13,8 \pm 2,3$ лимфоузлов (от 10 до 17). В среднем у одного пациента выявлено 2,0 поражённых лимфоузла. ИЛМ составил 0,15.

Частота поражения групп лимфоузлов при НМРЛ главного бронха левого лёгкого представлена в таблице 40.

Таблица 40 – Поражение метастазами лимфоузлов при НМРЛ главного бронха левого лёгкого

| Группы лимфоузлов | Всего |
|----------------------------|-----------|
| №2 Верхние паратрахеальные | - |
| №3а Преваскулярные | - |
| №3р Ретротрахеальные | - |
| №4 Нижние паратрахеальные | 1 (7,7%) |
| №5 Субаортальные | 3 (23,1%) |
| №6 Парааортальные | 1 (7,7%) |
| №7 Субкаринальные | 3 (23,1%) |
| №8 Параэзофагеальные | - |
| №9 Лёгочной связки | - |
| №10 Ворот лёгкого | 3 (23,1%) |
| №11 Междолевые | 2 (15,3%) |
| №12 Долевые | - |
| №13 Сегментарные | - |
| №14 Субсегментарные | - |

При раке главного бронха левого лёгкого основное метастазирование происходило в лимфоузлы аортальной группы, нижнего средостения и лимфоузлы первого порядка (№10, 11). При этом с одинаковой частотой поражались субаортальные, субкаринальные и лимфоузлы ворот лёгкого (23,1%). Поражение лимфоузлов верхнего средостения, в отличие от локализации опухоли в правом лёгком, было диагностировано только в одном случае (№4 – 7,7%).

Таким образом, при локализации опухоли в различных долях правого или левого лёгкого имелись определённые закономерности распространения опухолевых метастазов в лимфоузлах средостения. Однако при любой локализации имелось поражение лимфоузлов верхнего и нижнего средостения, что требует выполнения обязательной систематической медиастинальной лимфодиссекции.

В исследовании M. Mun et al. (2020) при выполнении дольспецифической лимфодиссекции у 660 пациентов, локорегиональные рецидивы возникли в 31%. У половины из них – в зоне, не подвергшейся лимфодиссекции.

Таким образом, основными радикальными операциями при раке лёгкого мы считаем анатомические резекции в объёме лобэктомии, билобэктомии и пневмонэктомии.

Выполнение органосохраняющего объёма операции в объёме лоб- или билобэктомии по сравнению с пневмонэктомией значительно увеличивало пяти и десятилетнюю ОВ больных НМРЛ с 38,0% и 31,9% соответственно до 61,4% и 45,7%. Медиана ОВ после лобэктомии составила 93 месяца, а после пневмонэктомии – 34 месяца (log rank, $p < 0,001$) (Аксарин А.А. и др., 2022).

БРВ при выполнении органосохраняющих операций была также статистически значимо лучше, чем при пневмонэктомии (log rank, $p < 0,001$). Пятилетняя и десятилетняя БРВ составила 57,2% и 43,2% при лобэктомии. При пневмонэктомии 5- и 10-летняя БРВ была хуже – 34,9% и 26,2% соответственно. Медиана БРВ после пневмонэктомии была 22 месяца, в то время как при лобэктомии – 80 месяцев.

Применение обязательной СЛД значительно улучшило результаты лечения больных НМРЛ. ОВ пациентов НМРЛ основной группы (с СЛД) составила: пятилетняя – 61,5%, десятилетняя – 49,2%. В контрольной группе больных (без обязательной СЛД) пятилетняя ОВ составила 46,5%, десятилетняя – 35,0%. Медиана ОВ больных основной группы превосходила таковую в контрольной группе вдвое (103 и 51 месяц соответственно) (log rank, $p < 0,001$).

Необходимость выполнения СЛД подтверждается результатами лечения больных в IA стадии НМРЛ: пятилетняя ОВ у больных основной группы была выше, чем в контрольной группе – 85,3% и 69,0% соответственно. А десятилетняя ОВ у пациентов основной группы превышала данный показатель больных контрольной группы на 23% (72,1% и 49,1%). Медиана ОВ у пациентов контрольной группы составила 118 месяцев, а у пациентов основной группы не была достигнута (log rank, $p = 0,012$).

Аналогичные результаты были получены у больных с IB стадией НМРЛ: 5-летняя ОВ у пациентов контрольной и основной групп составили 54,7% и 77,2%, 10-летняя ОВ в контрольной группе была 43,4%. Максимальный срок наблюдения за пациентами основной группы составил 119 месяцев. В этот период ОВ была 61,9%. Медиана ОВ у пациентов контрольной группы составила 73 месяца, в то время как у больных основной группы она не была достигнута (log rank, $p < 0,001$).

Использование СЛД по принципиальным соображениям в ША (N₂) стадию статистически значимо (log rank, p=0,017) улучшило отдалённые результаты: пятилетняя и десятилетняя ОВ в основной и контрольной группе составили 31,4%, 25,3% и 26,2%, 18,3% соответственно. Медиана ОВ у пациентов основной группы была больше на 15 месяцев, чем у контрольной группы (32 и 17 месяцев). Полученная разница в результатах обусловлена тем, что метастатическое поражение средостенных лимфоузлов у 53 из 81 пациента основной группы было выявлено только благодаря обязательной СЛД. Это позволило выбрать верную тактику адьювантного лечения.

Локорегиональные рецидивы в 5,5 раз чаще встречались у больных без обязательной СЛД (контрольная группа) – 78 (18,9%). Рецидив в культе бронха возник у 8 пациентов (1,9%), рецидив в средостении, в том числе в лимфатических узлах - у 62 больных (15,0%), рецидив в оставшейся части лёгкого - у 8 пациентов (1,9%).

Местных рецидивов было существенно меньше у больных с обязательной СЛД (основная группа) - 11 (3,4%). Рецидив в культе бронха возник у двух больных (1,6%), рецидив в средостении – у 9 (2,8%), рецидивов в оставшейся доле лёгкого не было. Таким образом, выполнение оперативного лечения с обязательной СЛД статистически значимо снизило частоту локорегиональных рецидивов в 5,5 раз, особенно в средостении (log rank, p<0,05).

Выполнение СЛД оказывало существенное положительное влияние на исходы лечения больных НМРЛ без региональных метастазов вне зависимости от размеров первичной опухоли (pT₁₋₄N₀M₀): 5- и 10-летняя БРВ у больных основной группы составили 72,2% и 62,2%; у пациентов контрольной группы 53,1% и 39,8%. Медиана БРВ у пациентов основной группы не была достигнута, а в контрольной группе была 72 месяца (log rank, p<0,001).

Локорегиональные рецидивы в средостении у пациентов с НМРЛ с интактными региональными лимфоузлами (pT₁₋₄N₀M₀) контрольной группы развились почти у каждого шестого – 17,0% (45 из 264). У больных основной группы (с СЛД) местные рецидивы возникли в только в 1,1% (2 из 188). Это

дополнительно указывает на необходимость выполнения СЛД по принципиальным соображениям, несмотря на отсутствие предоперационных и интраоперационных данных за региональное метастазирование.

Наиболее важным показателем прогнозирования отдалённых результатов при НМРЛ является метастатическое поражение региональных лимфоузлов. Отдалённые результаты у пациентов с метастатическим поражением регионального лимфоколлектора основной группы составили 39,0% и 31,8% (5- и 10-л ОВ). У пациентов контрольной группы 5- и 10-летняя ОВ была хуже: 29,0% и 21,3%. Медиана ОВ составила 39 и 22 месяца. Полученные результаты указывают на очевидное преимущество у данной категории пациентов при выполнении систематической лимфодиссекции (log rank, $p=0,001$).

Метастазы в лимфоузлах второго уровня (N_2) рядом авторов относятся к противопоказаниям для хирургического лечения. Мы сравнили результаты лечения пациентов обеих групп с региональным метастатическим поражением лимфоузлов второго уровня ($pT_{1-4}N_2M_0$). В группе больных с поражением средостенных лимфоузлов второго уровня (N_2), которым по принципиальным соображениям была выполнена СЛД (основная группа), получены лучшие отдалённые результаты, чем в группе пациентов, которым объём лимфодиссекции выполнялся по усмотрению хирурга. 5- и 10-летняя ОВ в основной и контрольной группе составили 30,0% и 27,3%, 24,2% и 19,7% соответственно. Выполнение СЛД существенно увеличило медиану выживаемости с 17 до 32 месяцев (log rank, $p=0,018$).

Локорегиональные рецидивы возникли у 23 из 164 больных (14,0%) с поражением уровня N_2 . Местные рецидивы в три раза реже встречались у больных с СЛД - только 5 из 81 (6,2%) в основной группе. В одном случае рецидив возник в культе бронха и в четырёх в средостении. У каждого пятого больного (21,7%) контрольной группы развились локорегиональные рецидивы (18 из 83). В 16 случаях развился рецидив в средостении, по одному случаю рецидива в культе бронха и в оставшейся доле лёгкого.

Изучение дольеспещифического метастазирования при НМРЛ показало, что вне зависимости от расположения первичной опухоли могут быть поражены любые группы ипсилатеральных средостенных лимфоузлов, в том числе «прыжковыми» метастазами, что также подтверждает необходимость обязательной СЛД. При локализации опухоли в верхней доле правого лёгкого метастазирование чаще всего происходило в лимфоузлы ворот лёгкого (29,5%), а также в лимфоузлы нижнего (27,8%) и верхнего средостения (24,6%).

При раке средней доли более половины всех метастазов выявлены в лимфоузлах верхнего средостения – 54,5%; метастазирование в лимфоузлы нижнего средостения было диагностировано в два раза реже – 27,3%.

При локализации опухоли в нижней доле правого лёгкого в половине случаев метастазирование происходило в лимфоузлы первого порядка (N_1) – 47,8%. В 1/3 случаев метастазирование шло в лимфоузлы нижнего средостения – 38,6%. В лимфоузлах верхнего средостения метастазы диагностированы в 13,7%.

При НМРЛ верхней доли левого лёгкого половина всех метастазов выявлены в лимфоузлах первого порядка (N_1) – 47,8; в лимфоузлах аортальной зоны – 19,4%; в лимфоузлах верхнего и нижнего средостения с одинаковой частотой – 16,4%. «Прыжковые» метастазы наблюдались в верхние и нижние паратрахеальные лимфоузлы без поражения лимфоузлов первого порядка. Большинство метастазов в аортальной группе наблюдалось без поражения лимфоузлов первого порядка.

При НМРЛ нижней доли левого лёгкого больше половины всех метастазов выявлены в лимфоузлах первого порядка (N_1) – 52,7%, далее по частоте поражения – были лимфоузлы нижнего средостения – 31,5%; в лимфоузлах аортального окна метастазы обнаружены в 10,5%; верхние паратрахеальные лимфоузлы были поражены метастазами в 5,3%. «Прыжковые» метастазы наблюдались в лимфоузлы верхнего средостения без поражения лимфоузлов первого порядка при центральном раке.

Показанием для органосохраняющих, бронхопластических операций являлись опухоли устья долевого бронха или опухоли, распространяющиеся по главному бронху на устье долевого бронха с соседней доли. У всех пациентов,

которым были выполнены бронхопластические органосохраняющие операции, было произведено удаление долевых лимфоузлов (12 группа) остающейся доли лёгкого. В случае отсутствия метастатического поражения данной группы лимфоузлов (и артерии) выполнялась лоб- билобэктомия с бронхопластикой. При наличии метастазов в долевых лимфоузлах остающейся доли выполнялась пневмонэктомия. После резекционного этапа обязательно проводилось срочное исследование краёв резекции бронха на наличие опухолевых клеток.

При выполнении органосохраняющих операций с бронхопластическим компонентом отдалённые результаты были статистически значимо лучше, чем при выполнении пневмонэктомии (log rank, $p=0,01$). Общая пятилетняя выживаемость при бронхопластических лобэктомиях составила: 5-летняя 52,9%, 10-летняя 36,2%. При пневмонэктомиях: 5-летняя 38,0%, 10-летняя 31,9%.

Таким образом, радикальное хирургическое лечение НМРЛ должно проводиться с соблюдением онкологических принципов. Только проведение радикальной операции в объёме пневмонэктомии, билобэктомии и лобэктомии позволяет получить хорошие или удовлетворительные результаты. Поражение лимфоузлов средостения или прорастание опухоли в соседние анатомические структуры не является противопоказанием к оперативному лечению. Метастатическое поражение лимфоузлов средостения не является противопоказанием к оперативному лечению, так как радикальное лечение рака лёгкого обязательно должно включать СЛД. Использование СЛД по сравнению с выборочной лимфодиссекцией при выполнении лобэктомии снижает риск смерти через пять лет на 7,8% (Mokhles S. et al., 2018). Во всех случаях выполнения пневмонэктомии необходимо «плевризировать» бронхиальные швы с целью улучшения питания, регенерации и рубцевания культи бронха. В случае прорастания опухоли в соседние органы должны осуществляться комбинированные оперативные вмешательства с резекцией поражённых анатомических структур, так как результаты комплексной терапии такой группы больных лучше с включением хирургического метода. Во всех случаях, когда это технически возможно, необходимо выполнять органосохраняющие операции, в

том числе комбинированные с резекцией бронхов и сосудов, так как отдалённые результаты у таких пациентов лучше, чем у перенёсших пневмонэктомию.

ГЛАВА 5. ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ ПАЦИЕНТОВ С МЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЁГКОГО

Клинический материал для исследования, составили 41 больной с мелкоклеточным раком лёгкого (МРЛ), которым были выполнены радикальные операции с 1.01.2002 по 31.12.2015 г.г., и наблюдавшихся по 1.01.2021 г. Среди пациентов преобладали представители мужского пола – 34 (82,9%), женщин было 7 (17,1%), соотношение 4,9 : 1.

Таблица 41 – Распространённость (стадии) процесса у оперированных больных МРЛ

| Стадии | Число наблюдений | Из них в возрастных группах: | |
|-------------|------------------|------------------------------|-----------|
| | | 41-60 лет | 61-70 лет |
| Стадия IA | 4 (9,8%) | 2 | 2 |
| Стадия IB | 12 (29,3%) | 9 | 3 |
| Стадия IIA | 3 (7,3%) | 3 | - |
| Стадия IIB | 9 (21,9%) | 9 | - |
| Стадия IIIA | 13 (31,7%) | 11 | 2 |
| Всего | 41 | 34 (82,9%) | 7 (17,1%) |

Пациенты обоих полов чаще всего встречались в активном трудоспособном возрасте с 41 до 60 лет – 34 (82,9%) (таблица 41). Самому молодому пациенту было 42 года. Самому старому – 67 лет. Средний возраст соответствовал $53,2 \pm 6,9$ года.

Чаще всего пациенты оперировались в IB, IIB и IIIA, стадиях (соответственно 29,3%, 21,9% и 31,7%). То есть оперативное пособие было оказано не только пациентам с локализованными формами, но и с местно-распространёнными формами МРЛ.

В 23 (56,1%) случаях опухоль локализовалась в правом, в 18 (43,9%) случаях – в левом лёгком (таблица 42). Разница была статистически незначима ($p > 0,05$). Преимущественно опухоли локализовывались в верхних долях (56,1%) На втором месте по частоте поражения были нижние доли (29,3%). Далее в правом лёгком поражалась средняя доля (17,4%). С обеих сторон поражение главного бронха встретилось по одному случаю.

Таблица 42 – Локализация опухолевого процесса у больных МРЛ

| Локализация | В правом лёгком | В левом лёгком | Всего |
|---------------|-----------------|----------------|------------|
| Верхняя доля | 11 (47,8%) | 12 (66,7%) | 23 (56,1%) |
| Средняя доля | 4 (17,4%) | - | 4 (9,8%) |
| Нижняя доля | 7 (30,4%) | 5 (27,8%) | 12 (29,3%) |
| Главный бронх | 1 (4,3%) | 1 (5,5%) | 2 (4,8%) |
| Всего | 23 (56,1%) | 18 (43,9%) | 41 |

В 46,3% случаев была выявлена центральная форма рака, в 53,7% периферическая форма (таблица 43). При этом у женщин периферическое расположение опухоли встречалось чаще (71,4%), чем у мужчин (50,0%). При центральной локализации чаще поражалось правое лёгкое – 11 (57,9%) случаев, реже левое – 8 (42,1%). Чаще опухоль располагалась в нижней доле – 8, в 7 случаях в верхней доле и по два случая в средней доле и главном бронхе.

При периферической локализации также чаще поражалось правое лёгкое – 12 (54,5%), чем левое – 10 (45,5%). В 16 случаях (72,7%) опухолью была поражена верхняя доля, в 4 случаях (18,2%) – нижняя доля и в 2 (9,1%) – средняя доля. Только у шестнадцати пациентов была известна гистологическая структура МРЛ до операции. Ещё у троих до операции гистологически выявляли плоскоклеточный рак лёгкого. У остальных верификации до операции не было из-за периферического расположения опухоли или неинформативности однократного цитологического и гистологического исследования (Аксарин А.А. и др., 2019).

Таблица 43 – Частота центральной и периферической формы рака у больных МРЛ

| Локализация | Число наблюдений | Процент |
|----------------|------------------|---------|
| Центральный | 19 | 46,3% |
| Периферический | 22 | 53,7% |
| Итого | 41 | 100% |

При локализации опухоли в левом лёгком, пациенты чаще оперировались в IV стадию (таблица 44). Треть больных оперированы в IIIA стадию. У каждого пятого была IIIB стадия. При локализации опухоли справа, пациенты чаще

оперировались в IIIA стадию. Затем с одинаковой частотой оперировались в IB и IIB стадии. Реже больные обеих локализаций оперировались в IA и IIA стадии. В распространенности опухолей правого и левого лёгкого отмечены различия при IA, IB, IIIA стадиях. Частота IA, IB, IIA, IIB, IIIA, стадий составила (правосторонняя – левосторонняя локализация): 13,1-5,6%; 21,7-38,9%; 8,7-5,6%; 21,7-22,2%; 34,8-27,7% соответственно (Аксарин А.А. и др., 2019)..

Таблица 44 – Зависимость распространённости процесса (стадии) от стороны поражения при МРЛ

| Стадия | Правое лёгкое | | Левое лёгкое | |
|-------------|---------------|------|--------------|------|
| | Частота | % | Частота | % |
| Стадия IA | 3 | 13,1 | 1 | 5,6 |
| Стадия IB | 5 | 21,7 | 7 | 38,9 |
| Стадия IIA | 2 | 8,7 | 1 | 5,6 |
| Стадия IIB | 5 | 21,7 | 4 | 22,2 |
| Стадия IIIA | 8 | 34,8 | 5 | 27,7 |
| Итого | 23 | | 18 | |

Объём и характер оперативного лечения больных МРЛ

Анализируемые операции, по объёму хирургического вмешательства на лёгочной ткани, составили: 15 (36,6%) пневмонэктомий, 20 (48,8%) лобэктомий, 6 (14,6%) билобэктомий (таблица 45) (Аксарин А.А. и др., 2019).

Таблица 45 – Объём оперативных вмешательств на лёгком при МРЛ

| Объем операций | Число наблюдений | Процент |
|----------------|------------------|---------|
| Лобэктомия | 20 | 48,8% |
| Билобэктомия | 6 | 14,6% |
| Пневмонэктомия | 15 | 36,6% |
| ВСЕГО | 41 | 100% |

При центральном раке преобладали органоуносящие операции – пневмонэктомии (63,2%), в то время как при периферическом органосохраняющие операции – лобэктомии и билобэктомии (86,4%) (таблица 46).

Таблица 46 – Объём оперативных вмешательств на лёгком в зависимости от централизации процесса при МРЛ

| Объём операций | Центральный рак | Периферический рак |
|--------------------------|-----------------|--------------------|
| Лобэктомия, билобэктомия | 7 (36,8%) | 19 (86,4%) |
| Пневмонэктомия | 12 (63,2%) | 3 (13,6%) |
| ВСЕГО | 19 | 22 |

У двадцати семи пациентов выполнена СЛД, у пяти – селективная лимфодиссекция и у девяти больных – лимфодиссекции не было, выполнялась биопсия только подозрительных на метастатическое поражение лимфоузлов.

При МРЛ чаще применялось комплексное лечение – в 27 (65,9%) случаях (таблица 47).

Таблица 47 – Методы лечения больных МРЛ

| Метод | Частота | Процент |
|----------------------|---------|---------|
| Хирургический | 14 | 34,1% |
| Хирургия + АПХТ | 19 | 46,4% |
| Хирургия + АПХТ + ЛТ | 8 | 19,5% |
| Итого | 41 | 100% |

При этом у девятнадцати пациентов проведено хирургическое лечение с адьювантной полихимиотерапией (АПХТ), а у восьми, кроме этого ещё проведена адьювантная лучевая терапия. В 14 случаях проведено только хирургическое лечение (34,1%) (Аксарин А.А. и др., 2019).

У пациентов в IA и IB стадии в 50% случаев был применён хирургический метод лечения, в 50% комплексное лечение (таблица 48).

У троих также проведена лучевая терапия. Восемь пациентов с I стадией отказались от проведения химиотерапии.

Во IIА стадии все больные получили комплексный метод лечения. При IIВ стадии 7 пациентов (77,8%) получили комплексное лечение. Один пациент с несостоятельностью швов бронха и эмпиемой плевры перенёс несколько

повторных операций в течение трёх месяцев и не получил химиотерапию. Ещё один пациент со IIВ стадией отказался от продолжения специализированного лечения (Аксарин А.А. и др., 2019).

Таблица 48 – Распределение методов лечения в зависимости от стадии МРЛ

| Стадия | Метод лечения | | |
|-------------|---------------|---------------|------------------|
| | Хирургия | Хирургия+АПХТ | Хирургия+АПХТ+ЛТ |
| Стадия IA | 2 | 1 | 1 |
| Стадия IB | 6 | 4 | 2 |
| Стадия IIA | - | 2 | 1 |
| Стадия IIB | 2 | 6 | 1 |
| Стадия IIIA | 4 | 6 | 3 |
| Итого | 14 | 19 | 8 |

При IIIA стадии у 9 пациентов проведено комплексное лечение. Четверо пациентов получили только хирургическое лечение: двое отказались от продолжения специализированного лечения, один пациент умер в раннем послеоперационном периоде, ещё у одного развился бронхоплевральный свищ с эмпиемой плевры (Аксарин А.А. и др., 2019).

Для снижения риска развития церебральных метастазов у семерых пациентов было проведено профилактическое облучение головного мозга в СОД 24 Гр.

Отдалённые результаты хирургического лечения больных МРЛ в зависимости от стадии представлены на графике (рисунок 38) (Аксарин А.А. и др., 2019).

В I стадию (n-16) удалось достичь хороших результатов: пятилетняя выживаемость была $68,8 \pm 11,6\%$, десятилетняя – $62,5 \pm 12,1\%$ (log rank, $p=0,003$). Медиана не была достигнута. Из них только половине (восемь из шестнадцати пациентов) проведена адъювантная полихимиотерапия и троим лучевая терапия.

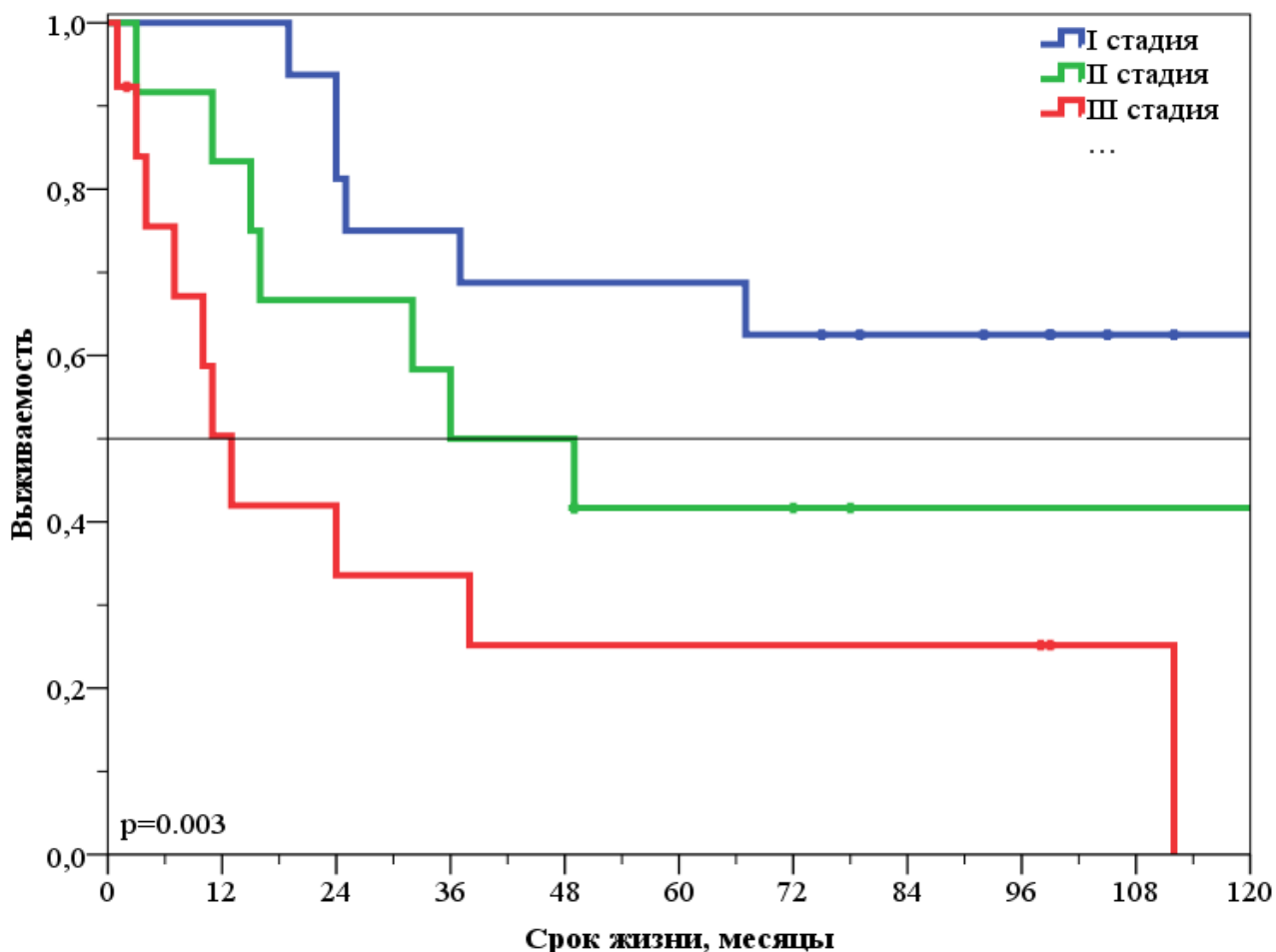


Рисунок 38 – Общая выживаемость больных МРЛ

Во II стадию (n-12) показатели выживаемости значительно ухудшались. Пятилетняя и десятилетняя общая выживаемость составила $41,7 \pm 14,2\%$. Медиана выживаемости составила $36,0 \pm 14,7$ месяцев. Из двенадцати пациентов десять получили адъювантную полихимиотерапию и двое лучевую терапию.

Неудовлетворительные результаты лечения получены в IIIA стадию (n-13). Более пяти лет прожили $25,1 \pm 12,6\%$ пациентов. Свыше 112 месяцев не пережил не один пациент. Медиана выживаемости составила только $13,0 \pm 2,5$ месяцев, несмотря на то, что девять (из 13) получили адъювантную полихимиотерапию и трое лучевую терапию.

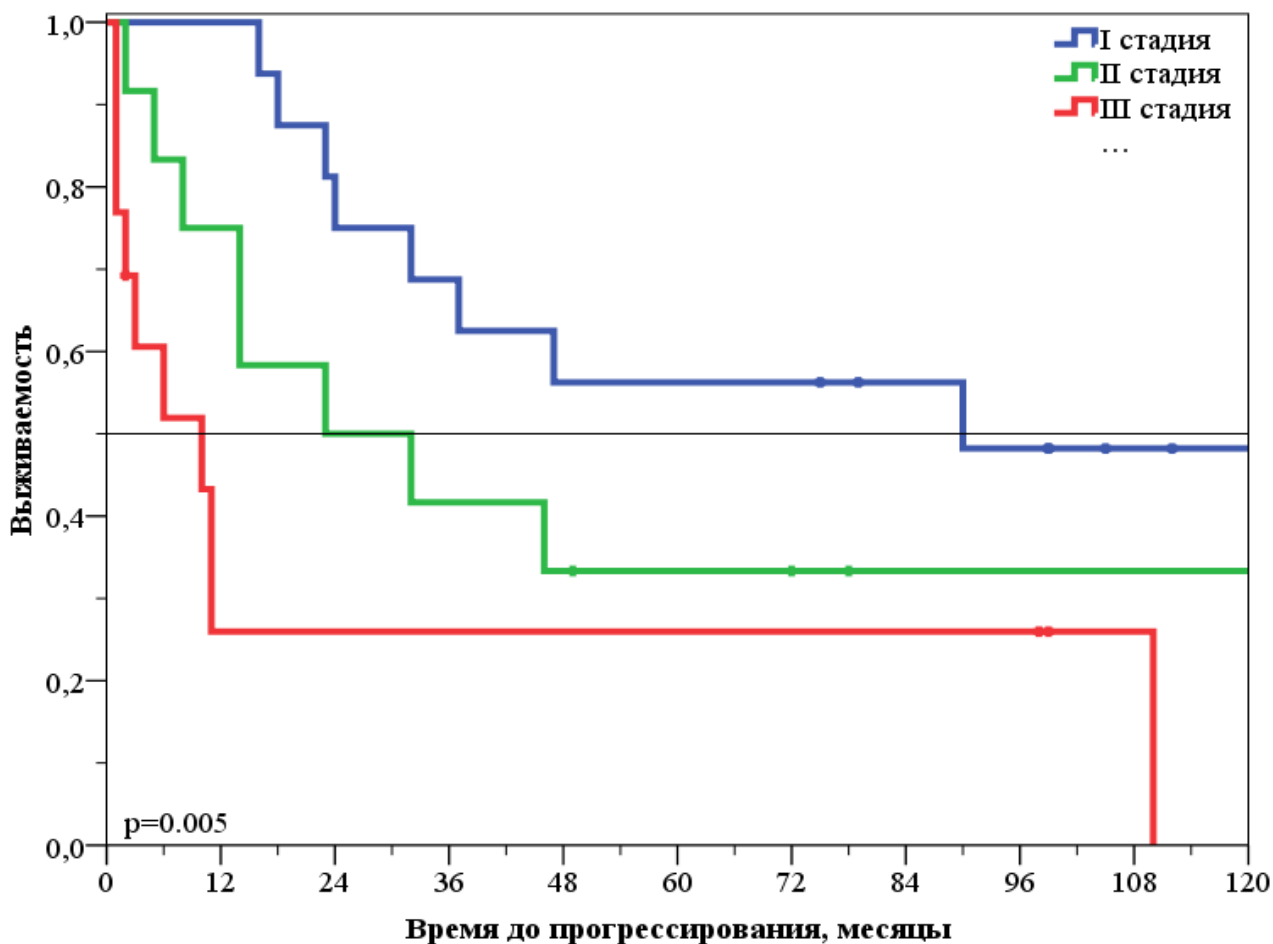


Рисунок 39 – Безрецидивная выживаемость больных МРЛ

При первой стадии безрецидивная выживаемость (БРВ) была статистически значимо выше, чем при второй и третьей стадиях (log rank, $p=0,005$) (рисунок 39). Пятилетняя БРВ составила – $56,2\pm 12,4\%$, десятилетняя – $48,2\pm 13,0\%$. Медиана выживаемости была $90,0\pm 14,5$ месяцев (Аксарин А.А., Тер-Ованесов, 2016).

При второй стадии безрецидивная выживаемость пяти- и десятилетняя составила $33,3\pm 13,6\%$. Медиана выживаемости была $23,0\pm 15,6$ месяца.

При третьей стадии пятилетняя безрецидивная выживаемость была самая низкая – $25,9\pm 12,8\%$. Максимальная БРВ была 110 месяцев. Медиана выживаемости составила только $10,0\pm 5,8$ месяцев.

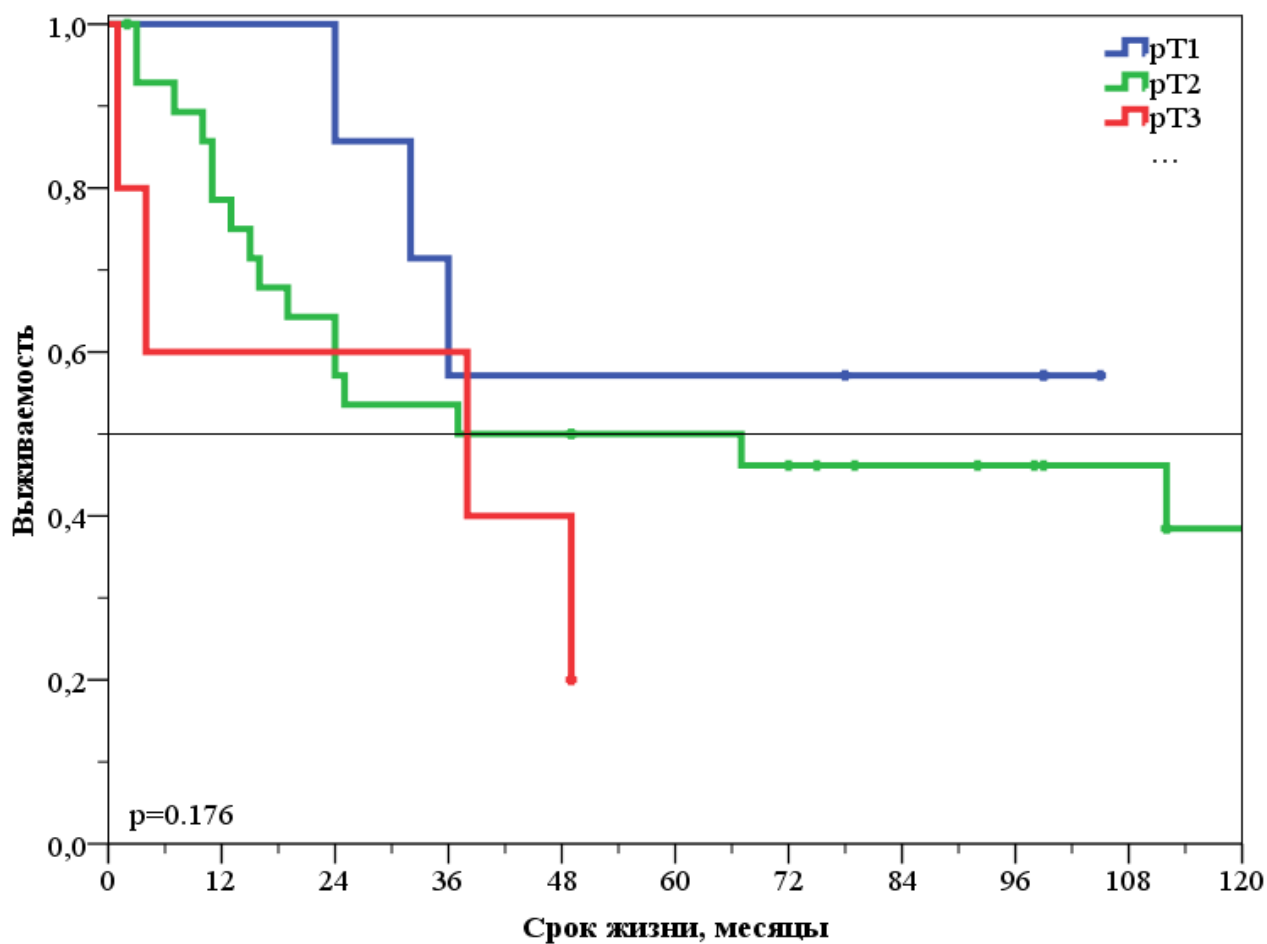


Рисунок 40 – Отдалённые результаты хирургического лечения больных МРЛ в зависимости от размера первичной опухоли (pT)

При размере первичной опухоли pT₁ общая 5-летняя выживаемость была выше (57,2±18,7%), чем при pT₂ (50,0±9,4%) (рисунок 40). А при pT₃ 5-я ОВ не была достигнута. При pT₁ 10-летняя выживаемость не была достигнута, из-за короткого срока наблюдения, а при pT₂ 10-летняя выживаемость составила 38,5±10,6%. Максимальный срок наблюдения за пациентами с pT₁ составил 105 месяцев, а с размером первичной опухоли pT₃ – 49 месяцев. Медиана выживаемости при pT₁ не была достигнута, а при pT₂ и pT₃ она была 37,0±44,5 и 38,0±37,5 месяцев соответственно. Однако данные различия были статистически незначимыми (log rank, p=0,176).

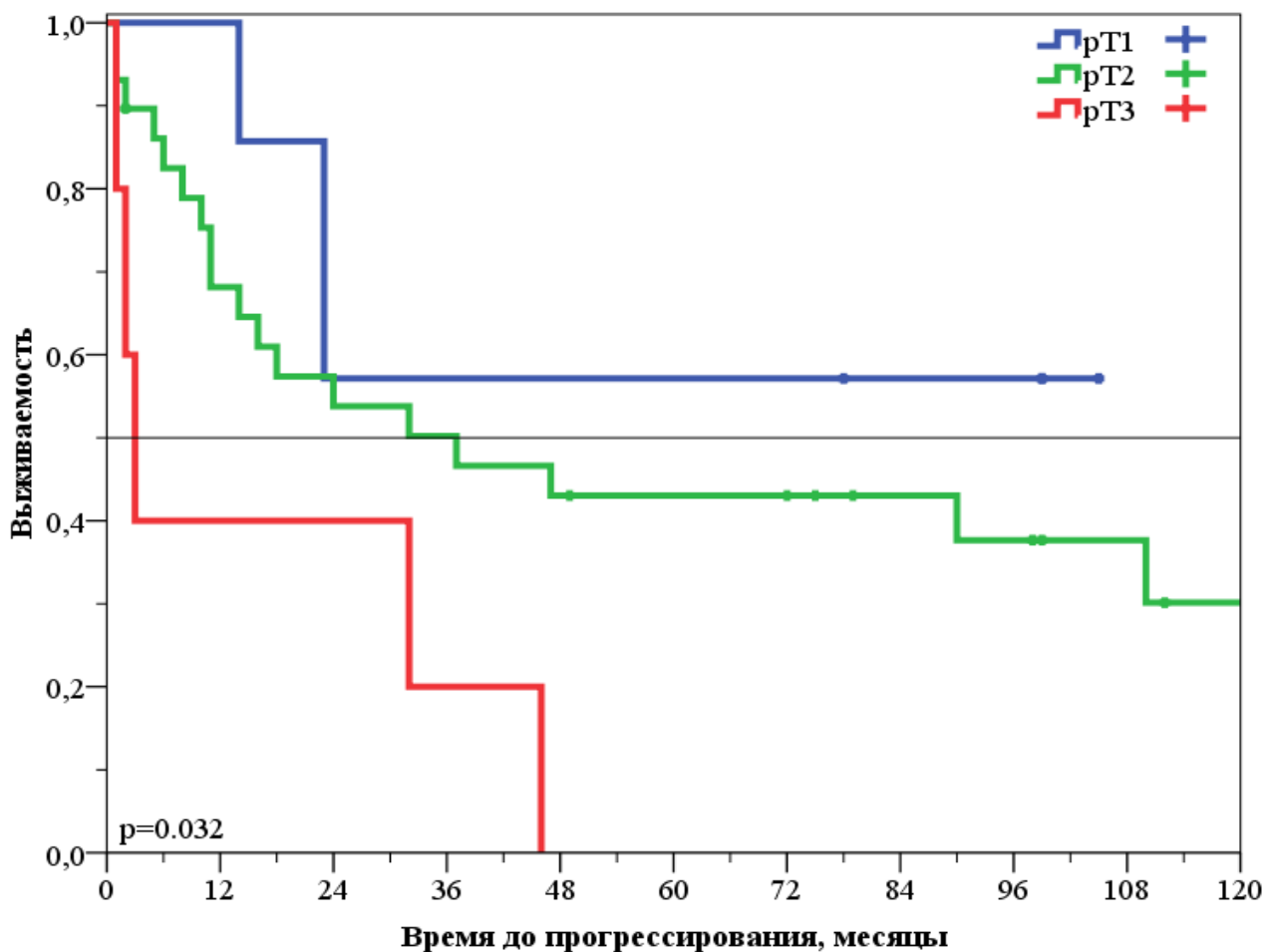


Рисунок 41 – Безрецидивная выживаемость при хирургическом лечении больных МРЛ в зависимости от размеров первичной опухоли (pT)

Безрецидивная выживаемость при размере первичной опухоли pT₁ была статистически значимо лучше, чем при pT₂ и pT₃ (log rank, p=0,032) (рисунок 41). При pT₁ 5-летняя БРВ составила 57,2±18,7%, десятилетняя не достигнута, т.к. максимальный срок наблюдения составил 105 месяцев, и в этот срок БРВ была 57,2±18,7%. При pT₂ 5- и 10-я БРВ составила 43,0±9,4% и 30,2±10,2% соответственно. При размере первичной опухоли pT₃ 5-летняя БРВ равнялась 0. Максимальный срок БРВ выживаемости при pT₃ составил 46 месяцев. Медиана БРВ при pT₁ не была достигнута, а при pT₂ и pT₃ она была 36,0±19,0 и 3,0±1,0 месяца соответственно.

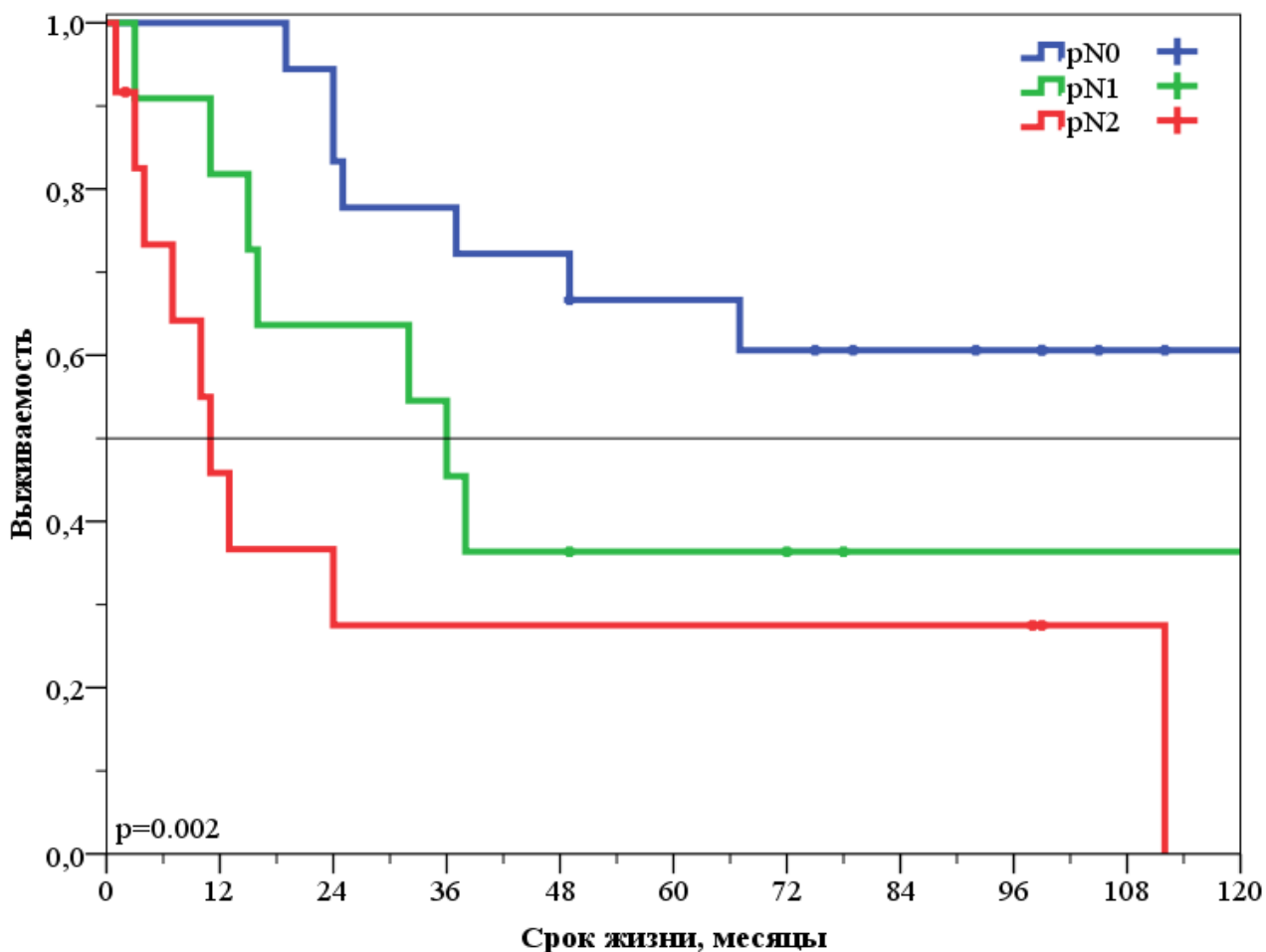


Рисунок 42 – Отдалённые результаты хирургического лечения больных МРЛ в зависимости от состояния внутригрудных лимфоузлов

Общая выживаемость была хорошая только у пациентов без метастатического поражения лимфоузлов pN_0 (рисунок 42). Пятилетняя выживаемость составила – $66,7 \pm 11,1\%$, десятилетняя – $60,6 \pm 11,6\%$. Медиана не была достигнута. При pN_1 пяти- и десятилетняя ОВ равнялись $36,3 \pm 14,5\%$. Медиана составила $36,0 \pm 12,1$ месяцев. При поражении лимфоузлов средостения (pN_2) показатели были ещё хуже (Lohinai Z. et al., 2019). Пятилетняя выживаемость составила по $27,5 \pm 13,5\%$. До 10 лет не дожил не один больной. Медиана равнялась $11,0 \pm 2,4$ месяцам. Разница общей выживаемости при различном уровне поражения лимфатического коллектора была статистически значимая (log rank, $p=0,002$).

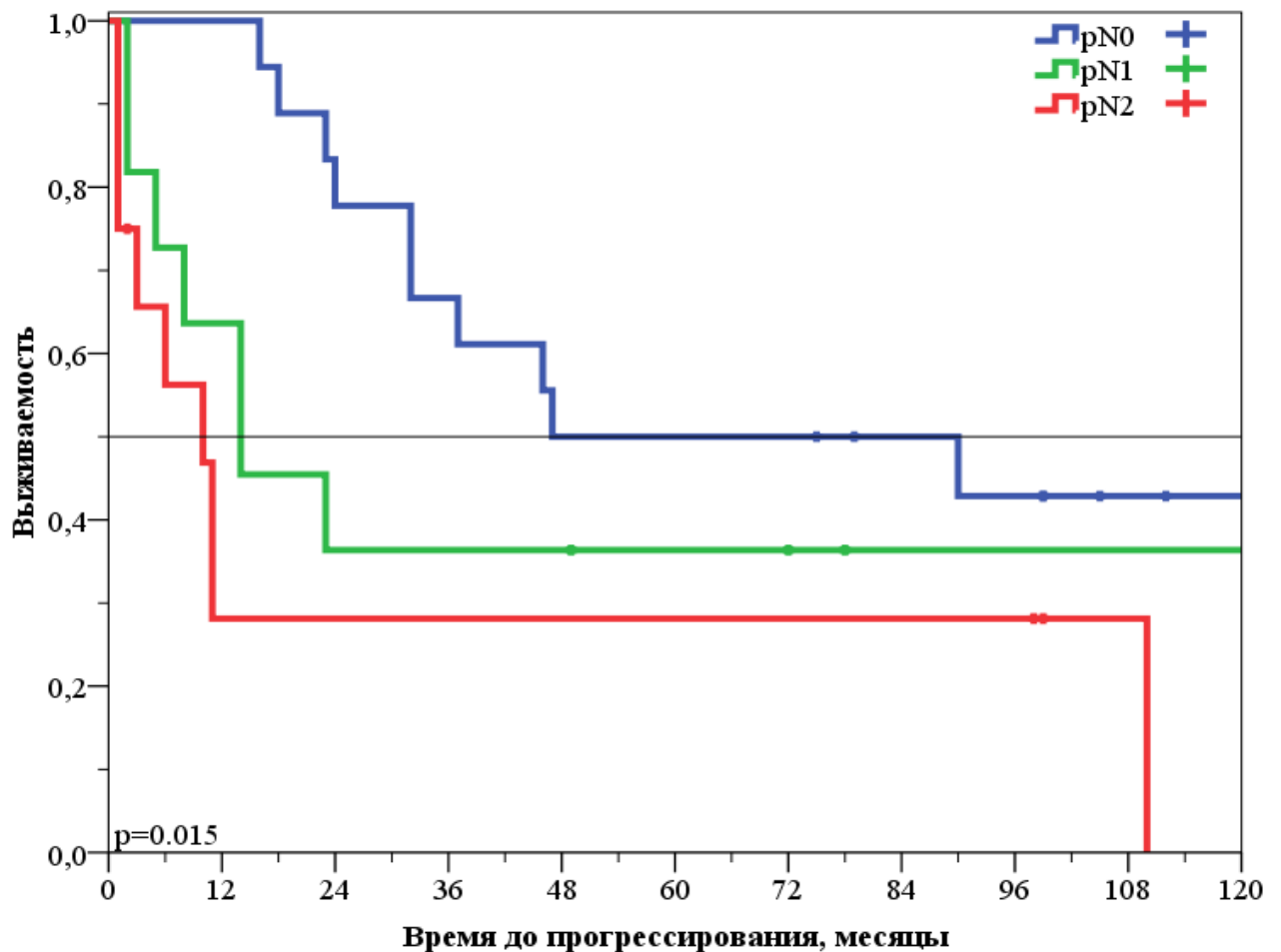


Рисунок 43 – Безрецидивная выживаемость при хирургическом лечении больных МРЛ в зависимости от состояния внутригрудных лимфоузлов

При отсутствии метастазов в региональных лимфоузлах (pN₀) пятилетняя безрецидивная выживаемость была 50,0±11,8%, 10-летняя – 42,8±12,1% (рисунок 43). Медиана составила 47 месяцев. При поражении метастазами лимфоузлов первого порядка (pN₁) 5- и 10-летняя БРВ составила 36,3±14,5%. Медиана была 14,0 месяцев. В случае метастазирования в средостенные лимфоузлы (pN₂) БРВ составила: 5-летняя 28,1±13,7%. До 10 лет не дожил не один больной. Медиана составила 10,0 месяцев. Разница БРВ при различном уровне поражения лимфатического коллектора была также статистически значимая, как и при ОВ (log rank, p=0,015).

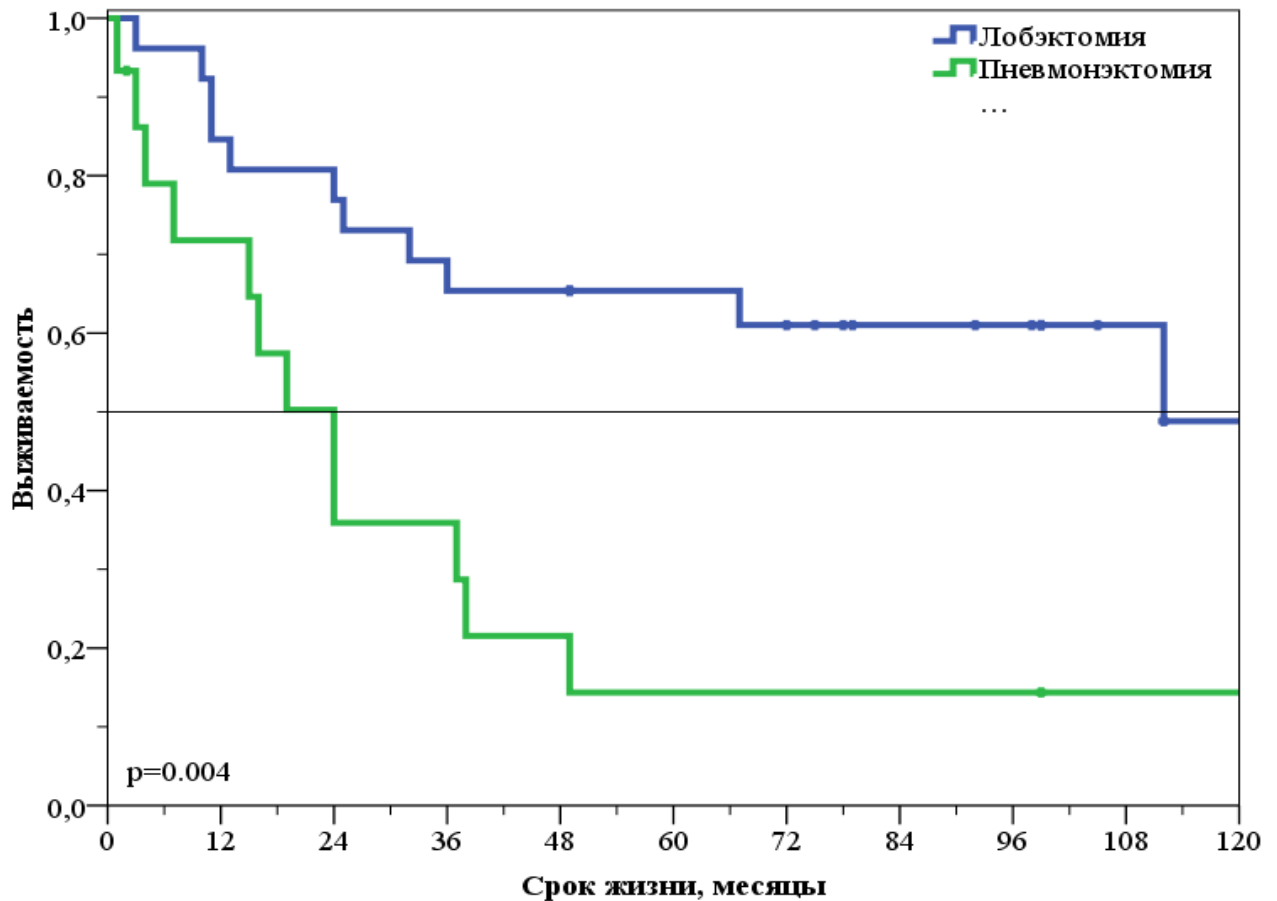


Рисунок 44 – Отдалённые результаты хирургического лечения больных МРЛ в зависимости от объёма хирургического вмешательства на лёгком

Выживаемость после органосохраняющих операциях была статистически значимо выше, чем после пневмонэктомий (log rank, $p=0,004$) (рисунок 44). Пятилетняя и десятилетняя выживаемость после лобэктомии составила $65,3\pm 9,3\%$ и $48,8\pm 13,4\%$ соответственно. После пневмонэктомии показатели ОВ были гораздо ниже: пятилетняя и десятилетняя выживаемость составила $14,3\pm 9,4\%$. Медиана выживаемости при лобэктомии была $112,0\pm 23,7$ месяцев, а при пневмонэктомии составила $24,0\pm 4,7$ месяца.

Общая выживаемость больных МРЛ после выполнения СЛД была статистически значимо выше (log rank, $p=0,015$) по сравнению с другими вариантами вмешательства на лимфатическом коллекторе (рисунок 45).

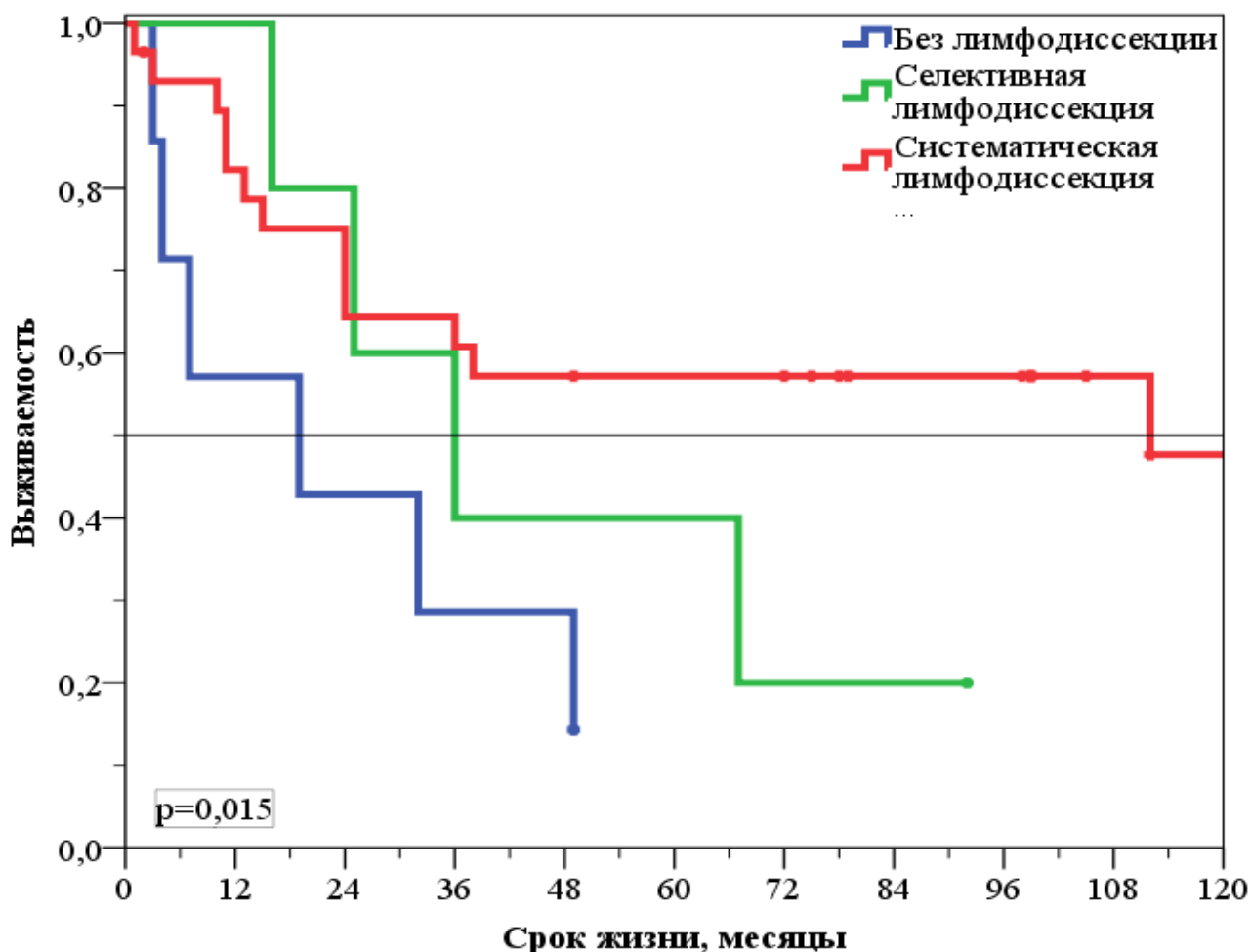


Рисунок 45 – Отдалённые результаты хирургического лечения больных МРЛ в зависимости от объёма лимфодиссекции

В течение первых пяти лет ОВ при СЛД и селективной лимфодиссекции составила $57,2 \pm 9,3\%$ и $40,0 \pm 17,9\%$ соответственно. Максимальный срок наблюдения пациентов без лимфодиссекции составил 49 месяцев и ОВ в этот срок была $14,3 \pm 13,2\%$. Десятилетняя выживаемость при СЛД значительно превосходила другие вмешательства на лимфатическом коллекторе и составила $47,7 \pm 11,7\%$, в то время как при селективной лимфодиссекции максимальный срок наблюдения составил 92 месяца (7,6 года) и ОВ была в этот срок $20,0 \pm 17,9\%$. Медиана выживаемости при СЛД составила $112,0 \pm 23,7$ месяцев, при селективной лимфодиссекции – $36,0 \pm 12,0$ месяцев, а без лимфодиссекции – $19,0 \pm 15,7$ месяцев.

Безрецидивная выживаемость статистически значимо была выше при выполнении СЛД, чем при селективной лимфодиссекции или без таковой (log rank, $p=0,025$) (рисунок 46).

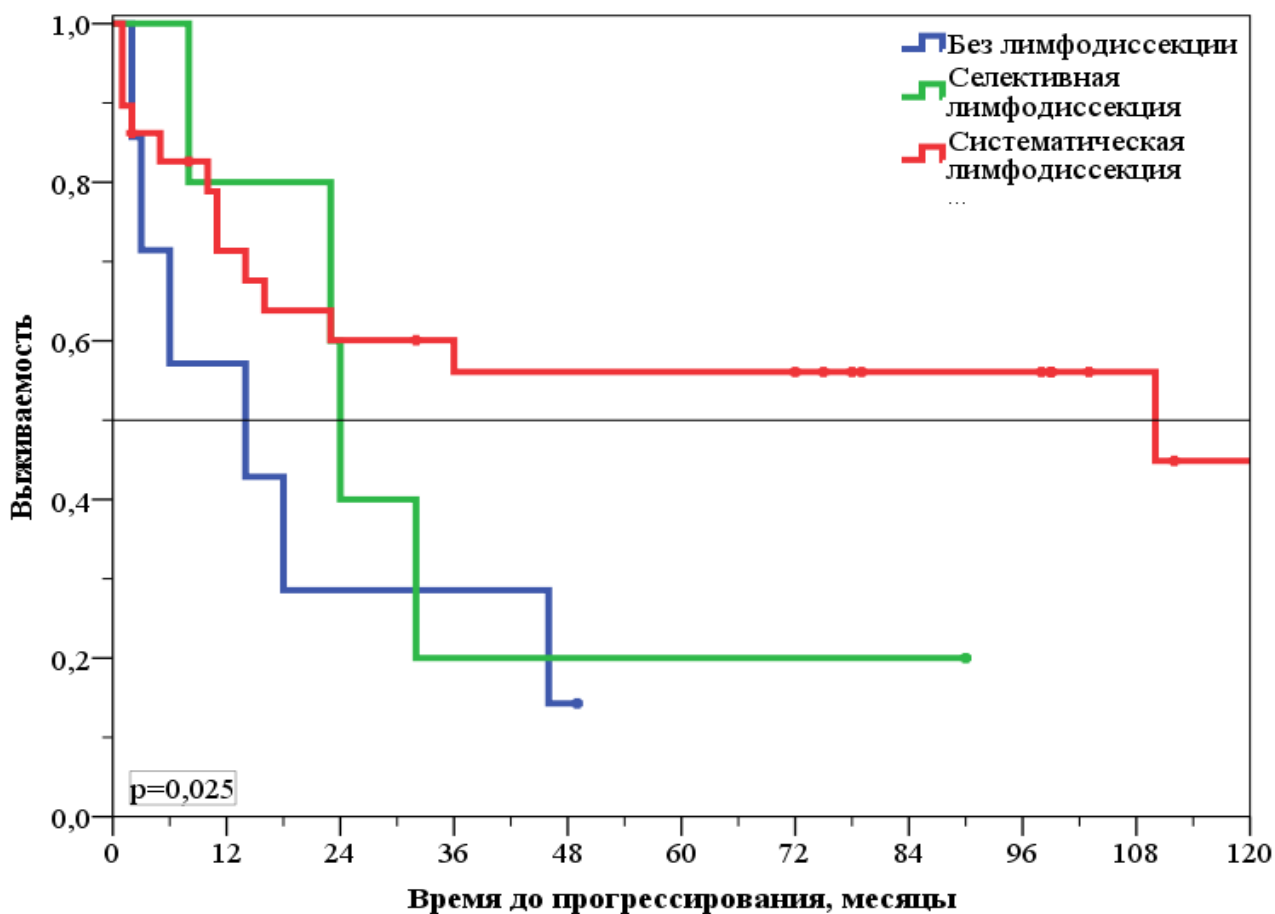


Рисунок 46 – Безрецидивная выживаемость хирургического лечения больных МРЛ в зависимости от объёма лимфодиссекции

Пятилетняя БРВ после СЛД была более чем в два раза выше ($50,3\pm 9,4\%$), чем при селективной лимфодиссекции ($20,0\pm 17,9\%$). В отсутствие лимфодиссекции максимальный срок наблюдения составил 49 месяцев, при это выживаемость была $14,3\pm 13,2\%$. Десятилетняя БРВ была достигнута только у пациентов, которым выполнили СЛД, и составила $40,2\pm 11,7\%$. Максимальная БРВ у больных с селективной лимфодиссекцией составила 90 месяцев. Медиана выживаемости при СЛД составила $110,0\pm 53,1$ месяцев. При селективной лимфодиссекции и в

отсутствии лимфодиссекции медиана составила $24,0 \pm 1,1$ и $14,0 \pm 10,4$ месяцев соответственно (Аксарин А.А. и др., 2019).

Отдалённые результаты комплексного и хирургического лечения МРЛ представлены на рисунке 47.

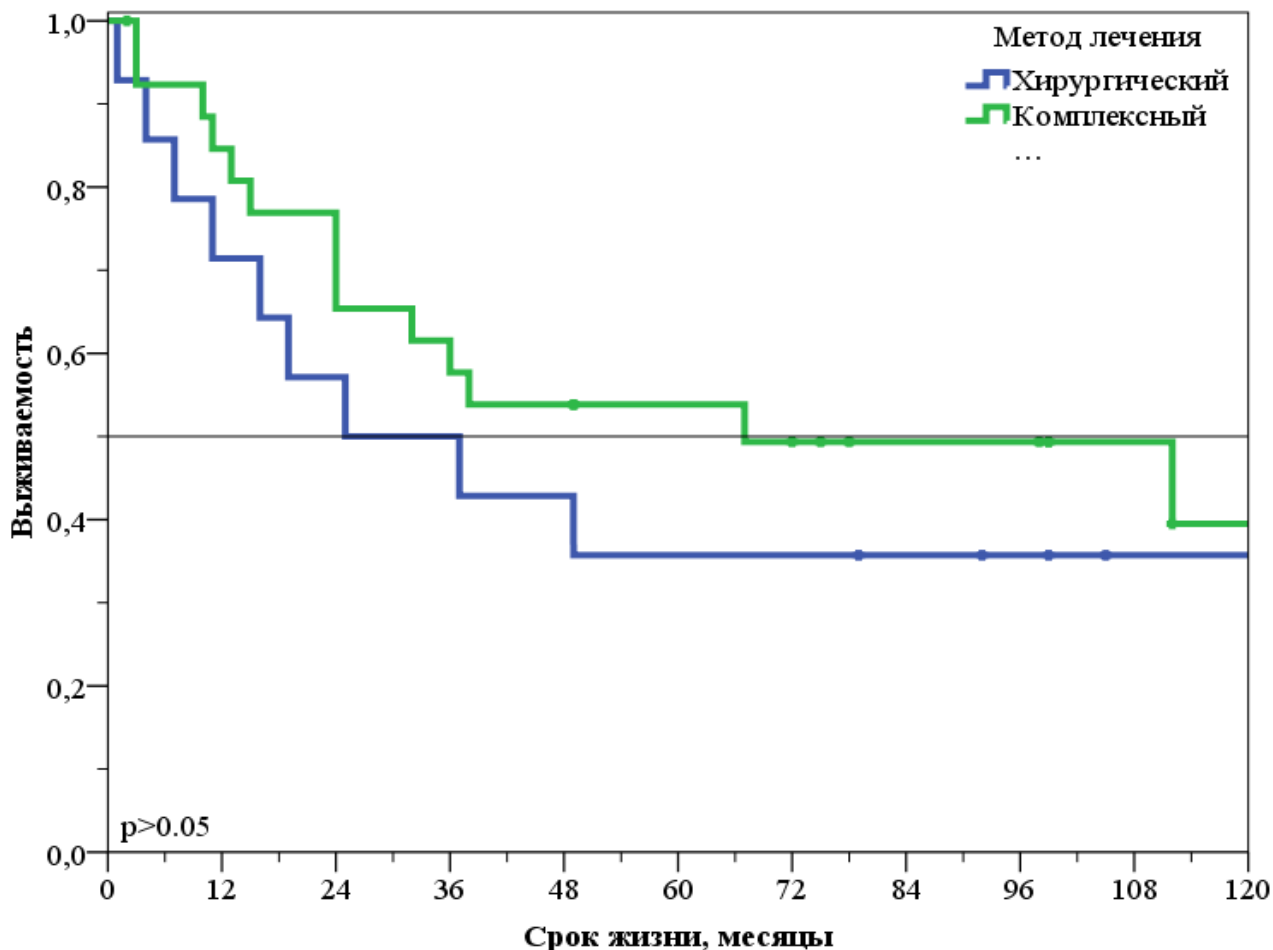


Рисунок 47 – Отдалённые результаты комплексного и хирургического лечения больных МРЛ

Из 41 пациента комплексное лечение проведено 27 (65,9%) больным. Дополнительно 8 (19,5%) пациентам проведена адъювантная лучевая терапия. Только хирургическое лечение получили 14 (34,1%) пациентов. Адъювантная химиотерапия не проведена одиннадцати пациентам из-за самоотказа от продолжения специализированного лечения, двум из-за развития эмпиемы плевры, одному из-за летального исхода в раннем послеоперационном периоде. Общая 5- и 10-летняя выживаемость среди пациентов, которым провели комплексное лечение,

была выше – $53,8 \pm 9,9\%$ и $39,5 \pm 11,9\%$, чем при только хирургическом лечении: по $35,7 \pm 12,8\%$. Медиана выживаемости при комплексном лечении значительно превосходила таковую при только хирургическом лечении – $67,0 \pm 41,4$ и $25,0 \pm 16,8$ месяцев. Однако данные результаты были статистически незначимыми, возможно из-за небольшой выборки исследования (log rank, $p > 0,05$).

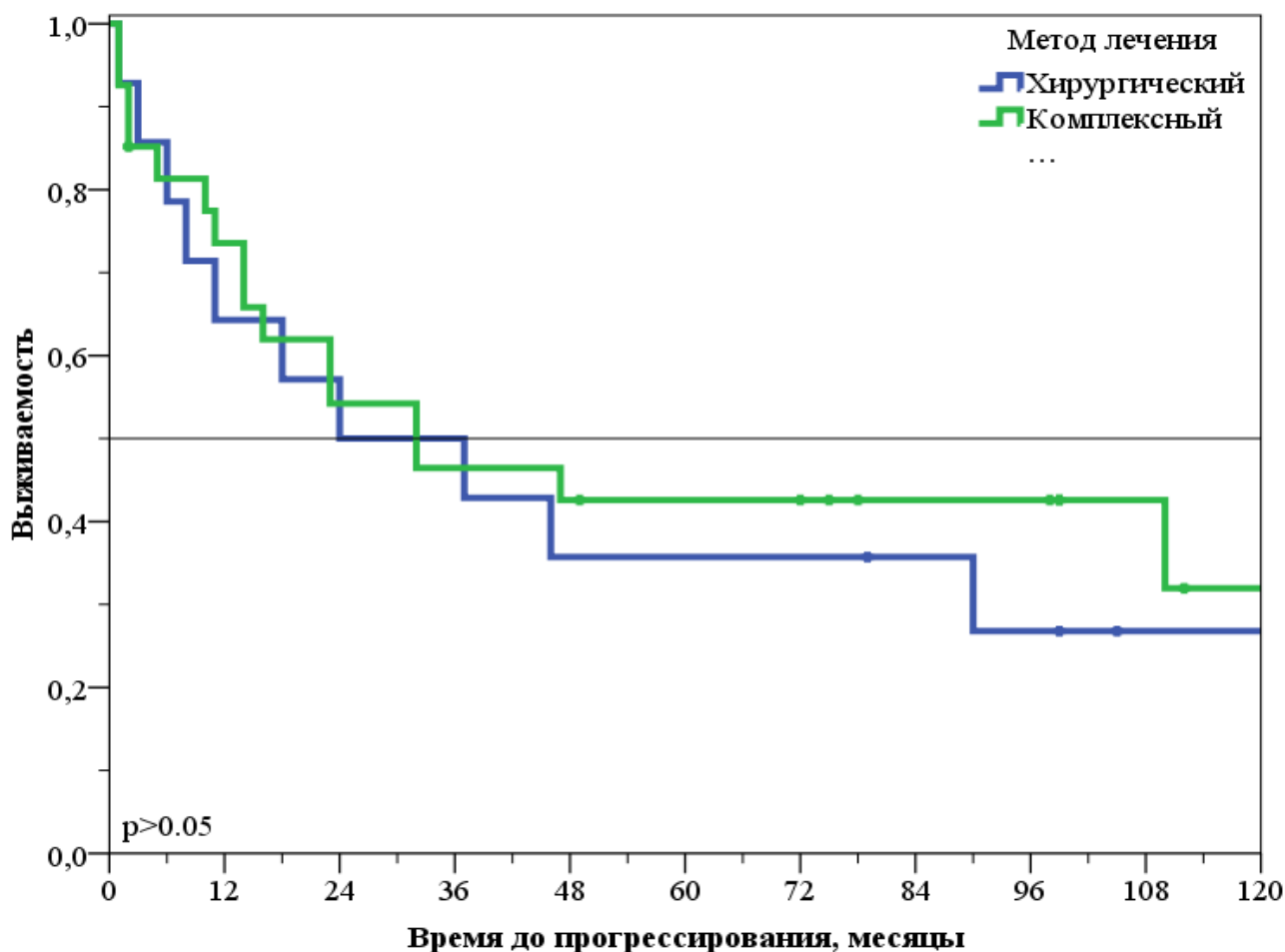


Рисунок 48 – Безрецидивная выживаемость в результате комплексного и хирургического лечения больных МРЛ

Безрецидивная 5- и 10-летняя выживаемость среди пациентов, которым провели комплексное лечение, была выше $42,6 \pm 9,7\%$ и $31,9 \pm 11,7\%$, чем при только хирургическом лечении: $35,7 \pm 12,8\%$ и $26,8 \pm 12,3\%$ соответственно (рисунок 48).

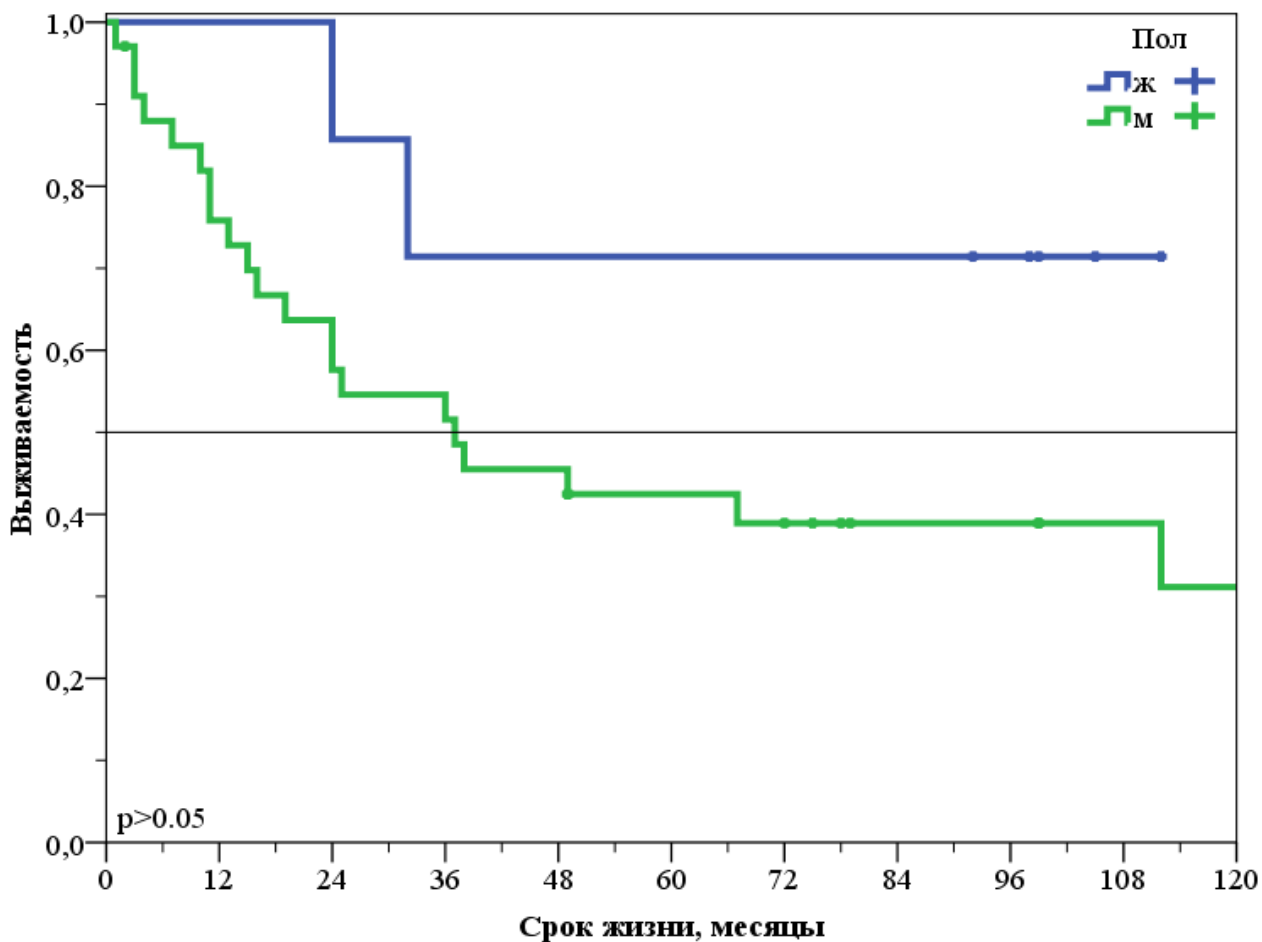


Рисунок 49 – Отдалённые результаты хирургического лечения больных МРЛ в зависимости от пола

Медиана выживаемости при комплексном лечении превосходила таковую при только хирургическом лечении – $32,0 \pm 15,6$ и $24,0 \pm 17,7$ месяца соответственно. Однако данные результаты были статистически незначимыми, возможно из-за небольшой выборки исследования (log rank, $p > 0,05$).

Отмечена существенная разница в выживаемости в зависимости от пола, однако статистически значимого различия не было (log rank, $p > 0,05$). Медиана выживаемости у мужчин была $37,0 \pm 14,3$ месяцев, а у женщин не была достигнута (рисунок 49). Пятилетняя выживаемость у женщин была $71,4 \pm 17,1\%$, а у мужчин составила $42,4 \pm 8,6\%$. 10-летняя выживаемость у мужчин составила $31,1 \pm 9,8\%$, а среди женщин не была достигнута, так как максимальный срок наблюдения пациентов женского пола составил 112 месяцев (9,3 года). Эти результаты обусловлены преобладанием среди исследуемой группы женщин ранних стадий (I)

рака лёгкого: 71,4% среди женщин (5 из 7), тогда как у мужчин – 32,4% (11 из 34) (Аксарин А.А. и др., 2019).

В продолжительности жизни при МРЛ левого и правого лёгкого отмечено преимущество левосторонней локализации (пятилетняя ОВ – $58,8 \pm 11,9\%$ и $39,1 \pm 10,2\%$, десятилетняя – $39,2 \pm 14,6\%$ и $39,1 \pm 10,2\%$), хотя статистически и незначимое (log rank, $p > 0,05$). При этом пациенты с левосторонней и правосторонней локализацией были аналогичными по стадиям, однако отмечена разница в количестве выполненных СЛД. При поражении опухолью левого лёгкого СЛД выполнена у 14 из 18 больных (77,8%), в то время как при правосторонней локализации у 15 из 23 (65,2%) (Аксарин А.А. и др., 2019).

Локальные внутригрудные рецидивы были выявлены у восьми больных (19,5%). При этом у пяти из них лимфодиссекция не выполнялась, а у трёх выполнена селективная лимфодиссекция. В группе с выполнением СЛД локорегиональных рецидивов в отдалённом периоде диагностировано не было. Метастазирование в отдалённые органы выявлено у двадцати пациентов (48,8%). Чаще всего поражался головной мозг (11). Метастатическое поражение головного мозга чаще произошло у пациентов, не получивших профилактическое облучение головного мозга. Далее, практически с одинаковой частотой, метастазирование происходило в лёгкие (4), печень (4), кости (3), реже в лимфоузлы (2) и грудную стенку (1). У пятерых пациентов были множественные метастазы в различные органы. Внутригрудные рецидивы и метастазирование происходило в подавляющем количестве случаев в ближайшие два года после операции (Аксарин А.А. и др., 2019).

Клинический случай.

Пациент, мужчина, 51 год. При флюорографии выявлено очаговое образование нижней левой лёгкого. Выполнена КТ ОГК – заподозрен периферический рак нижней доли левого лёгкого. При ФБС патологии не выявлено. 4.05.2010г. выполнено оперативное лечение – атипичная резекция части S_{VI} левого лёгкого с экспресс-гистологическим исследованием. Выявлен мелкоклеточный рак. Выполнена расширенная нижняя лобэктомия с

систематической лимфодиссекцией. При плановом морфологическом исследовании верифицирован мелкоклеточный рак. В 14 удалённых и исследованных лимфатических средостенных лимфоузлах метастазов не выявлено. В одном воротном лимфоузле (10 группа) выявлен метастаз. По линии резекции долевого бронха опухолевых клеток не выявлено (R_0). Диагноз заключительный: Периферический мелкоклеточный рак нижней доли левого лёгкого. $pT_2N_1M_0 R_0$. IV стадия. Послеоперационный период протекал без осложнений. Выписан на 10 сутки. Получил шесть курсов адъювантной полихимиотерапии по схеме EP. На 1.01.2021г. пациент жив. При контрольном исследовании данных за прогрессирование заболевания нет. Наблюдается в III клинической группе.

Таким образом, мелкоклеточный рак лёгкого является особенной формой злокачественного новообразования, отличительной по своим прогностическим факторам от немелкоклеточной формы ЗНО лёгких. Поражение лимфоузлов любого уровня является плохим прогностическим признаком при МРЛ. Однако полный отказ от хирургического лечения при таком гистологическом строении опухоли лёгкого тоже не оправдан. Мелкоклеточный рак лёгкого в I и II стадии является показанием к радикальному лечению. Которое обязательно должно включать хирургический метод в объёме лоб- или пневмонэктомии с СЛД, с обязательной адъювантной химиотерапией. Десятилетняя ОВ при в I стадию составила 62,5%, во II стадию составила 41,7%, в IIIA стадию свыше 112 месяцев не пережил не один пациент (Аксарин А.А. и др., 2019). Полученные нами отдалённые результаты в I стадию МРЛ подтверждаются международными исследованиями (Isaka M. et al., 2012; Ju M.H. et al., 2012). Отдалённые результаты хирургического лечения МРЛ имели существенную зависимость от состояния региональных лимфоузлов: при N_0 10-я ОВ была 60,6%, при N_1 10-я ОВ была 36,3%, при N_2 до десяти лет не дожил не один больной. При наличии противопоказаний к хирургическому методу лечения, должна быть проведена лучевая терапия. Для снижения риска развития церебральных метастазов может быть использовано профилактическое облучение головного мозга в СОД 24-30 Гр.

При МРЛ ША стадии хирургическое лечение может быть проведено только в случае развития жизнеугрожающих осложнений. Также у отдельных пациентов с ША стадией МРЛ при регрессе опухоли в лимфатических узлах средостения после индукционной химиотерапии или химиолучевой терапии, применение хирургического метода лечения может улучшить местный контроль над заболеванием и общую выживаемость. Основным методом лечения в данной стадии является лекарственная терапия или химиолучевое лечение.

ГЛАВА 6. ПОСЛЕОПЕРАЦИОННЫЕ ОСЛОЖНЕНИЯ, ЛЕТАЛЬНОСТЬ И ТАКТИКА ЛЕЧЕНИЯ ПРИ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОСЛОЖНЕНИЯХ

Послеоперационные осложнения, наблюдавшиеся среди всех прооперированных нами больных раком лёгкого (781) с 2002 по 2015г.г. представлены в таблице 49. Различные осложнения зарегистрированы у 128 (16,4%) пациентов. Общее число осложнений, нередко сочетанных, составило 153. Из них 51,1% было «хирургических» и 48,4% «терапевтических» (Аксарин А.А., Тер-Ованесов М.Д., 2013, Аксарин А.А., 2013, Аксарин А.А., 2014, Аксарин А.А. и др., 2014).

У 37 (4,7%) пациентов послеоперационный период осложнился развитием несостоятельности швов бронха. После пневмонэктомии в целом – 32 (11,5%), не различаясь достоверно от объёма лимфодиссекции. После лобэктомии данное осложнение встретилось статистически значимо реже – у 5 (1,0%) больных (Аксарин А.А., Копейка С.М., 2013, Аксарин А.А. и др., 2014).

Следует отметить, что объём лимфодиссекции достоверно не влияет на частоту НШБ (Аксарин А.А. и др., 2014).

Одно из наиболее тяжёлых «хирургических» осложнений – кровотечение, развилось у 9 (1,2%) пациентов. Данное осложнение также чаще встретилось после пневмонэктомии – 2,2% (у 6 из 278), чем после резекции лёгкого – 0,6% (у 3 из 503) (Аксарин А.А. и др., 2014).

Таблица 49 – Характер послеоперационных осложнений

| Осложнения | Число наблюдений |
|--|------------------|
| «Хирургические» | |
| Несостоятельность шва бронха | 37 (4,7%) |
| Послеоперационные кровотечения | 9 (1,2%) |
| Свернувшийся гемоторакс | 4 (0,5%) |
| Эмпиема плевры без НШБ | 14 (1,8%) |
| Перегиб главного бронха с ателектазом оставшейся части лёгкого | 2 (0,3%) |
| Нагноение послеоперационной раны | 13 (1,7%) |
| Всего «хирургических» | 79 (10,1%) |
| «Терапевтические» | |
| Острый инфаркт миокарда | 7 (0,9%) |
| Острое нарушение мозгового кровообращения | 4 (0,5%) |
| Пневмония | 14 (1,8%) |
| Острая дыхательная недостаточность | 16 (2,1%) |
| Острая сердечно-сосудистая недостаточность | 10 (1,3%) |
| Нарушение ритма сердца | 11 (1,4%) |
| Анафилактический шок | 1 (0,1%) |
| Всего «терапевтических» | 74 (9,5%) |
| Всего осложнений | 153 |
| Всего оперировано: | 781 |
| - с осложнениями | 128 (16,4%) |
| - без осложнений | 653 (83,6%) |

Свернувшийся гемоторакс, как вариант исхода внутривидеоторакоскопического кровотечения, мы наблюдали в 4 (0,5%) случаях. После пневмонэктомии – 1,1% (у 3 из 278); после резекции лёгкого – 0,2% (у 1 из 503).

Эмпиема плевры без НШБ развилась у 14 (1,8%) больных. Эмпиема также чаще сопровождала пациентов, перенёсших пневмонэктомию – 4,3% (у 12 из 278), чем резекцию лёгкого – 0,4% (у 2 из 503).

Достаточно редкое осложнение операций на лёгком – перегиб главного бронха с ателектазом оставшейся части лёгкого, встретилось у 2 пациентов (0,3%). Данное осложнение могло произойти только после резекции лёгкого – 0,4% (у 2 из 503).

Нагноение послеоперационной раны у 13 (1,7%) больных не повлияло на исходы хирургического лечения. У всех пациентов быстро удалось купировать гнойное воспаление.

«Терапевтические» осложнения представлены в основном острой дыхательной недостаточностью (22), пневмонией (14) и различными сердечно-сосудистыми нарушениями (28). Это закономерно, учитывая исходные сопутствующие заболевания и функциональные показатели большинства оперированных (Аксарин А.А. и др., 2014).

Послеоперационная летальность составила 3,1% (24 из 781). После пневмонэктомий она составила 7,6% (21 из 278). А после лобэктомий 0,6% (3 из 503). (Аксарин А.А. и др., 2014).

Анализ показывает, что общее число послеоперационных осложнений после вмешательств на лёгких при раке остаётся достаточно высоким – у 16,4% из всех оперированных больных, это закономерно связано с категорией пациентов и травматичностью оперативных пособий. Наибольшее число и тяжесть осложнений отмечено после пневмонэктомий – у каждого третьего пациента (32,7%) (таблица 50) (Аксарин А.А. и др., 2014).

Таблица 50 – Послеоперационные осложнения после пневмонэктомии в группах наблюдения

| Осложнения | НМРЛ контрольная группа (n- 155) | НМРЛ основная группа (n-108) | МРЛ (n-15) | Всего (n-278) |
|--|---|---------------------------------------|---------------|------------------|
| «Хирургические» | | | | |
| Несостоятельность шва бронха | 21 (13,5%) | 8 (7,4%) | 3 (20,0%) | 32 (11,5%) |
| Послеоперационные кровотечения | 4 (2,6%) | 2 (1,9%) | - | 6 (2,2%) |
| Свернувшийся гемоторакс | 2 (1,3%) | 1 (0,9%) | - | 3 (1,1%) |
| Эмпиема плевры без НШБ | 8 (5,2%) | 4 (3,7%) | - | 12 (4,3%) |
| Нагноение послеоперационной раны | 9 (5,8%) | - | - | 9 (3,2%) |
| Всего «хирургических» | 44 (28,4%) | 15 (13,9%) | 3 (20,0%) | 62 (22,3%) |
| «Терапевтические» | | | | |
| Острый инфаркт миокарда | 1 (0,6%) | 2 (1,9%) | - | 3 (1,1%) |
| ТЭЛА | 3 (1,9%) | 1 (0,9%) | - | 4 (1,4%) |
| ОНМК | 1 (0,6%) | 1 (0,9%) | - | 2 (0,7%) |
| Пневмония | 3 (1,9%) | - | - | 3 (1,1%) |
| Острая дыхательная недостаточность | 12 (7,8%) | 6 (5,6%) | 1 (6,7%) | 19 (6,8%) |
| Острая сердечно-сосудистая недостаточность | 4 (2,6%) | 5 (4,6%) | - | 9 (3,2%) |
| Нарушение ритма сердца | 5 (3,3%) | 4 (3,7%) | - | 9 (3,2%) |
| Всего «терапевтических» | 29 (18,7%) | 19 (17,6%) | 1 (6,7%) | 49 (17,6%) |
| Всего осложнений | 73 | 34 | 4 | 111 |
| Всего оперировано: | | | | |
| - с осложнениями | 62 (40,0%) | 26 (24,1%) | 3 (20,0%) | 91 (32,7%) |
| - без осложнений | 93 (60,0%) | 82 (75,9%) | 12 (80,0%) | 187 (67,3%) |
| Смерть от послеоперационных осложнений | 13 (8,4%) | 7 (6,5%) | 1 (6,7%) | 21 (7,6%) |

После органоуносящих операций был высокий уровень НШБ – 11,5%, сердечно-сосудистых осложнений – 7,5%, острой дыхательной недостаточности – 6,8%, и эмпиемы плевры без НШБ – 4,3%. Количество больных с осложнённым послеоперационным периодом в основной группе пациентов с НМРЛ было ниже (24,1%), чем в контрольной группе (40,0%), что указывает на отсутствие зависимости частоты осложнений от СЛД при пневмонэктомии.

У пациентов с МРЛ в трёх случаях после пневмонэктомии развилась НШБ и в одном случае дыхательная недостаточность.

Лоб- и билобэктомии достоверно сопровождалась меньшим количеством осложнений – 7,4% (у 37 из 503) (таблица 51). Чаще всего после резекций лёгкого встретились: пневмония – 2,2%, сердечно-сосудистые осложнения – 1,6%, НШБ – 1,0%, нагноение послеоперационной раны – 0,8%, дыхательная недостаточность и послеоперационное кровотечение – по 0,6%. Статистически значимой разницы по количеству осложнений у больных с резекцией лёгкого контрольной и основной группы не было. Количество больных с осложнениями после резекции лёгкого было в 4,5 раза меньше, чем при пневмонэктомии. Разница частоты осложнений в целом после пневмон- и лобэктомий была статистически значимая ($p < 0,05$).

Практически в десять раз чаще произошла НШБ, в три раза чаще развились сердечно-сосудистые осложнения и дыхательные расстройства после пневмонэктомии.

Объём хирургического вмешательства и тяжесть послеоперационных осложнений определяют послеоперационную летальность. Анализ показал, что 87,5% умерших перенесли пневмонэктомию и только 12,5% - лобэктомию. В то же время более половины (54,2%) умерли от «терапевтических» осложнений. Из «хирургических» наиболее опасными для жизни были НШБ и послеоперационные кровотечения. Следует отметить, что после пневмонэктомии половина (11 из 21, 52,4%), а после резекции лёгкого подавляющая часть (2 из 3, 66,7%) умерли от «терапевтических» осложнений. По отношению ко всем указанным операциям летальность от хирургических осложнений при этих операциях составила 3,6% и 0,2% соответственно.

Таблица 51 – Послеоперационные осложнения после лоб- и билобэктомии в зависимости в группах наблюдения

| Осложнения | НМРЛ контрольная группа (n-258) | НМРЛ основная группа (n-219) | МРЛ (n-26) | Всего (n-503) |
|---|--|---------------------------------------|---------------|------------------|
| «Хирургические» | | | | |
| Несостоятельность шва bronха | 3 (1,2%) | 2 (0,9%) | - | 5 (1,0%) |
| Послеоперационные кровотечения | 2 (0,8%) | 1 (0,45%) | - | 3 (0,6%) |
| Свернувшийся гемоторакс | - | 1 (0,45%) | - | 1 (0,2%) |
| Эмпиема плевры без НШБ | 2 (0,8%) | - | - | 2 (0,4%) |
| Перегиб главного bronха с ателектазом оставшейся части лёгкого | - | 2 (0,9%) | - | 2 (0,4%) |
| Нагноение послеоперационной раны | 4 (1,5%) | - | - | 4 (0,8%) |
| Всего «хирургических» | 11 (4,3%) | 6 (2,7%) | - | 17 (3,4%) |
| «Терапевтические» | | | | |
| Острый инфаркт миокарда | 2 (0,8%) | 2 (0,9%) | - | 4 (0,8%) |
| ТЭЛА | - | 1 (0,5%) | - | 1 (0,2%) |
| ОНМК | - | 2 (0,9%) | - | 2 (0,4%) |
| Пневмония | 7 (2,7%) | 4 (1,8%) | - | 11 (2,2%) |
| Острая дыхательная недостаточность | - | 2 (0,9%) | 1 (3,8%) | 3 (0,6%) |
| Острая сердечно- сосудистая недостаточность | - | 1 (0,5%) | - | 1 (0,2%) |
| Нарушение ритма сердца | - | 2 (0,9%) | - | 2 (0,4%) |
| Анафилактический шок | 1 (0,4%) | - | - | 1 (0,2%) |
| Всего «терапевтических» | 10 (3,9%) | 14 (6,4%) | 1 (3,8%) | 25 (5,0%) |
| Всего осложнений | 21 | 20 | 1 | 42 (8,4%) |
| Всего оперировано: | | | | |
| - с осложнениями | 20 (7,8%) | 16 (7,3%) | 1 (3,8%) | 37 (7,4%) |
| - без осложнений | 238 (92,2%) | 203 (92,7%) | 25 (96,2%) | 466 (92,6%) |
| Смерть от послеоперационных осложнений | 2 (0,8%) | 1 (0,5%) | 0 | 3 (0,6%) |

В литературе и практике пользуются определением «основное» и «сопутствующее» осложнение. К основным следует отнести те из них, которые возникли первоначально, были пусковыми, явились фоном, на котором развились другие – сопутствующие осложнения. Так, например, эмпиему плевры, возникшую при несостоятельности швов бронха, можно отнести к сопутствующим, а НШБ в данном случае является первичным и должна расцениваться как основное осложнение (Аксарин А.А. и др., 2017).

В таблице 52 представлены только основные осложнения, приведшие у части пациентов к летальному исходу.

Таблица 52 – Причины послеоперационной летальности

| Осложнения | Тип операции | | Всего осложнений |
|------------------------|------------------|-----------------|------------------|
| | Пневмонэктомия | Лобэктомия | |
| НШБ | 32* 8 (25,0%) | 5 1 (20,0%) | 37 9 (24,3%) |
| Кровотечение | 6 2 (33,3%) | 3 - | 9 2 (22,2%) |
| Инфаркт миокарда | 3 1 (33,3%) | 4 1 (25,0%) | 7 2 (28,6%) |
| Нарушение ритма сердца | 9 1 (11,1%) | 2 - | 11 1 (9,1%) |
| ТЭЛА | 4 3 (75,0%) | 1 - | 5 3 (60,0%) |
| ОНМК | 2 2 (100%) | 2 - | 4 2 (50,0%) |
| Анафилактический шок | - | 1 1 (100%) | 1 1 (100%) |
| ОССН | 9 4 (44,4%) | 1 - | 10 4 (40,0%) |
| Всего | 65 21 (32,3%) | 19 3 (15,8%) | 84 24 (28,6%) |

*первая цифра – всего осложнений, вторая цифра – приведших к летальному исходу

Наиболее грозные «хирургические» осложнения приводили к летальному исходу у каждого 4-5 пациента. В тоже время развитие основных

«терапевтических» осложнений было более фатальное – летальный исход наступил у каждого третьего пациента. А такие осложнения как ТЭЛА, ОНМК, анафилактический шок приводили к летальному исходу более чем в половине случаев (50-100%). Таким образом, оценивая частоту послеоперационных осложнений и летальность, следует отметить безусловное уменьшение этих показателей за последние годы. В то же время можно наметить и перспективы дальнейшего прогресса – это повышение индивидуальной техники оперирования, оптимизация предоперационной подготовки и послеоперационного ведения больных раком лёгкого.

Сравнивать результаты оперативного и консервативного лечения хирургических осложнений зачастую сложно – слишком несопоставимы степень патологических изменений и тяжесть состояния больных перед принятием решения о выборе лечебной тактики. Тем не менее, понять целесообразность выполнения экстренных повторных операций можно только при параллельном рассмотрении результатов хирургического и консервативного лечения упомянутой категории больных.

Мы используем термин «несостоятельность (или недостаточность) швов бронха», так как возможна и «бескультевая» резекция лёгкого.

Мы наблюдали 37 пациентов с НШБ, развившейся в различные сроки послеоперационного периода. Острая НШБ была у 4 пациентов (10,8%), ранняя у 24 больных (64,9%) и поздняя у 9 (24,3%) (Аксарин А.А. и др., 2014).

Наиболее часто НШБ произошла после пневмонэктомий – 32. Меньшая частота НШБ при резекциях лёгкого (лобэктомия) – 5, объясняется лучшей плевролизацией швов бронха оставшейся частью лёгкого (Аксарин А.А. и др., 2014).

Чаще НШБ после пневмонэктомии развивалась справа, что обусловлено особенностями анатомического расположения культи или швов правого главного бронха (скелетизированная трахея и правый трахеобронхиальный угол, отсутствие хорошо васкуляризированной ткани поблизости) (таблица 53).

При резекциях лёгкого такого преобладания от локализации уже не было, что обусловлено лучшим укрытием швов бронха оставшейся частью лёгкого. Во всех

случаях НШБ при резекциях лёгкого опухоль локализовывалась в верхней доле. При НШБ слева после резекции лёгкого в двух случаях выполнены повторные операции с удалением оставшейся нижней доли лёгкого, в одном случае проводилось консервативное лечение с положительным эффектом. При НШБ справа после лобэктомии только в одном случае выполнена повторная операция, а в одном случае проводили консервативное лечение с положительным эффектом.

Таблица 53 – Зависимость НШБ от объёма операции и локализации

| Объём операции | Всего операций | Несостоятельность швов бронха | | |
|----------------|----------------|-------------------------------|-----------|------------|
| | | справа | слева | всего |
| Лобэктомия | 503 | 2 (40,0%) | 3 (60,0%) | 5 (1,0%) |
| Пневмонэктомия | 278 | 26 (81,2%) | 6 (18,8%) | 32 (11,5%) |
| Всего | 781 | 28 (75,7%) | 9 (24,3%) | 37 (4,7%) |

В нашем наблюдении было 23 (62,2%) пациента с НШБ, у которых были выявлены воспалительные изменения слизистой трахеи и бронхов до операции в виде хронического трахеита или бронхита.

НШБ чаще встречалась среди мужчин (у 36 из 662 – 5,4%). Среди женщин, только у одной развилась НШБ (1 из 119 – 0,8%). Зависимости от возраста, объёма лимфодиссекции, гистологического строения опухоли, стадии заболевания, централизации нами выявлено не было (Аксарин А.А. и др., 2014).

Мы использовали механический и ручной методы обработки бронха (таблица 54).

При механическом методе мы использовали несколько способов: И.С. Колесникова и Ф.И. Горелова, А.И. Пирогова а также аппаратом ушиватель органов как самостоятельно, так и с дополнительными швами.

Способ И.С. Колесникова и Ф.И. Горелова: ушивание бронха аппаратом УКБ-25 и дополнительно восьмиобразными швами. Культю бронха укрывали лоскутом медиастинальной плевры. Способ А.И. Пирогова: механический танталовый шов накладывался аппаратом УКЛ, дистальнее накладывали краевые

восьмиобразные швы. Эти два способа были применены у 105 больных. Несостоятельность швов бронха выявлена у двух (1,9%).

Таблица 54 – Зависимость НШБ от способа обработки бронха

| Способ обработки | Всего выполнено | Несостоятельность | % |
|---|-----------------|-------------------|------|
| Механический (аппаратом УО) | 194 | 14 | 7,2% |
| Механический (аппаратом УО) с дополнительными швами | 338 | 20 | 5,9% |
| И.С. Колесникова и Ф.И. Горелова, А.И. Пирогова | 105 | 2 | 1,9% |
| М.И. Давыдова | 62 | 0 | 0 |
| Sweet | 9 | 0 | 0 |
| Overholt | 34 | 1 | 2,9% |
| Межбронхиальный анастомоз и бескультевой метод | 39 | 0 | 0 |
| Всего | 781 | 37 | 4,7% |

Способ с использованием сшивающих аппаратов УО и ТЛН мы разделили на две подгруппы: использование только аппаратного шва и с дополнительными восьмиобразными швами с захватом в швы линии танталового шва. Способ с применением УО и ТЛН без дополнительных швов был применён у 194 больных. Несостоятельность возникла у 14 (7,2%). Способ ушивания бронха аппаратами УО и ТЛН с дополнительными восьмиобразными швами был использован в 338 случаях. Несостоятельность выявлена у 20 пациентов (5,9%).

Из ручных методов мы использовали способы М.И. Давыдова, Overholt, Sweet, бескультевой метод МНИОИ им. П.А. Герцена.

Способ закрытия по Sweet был использован у 9 пациентов. Несостоятельности не было.

Способ ушивания бронха по Overholt применён у 34 больных с таким способом. Несостоятельность развилась у одного пациента (2,9%).

Методика М.И. Давыдова использована нами в 62 случаях. Несостоятельности швов не было.

При наложении межбронхиальных анастомозов или сшивания трахеи и бронха – несостоятельности швов не было.

Учитывая степень воздействия на стенки бронха, мы разделили использованные нами методики на три группы: ручные (М.И. Давыдова, Overholt, Sweet, бескультевые и межбронхиальные анастомозы), механические аппаратами с поперечным расположением скобок по отношению к длиннику бронха (УО и TLN как с дополнительными швами, так и без них) и механические с продольным расположением скобок по отношению к длиннику бронха (А.И. Пирогова, И.С. Колесникова и Ф.И. Горелова) (Аксарин А.А. и др., 2014).

При использовании ручных способов закрытия бронха (144) произошла одна несостоятельность (0,7%). При использовании способов А.И. Пирогова, И.С. Колесникова и Ф.И. Горелова (105) выявлено две несостоятельности (1,9%). Использование способа закрытия бронха механическими аппаратами УО и TLN как с дополнительными швами, так и без них (532) принесло наибольшее количество осложнений – 34 (6,4%).

Очевидно, что наиболее безопасными методами закрытия бронха являются ручные и механические с использованием аппаратов УБ. Использование аппаратов с поперечным расположением танталовых скобок достоверно увеличивает количество несостоятельств. Обусловлено это ухудшением кровоснабжения бронха и соответственно плохой трофикой заживления раны бронха. Во всех случаях для улучшения трофики линии швов мы считаем целесообразным плевризировать швы бронха различными способами (Аксарин А.А. и др., 2019).

Развитие бронхиального свища практически всегда приводит к развитию эмпиемы плевральной полости, которая требует дренирования и санации её. Данная методика была применена в двух случаях после выполнения лобэктомии. В обоих случаях проводили обтурацию бронха и активную аспирацию из плевральной полости. В результате лечения у обоих пациентов произошло рубцевание зоны несостоятельности и купирование воспалительных изменений в

плевральной полости. Кроме этого проводилась интенсивная антибактериальная, комплексная терапия, санационные бронхоскопии.

При НШБ после пневмонэктомии дренирование и санация плевральной полости была применена у девяти пациентов. Кроме перечисленных выше лечебных мероприятий у данных больных выполняли прижигание свища трихлоруксусной кислотой. Только у двух пациентов произошло заживление зоны НШБ. У остальных семи сформировался бронхоплевральный свищ. Двум из них выполнили торакастому.

В двадцати шести случаях НШБ пациентам выполнены экстренные хирургические вмешательства: торакастомия, реторакотомия с ушиванием дефекта швов бронха, либо резекцией оставшейся части лёгкого до пневмонэктомии, либо ампутация культи бронха.

После лобэктомии у двух пациентов выполнены экстренные реторакотомии с ушиванием дефекта швов бронха. В одном случае произошло заживление раны бронха; во втором случае вновь развилась несостоятельность, что потребовало ещё одной реторакотомии с удалением остатка лёгкого (нижней доли) до пневмонэктомии. Ещё у одного пациента при экстренной реторакотомии выполнен аналогичный объём (удаление остатка лёгкого – нижней доли до пневмонэктомии). Во всех случаях произошло заживление ШБ (Аксарин А.А. и др., 2014).

В начале 2000х годов при НШБ после пневмонэктомии у семи пациентов была выполнена торакастомия с последующей торакопластикой. У двоих из этих пациентов свищ закрылся. В последующие годы данная методика не применялась.

В одиннадцати случаях выполнена реторакотомия с ушиванием НШБ. У пяти пациентов произошло заживление зоны НШБ, у шести вновь возник свищ. Шесть пациентов умерло в ранний послеоперационный период от полиорганной недостаточности (Аксарин А.А. и др., 2014).

В пяти случаях была выполнена реторакотомия с ампутацией культи бронха. У двух пациентов в последующем вновь возник свищ. В отсроченном порядке им была выполнена трансстернальная, трансперикардальная резекция культи главного бронха с положительным эффектом.

Таким образом, нами была выбрана активная хирургическая тактика у 19 больных после лобэктомии и пневмонэктомии, оказавшаяся оптимальной у одиннадцати.

Достоверное сравнение групп больных, которым применили активную хирургическую тактику или проводили консервативное лечение НШБ на небольшом количестве материала трудно. Но очевидно преимущество активного хирургического подхода.

Мы согласны с мнением Макаренко Т.П. и др. (1989), что хирургическая тактика при НШБ зависит от сроков развития осложнения, состояния операционной раны и наличия клапанного механизма. При острой НШБ, необходима срочная реоперация, повторное её ушивание или резекция культи бронха с васкуляризацией одним из способов, с санацией плевральной полости и дренированием её. При ранней НШБ, необходима срочная реоперация, резекция культи бронха с васкуляризацией одним из способов, с санацией плевральной полости и дренированием её. Мы считаем что при ранней несостоятельности только резекция культи бронха позволит добиться положительного результата. Оперативное пособие можно дополнить резекцией трахеобронхиального угла и карины (после пневмонэктомии) или удалением остатка лёгкого (после лобэктомии). При поздней НШБ необходимо ограничиться дренированием и санацией плевральной полости. Пациентам с хроническим бронхоплевральным свищём возможно использование методики трансперикардальной резекции главного бронха.

Эмпиема плевры.

В наших наблюдениях острая эмпиема плевры без бронхиального свища отмечена у 14 больных (1,8%). После пневмонэктомий острая эмпиема развилась у 12 пациентов (4,3%). После лобэктомий – у 2 (0,4%). Влияния объёма лимфодиссекции, способа обработки бронха на развитие эмпиемы выявлено не было.

При возникновении острой эмпиемы плевры после пневмонэктомии мы производили дренирование плевральной полости двумя дренажами и производили

либо проточное, либо фракционное промывание плевральной полости растворами антисептиков. При возникновении ограниченной эмпиемы после лобэктомии в двух случаях мы устанавливали один дренаж и проводили фракционное промывание плевральной полости. При проточном промывании использовали 1% раствор диоксидина или 0,25% раствор хлоргексидина биглюконата, которые постоянно вводились в плевральную полость через один из дренажей со скоростью 200 – 400 мл в час. При фракционном промывании раствор антисептика вводили через дренаж, заполняя половину объёма плевральной полости. При экспозиции (40-60 минут), пациент должен был постепенно менять положение тела для обеспечения контакта антисептика со всеми стенками плевральной полости. В случае добавления к растворам протеолитических ферментов, время экспозиции увеличивали до 2 – 3 часов. После экспозиции содержимое плевральной полости удалялось электроотсосом. За день фракционное промывание проводили четыре – шесть раз.

Кроме этого производили дезинтоксикационную терапию, антибактериальную терапию, коррекцию водно-электролитного баланса, восстановление кислотно-щелочного равновесия, энтеральное и парентеральное питание. Антибактериальную терапию чаще начинали схемами с использованием цефалоспоринов 3 – 4 поколения и метронидазола, либо имипинема. Дальнейшее лечение продолжали в зависимости от чувствительности к антибиотикам высеваемой микрофлоры.

Критериями эффективности санаций плевральной полости считали стерильность плеврального экссудата при контрольных бактериологических исследованиях, снижение лейкоцитоза экссудата, изменение характера экссудата на серозный, нормализацию температуры, купирование симптомов интоксикации, нормализацию показателей крови.

При использовании выше описанной методики положительный эффект и выздоровление было достигнуто у 12 пациентов (85,7%).

Одному пациенту с упорным течением эмпиемы была выполнена торакоскопическая санация плевральной полости с продолжением в последующем комплексной терапии с положительным эффектом.

У одного пациента произошёл переход острой эмпиемы в хроническую. Через 3,5 месяца ему была выполнена плеврэктомия с последующим выздоровлением.

Мы считаем применение консервативного способа (дренирование и санация плевральной полости) наиболее оправданным и эффективным способом лечения острой послеоперационной эмпиемы без несостоятельности швов бронха. Лишь в случае упорного течения острой эмпиемы или переходом её в хроническую требуются хирургические методы лечения.

Кровотечение.

У девяти наших пациентов (1,2%) было диагностировано послеоперационное кровотечение. У всех больных были выполнены экстренные реторакотомии. У пяти пациентов источником кровотечения послужили межрёберные сосуды. В одном случае источником кровотечения была рана средней доли лёгкого. У двух пациентов источником кровотечения была бронхиальная артерия. У одного пациента источник кровотечения не был найден. Двое пациентов умерли в раннем послеоперационном периоде в результате развития синдрома полиорганной недостаточности. У шести больных кровотечение развилось после пневмонэктомии: пять с правосторонней пневмонэктомией, один с левосторонней пневмонэктомией. У трёх – после лобэктомии (одна верхняя лобэктомия справа, одна верхняя лобэктомия слева, одна нижняя лобэктомия справа).

Свернувшийся гемоторакс.

Свернувшийся гемоторакс, как вариант исхода внутриплеврального кровотечения, значительно осложняет течение послеоперационного периода. Мы наблюдали свернувшийся гемоторакс у 4 (0,5%) пациентов. У трёх больных после пневмонэктомии слева, у одного после верхней лобэктомии справа. Двум пациентам со средним гемотораксом была выполнена реторакотомия с удалением сгустков крови и санация плевральной полости. У двух пациентов с малым

гемотораксом удалось достигнуть положительного результата в результате консервативного лечения. Мы использовали дренирование и промывание плевральной полости в сочетании с проведением фибринолитической терапии. В плевральную полость вводили 250000 ЕД стрептазы, разведённой в изотоническом растворе натрия хлорида. Экспозиция составляла 1,5 – 2,0 часа. После чего проводили промывание плевральной полости стерильным раствором натрия хлорида с одновременной аспирацией через нижний дренаж электроотсосом. У одного пациента данную процедуру провели дважды. В результате консервативного лечения у обоих пациентов удалось ликвидировать свернувшийся гемоторакс.

У 2 (0,3%) пациентов мы диагностировали редкое осложнение – перегиб главного бронха после выполненной ранее верхней лобэктомии. У обоих пациентов операции были выполнены слева. Одному пациенту при повторной операции выполнено расправление и фиксация оставшейся части лёгкого. Второму пациенту пришлось выполнить удаление нижней доли в связи с развитием деструктивной пневмонии.

У 13 (1,7%) больных произошло нагноение послеоперационной раны. Всем выполнена санация и дренирование послеоперационной раны. На фоне антибактериальной терапии гнойное воспаление послеоперационной раны было купировано.

«Терапевтические» осложнения.

Терапевтических осложнений отмечено меньше: 8,7% (68 случаев), но они чаще приводили к летальным исходам.

Несомненно, наличие осложнения отрицательно влияло на результаты хирургического лечения: 5 – и 10 летняя продолжительность жизни в группе 653 больных, у которых послеоперационный период протекал без осложнений, составила 57,2% и 44,3%. Это превышало показатели продолжительности жизни в группе остальных 128 пациентов, у которых отмечены послеоперационные осложнения: 30,3% и 20,9% ($p < 0,001$). Даже без учёта 24 умерших больных, у 104

пациентов с осложнениями 5 – и 10 летняя ОВ была хуже (37,5% и 25,8%), чем в группе неосложнённого течения послеоперационного периода ($p < 0,001$).

Таким образом, общее число послеоперационных осложнений после вмешательств на лёгких при раке остаётся достаточно высоким – у 16,4% из всех оперированных больных, что закономерно связано с категорией пациентов и травматичностью оперативных пособий. При этом использование обязательной систематической лимфодиссекции у больных основной группы не оказало статистически значимого влияния на количество послеоперационных осложнений. На частоту и тяжесть осложнений большую роль оказал объём удаляемой паренхимы лёгкого. После пневмонэктомий осложнения развились у каждого третьего пациента 32,7% (91 из 278). Лоб- и билобэктомии достоверно сопровождалась меньшим количеством осложнений – 7,4% (у 37 из 503).

На частоту развития НШБ также оказало влияние объём операции на лёгком и способ ушивания бронха. После пневмонэктомии НШБ развилась у 32 (11,5%), после лобэктомии – у 5 (1,0%) больных. Очевидно, что наиболее безопасными методами закрытия бронха являются ручные и механические с использованием аппаратов УБ (Аксарин А.А. и др., 2014). Использование аппаратов с поперечным расположением танталовых скобок статистически значимо увеличивает количество несостоятельности. Во всех случаях для улучшения трофики линии швов мы считаем целесообразным плевризировать швы бронха различными способами. Хирургическая тактика при НШБ зависит от сроков развития осложнения, состояния операционной раны и наличия клапанного механизма. При острой НШБ, необходима срочная реоперация, повторное её ушивание или резекция культи бронха с васкуляризацией одним из способов, с санацией плевральной полости и дренированием её. При ранней НШБ, необходима срочная реоперация, резекция культи бронха с васкуляризацией одним из способов, с санацией плевральной полости и дренированием её. При поздней НШБ необходимо ограничиться дренированием и санацией плевральной полости.

На послеоперационную летальность основное влияние оказал объём операции на паренхиме лёгкого: после пневмонэктомий она составила 7,6% (21 из

278), а после лобэктомий 0,6% (3 из 503). У половины пациентов летальный исход наступил после развития «терапевтических» осложнений. Таким образом, дальнейшее снижение послеоперационной летальности возможно за счёт компенсации сопутствующей патологии и тщательном соблюдении хирургической техники.

ГЛАВА 7. МНОГОФАКТОРНЫЙ ПРОГНОЗ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НМРЛ

Прогностическим факторами являются такие критерии, которые оказывают существенное, статистически значимое воздействие на прогноз заболевания. К факторам прогноза хирургического лечения относятся критерии, которые определяются совокупностью онкологических характеристик заболевания, его распространённостью, объёмом и характером хирургического лечения.

Классификация факторов прогноза хирургического лечения, предложенная Международным Противораковым Союзом (2002) разделена на три группы:

- пациент-зависимые факторы,
- опухоль-зависимые факторы,
- лечение-зависимые факторы.

Исследование наиболее значимых факторов прогноза имеет огромное значение в настоящий период развития онкологии. Для выбора рациональных, стандартных подходов в лечении онкологических заболеваний ключевую роль играет изучение факторов прогноза. Это также обусловлено необходимостью экстраполяции, полученных ранее результатов лечения определённых групп больных, на выбор верной индивидуальной тактики лечения, которую невозможно осуществить без точного прогнозирования течения опухолевого процесса.

Также правильное прогнозирование течения онкологического заболевания необходимо для осуществления диспансерного наблюдения за пациентами. Избирательная тактика лечения позволяет выбрать необходимость и последовательность проведения адъювантного лекарственного или лучевого лечения. Также знание прогноза заболевания даёт возможность правильного проведения диспансерного наблюдения за больными с целью третичной профилактики рецидива или прогрессирования заболевания. Роль диспансерного наблюдения возрастает с каждым годом, учитывая новые возможности современной клинической онкологии при ранних проявлениях рецидива заболевания.

Факторы прогноза лечения больных НМРЛ

Прогнозирование осуществляется в несколько этапов. Вначале осуществляется выделение и набор исходных данных о больном, которые в последующем могут быть использованы как прогностические. Включение данных о результатах лечения происходит без сопоставления с данными, которые рассматриваются как прогностические, то есть слепо. Данное действие позволяет провести последующий анализ в соответствии с гипотезой, что факторы равнозначны. Далее осуществляется последовательное изучение прогностических факторов в анализе, что позволяет выявить статистически значимые. На заключительном этапе статистически значимые факторы изучаются совместно в многофакторном прогнозе. Изучение отдельных критериев в многофакторном прогнозе даёт возможность оценить их синергичное влияние на прогноз и идентифицировать принципиальное значение каждого фактора для прогнозирования.

Прогностические факторы были разделены на три группы:

1. Распространённости опухоли.
2. Биологических особенностей опухоли.
3. Радикальности и адекватности проведённого лечения.

Факторы прогноза были изучены путём исследования отдалённых результатов лечения среди 500 больных НМРЛ всех стадий заболевания, которые находились на лечении онкологических учреждениях Югры в период с 1.01.2002 по 31.12.2015 г.г., и наблюдавшихся по 1.01.2021 г. Непосредственные результаты лечения пациентов не служили критерием для отбора в многофакторный анализ.

Многофакторный анализ факторов прогноза продолжительности жизни после хирургического лечения больных НМРЛ

В результате выполнения многофакторного анализа были определены опухоль-зависимые, пациент-зависимые и лечение-зависимые факторы, которые оказали статистически значимое влияние на прогноз продолжительности жизни больных НМРЛ. Для всех пациентов в общей сложности было определено тридцать четыре прогностических фактора. Все факторы были распределены на три группы.

Пациент-зависимые факторы

1. Пол пациента.
2. Возраст в пределах интервалов, рекомендованных ВОЗ.

Опухоль-зависимые факторы

1. Распространённость первичной опухоли (pT).
2. Характер метастатического поражения региональных лимфоузлов (pN).
3. Гистологическая структура опухоли.
4. Гистопатологическая дифференцировка опухоли (G).
5. Стадия заболевания.
6. Сторона поражения.
7. Локализация первичной опухоли.
8. Клинико-анатомическая форма рака лёгкого (центральная, периферическая).

Лечение-зависимые факторы

1. Метод лечения (хирургическое, комбинированное, комплексное).
2. Объём операции на лёгком (лобэктомия, пневмонэктомия).
3. Объём оперативного вмешательства на лимфатическом коллекторе (тип лимфодиссекции).

4. Количество удалённых лимфоузлов.
5. Количество поражённых метастазами лимфоузлов.
6. Локализация и количество групп лимфоузлов, поражённых метастазами.
7. Индекс лимфогенного метастазирования.
8. Радикальность, выполненного оперативного вмешательства (pR).
9. Наличие послеоперационных осложнений.
10. Наличие хирургических осложнений.
11. Наличие терапевтических осложнений.

Также учитывались показатели общеклинические (гемоглобин, количество эритроцитов, количество лейкоцитов), биохимические показатели, данные кислотно-щелочного состояния.

Все пациенты были разделены на две группы:

Одну группу составили больные (250), которые прожили меньше пяти лет. Вторую – 250 пациентов, которые прожили свыше пяти лет.

Для выполнения статистического анализа производилось построение решающих правил по методу Байеса. В таком построении были использованы наборы различных критериев. На использовании данных 344 больных была проведена обучающая выборка для вычисления коэффициентов решающих правил. Данные оставшихся 166 больных были исследованы в экзаменационной выборке. Факторы, которые были определены как прогностически значимые при исследовании обучающей выборки, в последующем были проверены на экзаменационной выборке. С помощью полученных решающих правил для каждого пациента, включённого в экзаменационную выборку, определяли принадлежность к первой или второй группе. По Вапнику-Червоненкису рассчитывался коэффициент информативности. На основании частоты верного определения группы производилась оценка качества решающего правила (с учётом 95% доверительного интервала). С помощью теста Пирсона (χ^2) и точного критерия Фишера определялась статистическая значимость различий величин в группах. Для этого были исследованы четыре решающих правила, использующих различные наборы критериев. Оптимальное из правил было основано на 11 критериях.

Точность этого правила составила 84,3% (95%-й доверительный интервал 76,4% - 90,4%). Доверительные интервалы рассчитывались с помощью биномиального распределения. По методу Бонферрони (учёт многократных сравнений) был определён доверительный интервал для «лучшего правила из N правил» (Урбах В.Ю., 1975; Hommel G., 1988; Miller R.G., 2011). Верная классификации объектов обучающей и экзаменационной выборки суммарно по группам составила 82,5% и 93,1% соответственно. В результате проведённого анализа было выделено одиннадцать статистически значимых факторов, которые оказывали существенное влияние на прогноз хирургического лечения больных НМРЛ (таблица 55).

Таблица 55 – Статистически значимые факторы прогноза хирургического лечения больных НМРЛ

| Факторы прогноза | Группы и частота встречаемости фактора | | | |
|---|--|-------|-------------|-------|
| | менее 5 лет | | свыше 5 лет | |
| Лимфодиссекция | | | | |
| систематическая | 213 | 75,8% | 22 | 41,5% |
| селективная | 31 | 11,0% | 14 | 26,4% |
| без лимфодиссекции | 37 | 13,2% | 17 | 32,1% |
| Количество удалённых лимфоузлов | | | | |
| до 9 лимфоузлов | 32 | 11,4% | 17 | 32,1% |
| 9-12 лимфоузлов | 72 | 25,6% | 3 | 5,7% |
| более 12 лимфоузлов | 109 | 38,8% | 31 | 58,5% |
| неизвестно | 68 | 24,2% | 2 | 3,8% |
| Количество поражённых метастазами лимфоузлов | | | | |
| один лимфоузел | 31 | 11,0% | 4 | 7,5% |
| два и более | 89 | 31,7% | 0 | 0,0% |
| не было поражённых лимфоузлов | 161 | 57,3% | 49 | 92,5% |
| неизвестно | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% |
| Количество и уровень поражённых групп лимфоузлов | | | | |
| не было | 161 | 57,3% | 49 | 92,5% |
| 1 группа лимфоузлов N ₂ | 27 | 9,6% | 2 | 3,8% |
| 2 и более групп лимфоузлов N ₂ | 43 | 15,3% | 0 | 0,0% |
| только лимфоузлы уровня N ₁ | 50 | 17,8% | 2 | 3,8% |
| Индекс лимфогенного метастазирования | | | | |
| ноль | 139 | 49,5% | 49 | 92,5% |
| 0,01 - 0,20 | 41 | 14,6% | 4 | 7,5% |
| 0,21 - 0,40 | 53 | 18,9% | 0 | 0,0% |

Продолжение Таблицы 55

| | | | | |
|---|-----|-------|----|-------|
| более 0,40 | 26 | 9,3% | 0 | 0,0% |
| неизвестно | 22 | 7,8% | 0 | 0,0% |
| G – гистопатологическая дифференцировка | | | | |
| G ₁ | 69 | 24,6% | 24 | 45,3% |
| G ₂ | 104 | 37,0% | 29 | 54,7% |
| G ₃ | 108 | 38,4% | 0 | 0,0% |
| pT – распространение первичной опухоли | | | | |
| pT ₁ | 79 | 28,1% | 29 | 54,7% |
| pT ₂ | 164 | 58,4% | 24 | 45,3% |
| pT ₃ | 28 | 10,0% | 0 | 0,0% |
| pT ₄ | 10 | 3,6% | 0 | 0,0% |
| pN – отсутствие или наличие метастазов в региональных лимфатических узлах и степень их поражения | | | | |
| pN ₀ | 161 | 57,3% | 49 | 92,5% |
| pN ₁ | 50 | 17,8% | 2 | 3,8% |
| pN ₂ | 70 | 24,9% | 2 | 3,8% |
| pN ₃ | 0 | 0,0% | 0 | 0,0% |
| Стадия по классификации TNM 7 | | | | |
| IA | 55 | 19,6% | 29 | 54,7% |
| IB | 88 | 31,3% | 20 | 37,7% |
| IIA | 11 | 3,9% | 0 | 0,0% |
| IIB | 47 | 16,7% | 2 | 3,8% |
| IIIA | 70 | 24,9% | 2 | 3,8% |
| IIIB | 10 | 3,6% | 0 | 0,0% |
| Метод лечения | | | | |
| Хирургический | 181 | 64,4% | 45 | 84,9% |
| Комплексное (хирургия+ПХТ) | 60 | 21,4% | 5 | 9,4% |
| Комбинированное (хирургия+ЛТ) | 40 | 14,2% | 3 | 5,7% |
| Возраст пациента | | | | |
| до 45 | 24 | 8,5% | 13 | 24,5% |
| 46-50 | 46 | 16,4% | 12 | 22,6% |
| 51-55 | 84 | 29,9% | 13 | 24,5% |
| 56-60 | 54 | 19,2% | 6 | 11,3% |
| 61-65 | 35 | 12,5% | 7 | 13,2% |
| старше 66 | 38 | 13,5% | 2 | 3,8% |

Для определения рангового места для каждого из представленных в таблице статистически значимых факторов прогноза были рассчитаны коэффициенты информативности. Соответственно влиянием фактора на прогноз отдалённых результатов хирургического лечения больных НМРЛ определялось его Ранговое

место. Значение каждого фактора было учтено в создании формулы для расчета индивидуального прогноза. Место каждого из статистически значимых факторов приведено в таблице 56, согласно ранга.

Таблица 56 – Ранговое место статистически значимых факторов при хирургическом лечении больных НМРЛ

| | Ранговое место факторов прогноза | Уровень статистической значимости | Коэффициент информативности |
|----|--|-----------------------------------|-----------------------------|
| 1 | Индекс лимфогенного метастазирования | $P < 0,001$ х* | 0,0857 |
| 2 | Количество удалённых лимфоузлов | $P < 0,001$ х | 0,0829 |
| 3 | Количество поражённых метастазами лимфоузлов | $P < 0,001$ х* | 0,0795 |
| 4 | Стадия по классификации TNM 7 | $P < 0,001$ х* | 0,0775 |
| 5 | G – гистопатологическая дифференцировка | $P < 0,001$ х | 0,0765 |
| 6 | pN – отсутствие или наличие метастазов в региональных лимфатических узлах и степень их поражения | $P < 0,001$ х* | 0,0627 |
| 7 | Количество и уровень поражённых групп лимфоузлов | $P < 0,001$ х* | 0,0626 |
| 8 | Лимфодиссекция | $P < 0,001$ х | 0,049 |
| 9 | pT – распространение первичной опухоли | $P = 0,006$ х* | 0,029 |
| 10 | Метод лечения | $P = 0,012$ х | 0,0232 |
| 11 | Возраст пациента | $P < 0,001$ х | 0,0206 |

х – критерий χ^2 хи-квадрат (Пирсона)

* - перед вычислением значения критерия выполнено объединение строк или столбцов таблицы сопряжённости.

Учитывая продолжительности жизни, на основании Байесовского решающего правила, для всех статистически значимых факторов были рассчитаны коэффициенты, позволяющие рассчитать индивидуальный прогноз. Прогностический фактор считался неблагоприятным если коэффициент был

отрицательным. Благоприятным фактор был при положительном коэффициенте (таблица 57).

Таблица 57 – Коэффициенты значимых факторов прогноза при НМРЛ

| Факторы прогноза | коэффициент |
|---|-------------|
| Лимфодиссекция | |
| систематическая | 57 |
| Селективная | -93 |
| без лимфодиссекции | -85 |
| Количество удалённых лимфоузлов | |
| до 9 лимфоузлов | -98 |
| 9-12 лимфоузлов | 146 |
| более 12 лимфоузлов | 195 |
| Количество поражённых метастазами лимфоузлов | |
| один лимфоузлов | -33 |
| два и более | -335 |
| не было поражённых лимфоузлов | 47 |
| Количество и уровень поражённых групп лимфоузлов | |
| не было | 47 |
| 1 группа лимфоузлов N2 | -89 |
| 2 и более групп лимфоузлов N2 | -269 |
| только лимфоузлы уровня N1 | -34 |
| Индекс лимфогенного метастазирования | |
| ноль | 61 |
| 0,01 - 0,20 | -71 |
| 0,21 - 0,40 | -286 |
| более 0,40 | -206 |
| G – гистопатологическая дифференцировка | |
| G1 | 68 |
| G2 | 24 |
| G3 | -238 |
| pT – распространение первичной опухоли | |
| pT1 | 51 |
| pT2 | -10 |
| pT3 | -112 |
| pT4 | -228 |
| pN – отсутствие или наличие метастазов в региональных лимфатических узлах и степень их поражения | |
| pN0 | 47 |
| pN1 | -134 |
| pN2 | -196 |

Продолжение Таблицы 57

| | |
|--------------------------------------|------|
| Стадия по классификации TNM 7 | |
| IA | 80 |
| IB | 40 |
| IIA | -120 |
| IIB | -131 |
| IIIA | -199 |
| IIIB | -126 |
| Метод лечения | |
| Хирургический | 30 |
| Комплексное (хирургия+ПХТ) | -67 |
| Комбинированное (хирургия+ЛТ) | -116 |
| Возраст пациента | |
| до 45 | 79 |
| 46-50 | 31 |
| 51-55 | -7 |
| 56-60 | -51 |
| 61-65 | -39 |
| старше 66 | -51 |

Ранговое место статистически значимых факторов при хирургическом лечении больных НМРЛ приведено на диаграмме (рисунок 50).

Факторами благоприятного десятилетнего прогноза на основании коэффициентов из статистически значимых прогностических признаков были следующие:

1. Систематическая лимфодиссекция.
2. Количество удалённых при лимфодиссекции лимфоузлов (более девяти лимфоузлов). При удалении более двенадцати лимфоузлов благоприятный прогностический фактор возрастает.
3. Количество поражённых лимфоузлов – отсутствие поражения лимфоузлов. При поражении двух и более лимфоузлов возрастает неблагоприятный прогностический фактор.
4. Количество и уровень поражённых групп лимфоузлов: отсутствие поражение лимфоузлов любого уровня. Поражение лимфоузлов уровня pN_1 и хотя бы одного pN_2 является отрицательным прогностическим фактором. При

поражении двух и более групп лимфоузлов, включая средостенные, резко ухудшает прогнозы.

5. Индекс лимфогенного метастазирования – ноль (соотношение количества поражённых метастазами лимфоузлов к общему количеству удалённых лимфоузлов). При индексе от 0,01 до 0,02 прогноз становится неблагоприятным.

6. Высокодифференцированная и умереннодифференцированная гистопатология опухоли.

7. Распространение первичной опухоли – pT_1 .

8. Отсутствие регионального метастазирования – pN_0 .

9. IA и IB стадия заболевания по классификации TNM 7.

10. Применение хирургического метода лечения. Это вероятно обусловлено тем, что при назначении адъювантного лекарственного и (или) лучевого лечения у пациентов имеется II или III стадия заболевания, что само по себе является плохим прогностическим фактором.

11. Возраст пациента моложе 51 года

(Аксарин А.А., 2013, Аксарин А.А., Копейка С.М., 2013).

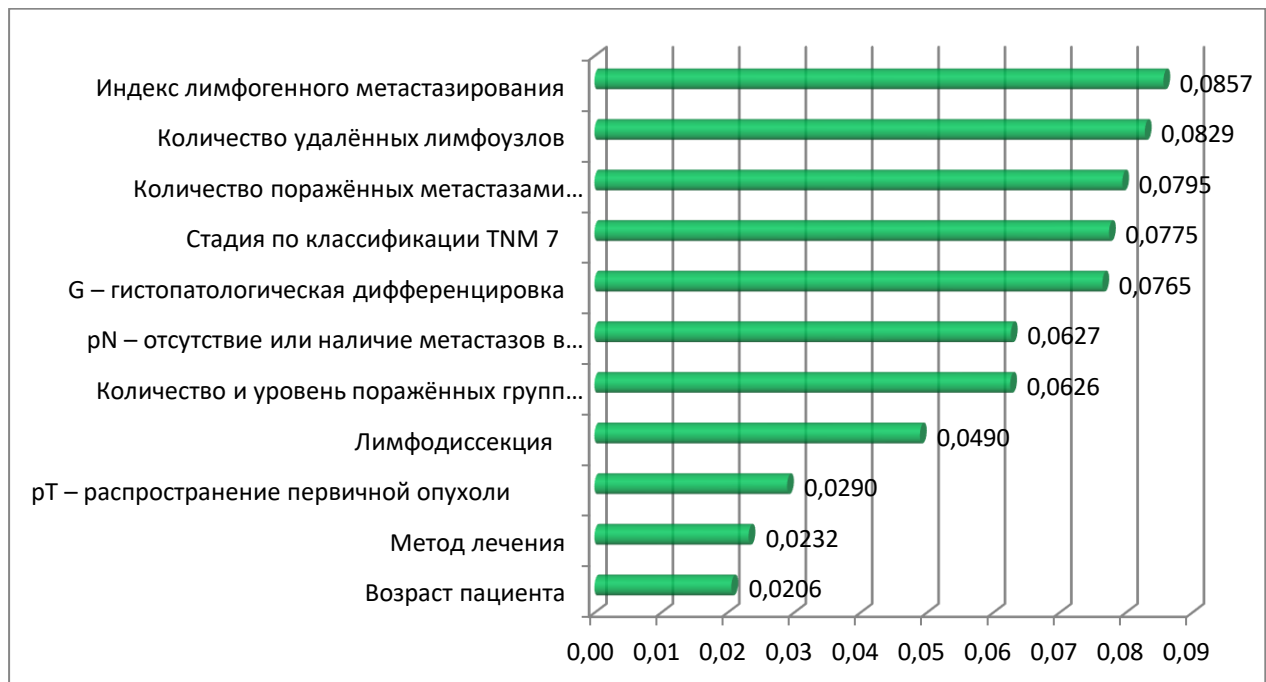


Рисунок 50 – Диаграмма рангового расположения статистически значимых факторов при хирургическом лечении больных НМРЛ

В обучающей группе выборки суммарная частота верной классификации равнялась 84,0%, что указывает на высокую прогностическую точность для определения отдалённых результатов (таблица 58).

Таблица 58 – Частота правильной классификации объектов обучающей выборки

| Группа объектов | Классифицировано | | | |
|-----------------|------------------|-------|---------|-------|
| | Верно | | Неверно | |
| 1 | 343 | 82,1% | 75 | 17,9% |
| 2 | 77 | 93,9% | 5 | 6,1% |

Суммарная частота верной классификации пациентов в экзаменационной выборке, на основании проведённого анализа специфичности, чувствительности и достоверности полученных результатов многофакторного прогнозирования, по всем группам равнялась 84,3% (ДИ: 76,4% – 90,4%) (таблица 59).

Таблица 59 – Частота правильной классификации объектов экзаменационной выборки

| Группа объектов | Классифицировано | | | |
|-----------------|------------------|-------|---------|-------|
| | Верно | | Неверно | |
| 1 | 113 | 82,5% | 24 | 17,5% |
| 2 | 27 | 93,1% | 2 | 6,9% |

Результаты многофакторного анализа в целом получены с высокой степенью значимости:

- Чувствительность – 82,5% (73,4% – 89,5%),
- Специфичность – 93,1% (73,4% – 99,5%),
- Точность – 84,3% (76,4% – 90,4%).

Таким образом, на основании статистически значимых факторов прогноза, в результате многофакторного анализа, может быть определён индивидуальный прогноз жизни больных НМРЛ при хирургическом лечении. Также, на основании многофакторного анализа, может быть выделена группа риска прогрессирования заболевания. У пациентов с риском прогрессирования заболевания, должно быть продолжено специализированное (комбинированное и комплексное) лечение для

улучшения результатов отдалённых результатов терапии. Возможности такого лечения будут определяться гистологической структурой опухоли, наличием мутационных изменений, позволяющим подобрать адекватную, возможно таргетную или иммунотерапию (Тер-Ованесов М.Д. и др., 2015).

Проведённый многофакторный анализ позволил проанализировать коэффициенты, путём суммирования баллов Байесовского решающего правила для 500 пациентов. В итоге в 84,3% случаев прогноз отдалённых результатов хирургического лечения больных НМРЛ был правильный с вероятностным определением продолжительности жизни.

По одиннадцати статистически значимым критериям производился подсчёт суммы коэффициентов, которая варьировала в пределах от – 2109 до + 711 (при пороговом значении – ноль).

При индивидуальном прогнозе продолжительности жизни больных НМРЛ правильная оценка потребовала разделения на три группы:

- первая группа с благоприятным прогнозом – сумма коэффициентов более 150 баллов;
- вторая группа с сомнительным прогнозом – в пределах от – 150 до + 150 баллов;
- третья группа с неблагоприятным прогнозом – менее – 150 баллов.

Клинический случай № 1.

Пациент, мужчина, 55 лет. При флюорографии выявлено очаговое образование верхней доли левого лёгкого. В анамнезе курение в течение 35 лет. Выполнена компьютерная томография – заподозрен периферический рак верхней доли левого лёгкого. При фибробронхоскопии патологии не выявлено. Исследование мокроты – без атипичных клеток. 17.05.2009г. выполнена плановое оперативное лечение – атипичная резекция части S_{I-II} левого лёгкого с экспресс-гистологическим исследованием. Выявлен плоскоклеточный рак. Выполнена расширенная верхняя лобэктомия с систематической лимфодиссекцией. При плановом морфологическом исследовании верифицирован высокодифференцированный плоскоклеточный рак. В 8 удалённых и

исследованных лимфатических средостенных лимфоузлах метастазов не выявлено. Индекс лимфогенного метастазирования – ноль. По линии резекции долевого бронха опухолевых клеток не выявлено (R_0). Диагноз заключительный: Периферический рак верхней доли левого лёгкого. $pT_{1A}N_0M_0 G_1R_0$. IA стадия.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Выписан на 12 суток. Согласно основным прогностическим признакам, полученным в нашем исследовании коэффициентам, рассчитана следующая прогностическая сумма коэффициентов:

| Факторы прогноза клинического случая №1 | | коэффициент |
|--|-----------------|-------------|
| Лимфодиссекция | систематическая | 57 |
| Количество удалённых лимфоузлов | 8 лимфоузлов | -98 |
| Количество поражённых метастазами лимфоузлов | не было | 47 |
| Количество и уровень поражённых групп лимфоузлов | не было | 47 |
| Индекс лимфогенного метастазирования | ноль | 61 |
| G – гистопатологическая дифференцировка | G1 | 68 |
| pT – распространение первичной опухоли | pT1 | 51 |
| pN – отсутствие или наличие метастазов в региональных лимфатических узлах и степень их поражения | pN0 | 47 |
| Стадия по классификации TNM 7 | IA | 80 |
| Метод лечения | хирургический | 30 |
| Возраст пациента | 55 лет | -7 |
| Сумма коэффициентов | | 383 |

Таким образом, прогноз у данного пациента благоприятный. На 1.01.2021г. пациент жив. При контрольном исследовании данных за прогрессирование заболевания нет. Наблюдается в III клинической группе.

Клинический случай № 2.

Пациент, мужчина, 45 лет, доставлен бригадой скорой помощи в пульмонологическое отделение с жалобами на сухой кашель, боль в грудной клетке слева, высокую температуру. За пять месяцев до госпитализации перенёс острую нижнедолевую пневмонию слева. Курит в течение двадцати восьми лет по пачке

сигарет в день. Госпитализирован с диагнозом нижнедолевая пневмония слева. Выполнена рентгенография – подозрение на нижнедолевую пневмонию или опухоль с параканкротической пневмонией в нижней доле левого лёгкого. При фибробронхоскопии выявлена опухоль нижнедолевого бронха слева с переходом на главный бронх. Выполнена биопсия, выявлен плоскоклеточный рак. При комплексном обследовании отдалённых метастазов не выявлено. После проведения курса антибиотикотерапии и купирования пневмонии направлен на плановое оперативное лечение.

4 августа 2002 года под комбинированной анестезией с миорелаксантами и ИВЛ выполнено плановое оперативное лечение: расширенная пневмонэктомия слева с селективной лимфодиссекцией (удалены субаортальные, бифуркационные, околопищеводные и лимфоузлы лёгочной связки). Интраоперационно опухоль нижней доли с переходом на корень лёгкого 5 см в диаметре.

Гистологическое заключение: низкодифференцированный плоскоклеточный неороговевающий рак нижнедолевого бронха с переходом на левый главный бронх. Край резекции бронха без опухолевых клеток. В шести присланных лимфоузлах – без метастазов. Индекс лимфогенного метастазирования – ноль.

Пациенту выставлен диагноз: Центральный рак нижней доли левого лёгкого pT₃N₀M₀G₃ R₀. IIВ стадия.

Согласно основным прогностическим признакам, полученным в нашем исследовании коэффициентам, рассчитана следующая прогностическая сумма коэффициентов (-361).

На основании полученной суммы основных прогностических признаках прогноз у пациента неблагоприятный.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Выписан на 14 сутки. В дальнейшем пациент наблюдался в III клинической группе. Умер 03.01.2005г. При патологоанатомическом вскрытии выявлены метастазы в головной мозг.

| Факторы прогноза клинического случая №2 | | коэффициент |
|--|---------------|-------------|
| Лимфодиссекция | селективная | - 93 |
| Количество удалённых лимфоузлов | 6 лимфоузлов | -98 |
| Количество поражённых метастазами лимфоузлов | не было | 47 |
| Количество и уровень поражённых групп лимфоузлов | не было | 47 |
| Индекс лимфогенного метастазирования | ноль | 61 |
| G – гистопатологическая дифференцировка | G3 | -238 |
| pT – распространение первичной опухоли | pT3 | -112 |
| pN – отсутствие или наличие метастазов в региональных лимфатических узлах и степень их поражения | pN0 | 47 |
| Стадия по классификации TNM 7 | IIВ | -131 |
| Метод лечения | хирургический | 30 |
| Возраст пациента | 45 лет | 79 |
| Сумма коэффициентов | | -361 |

Клинический случай №3.

Пациент, мужчина, 57 лет. При флюорографическом исследовании 30.01.2004 выявлена пневмония нижней доли слева. При рентгенографии также изменения в нижней доле левого лёгкого определены как долевая пневмония. Прошёл курс антибактериальной терапии с положительным эффектом. В марте 2004 при рентгенографии выявлена опухоль нижней доли правого лёгкого. При фибробронхоскопии патологии не выявлено. При исследовании мокроты атипичных клеток не выявлено. От предложенного оперативного лечения пациент отказался. В июле 2004г. пациент согласился на оперативное лечение.

23.07.2004г. под комбинированной анестезией с миорелаксантами и ИВЛ выполнена плановая операция. Интраоперационно выявлена опухоль 5 сантиметров в диаметре в нижней доле с поражением воротных, субаортальных лимфоузлов. Выполнена расширенная пневмонэктомия слева с систематической лимфодиссекцией. Удалены верхние и нижние паратрахеальные лимфоузлы, субаортальные, парааортальные, субкаринальные, околопищеводные, лимфоузлы лёгочной связки.

При плановом морфологическом исследовании верифицирована низкодифференцированная аденокарцинома. По краю резекции бронха опухолевых клеток не выявлено. Из восьми удалённых лимфоузлов метастазы выявлены в одном воротном лимфоузле, одном субаортальном и одном субкаринальном лимфоузле. Индекс лимфогенного метастазирования составил – 0,38.

Пациенту выставлен диагноз: Периферический рак нижней доли левого лёгкого pT₂N₂M₀G₃ R₀. III A стадия.

Согласно основным прогностическим признакам, полученным в нашем исследовании коэффициентам, рассчитана следующая прогностическая сумма коэффициентов:

| Факторы прогноза клинического случая №3 | | коэффициент |
|--|--------------------------|-------------|
| Лимфодиссекция | систематическая | 57 |
| Количество удалённых лимфоузлов | 8 лимфоузлов | -98 |
| Количество поражённых метастазами лимфоузлов | три | -335 |
| Количество и уровень поражённых групп лимфоузлов | две группы лимфоузлов N2 | -269 |
| Индекс лимфогенного метастазирования | 0,38 | -286 |
| G – гистопатологическая дифференцировка | G3 | -238 |
| pT – распространение первичной опухоли | pT2 | -10 |
| pN – отсутствие или наличие метастазов в региональных лимфатических узлах и степень их поражения | pN2 | -196 |
| Стадия по классификации TNM 7 | III A | -199 |
| Метод лечения | комплексный | -67 |
| Возраст пациента | 57 лет | -51 |
| Сумма коэффициентов | | -1692 |

По результатам суммы коэффициентов у пациента – неблагоприятный прогноз.

Пациент получил шесть курсов адьювантной полихимиотерапии цисплатин с этопазидом. Через тридцать три месяца (8.04.2007г.) выявлены метастазы в противоположное лёгкое. Получил шесть курсов карбоплатина с гемцитабином.

Результат – прогрессирующее. В дальнейшем получал симптоматическую терапию. 8.01.2008г. наступил летальный исход на фоне прогрессирования заболевания.

Клинический случай №4.

Пациент, мужчина, 61 года. При флюорографическом исследовании 19 ноября 2002 года выявлено периферическое округлое образование верхней доли правого лёгкого. Из анамнеза курит в течение сорока трёх лет по 30 сигарет в день. Выполнена томография – округлое образование верхней доли правого лёгкого 2 см в диаметре с лучистым контуром. Консультирован фтизиатром – туберкулёз исключён. Направлен на оперативное лечение. 21.12.2002г. под комбинированным наркозом с миорелаксантами и ИВЛ выполнена плановая операция: Торакотомия справа. Атипичная резекция части S₁ правого лёгкого с опухолью. При срочном гистологическом исследовании верифицирована аденокарцинома. Выполнена расширенная верхняя лобэктомия справа с селективной лимфодиссекцией. Удалены лимфоузлы ворот лёгкого, субкаринальные, паратрахеальные.

При плановом морфологическом исследовании выявлена умереннодифференцированная аденокарцинома. Край резекции бронха без опухолевых клеток. В девяти из исследованных лимфоузлов метастазов не выявлено. Индекс лимфогенного метастазирования – ноль.

Послеоперационный период протекал без осложнений. Выписан на пятнадцатые сутки. Послеоперационная рана зажила первичным натяжением.

Согласно основным прогностическим признакам, полученным в нашем исследовании коэффициентам, рассчитана следующая прогностическая сумма коэффициентов (401). На основании полученной суммы коэффициентов прогноз у пациента благоприятный.

Дополнительное лечение не проводилось. Дальнейшее наблюдение было в III клинической группе. При контрольных исследованиях, данных за прогрессирующее не выявлено. 15.12.2016г. пациент умер в результате сепсиса на фоне гангрены правой нижней конечности. При патологоанатомическом вскрытии прогрессирующее заболевание не было.

| Факторы прогноза клинического случая №4 | | коэффициент |
|--|---------------|-------------|
| Лимфодиссекция | селективная | - 93 |
| Количество удалённых лимфоузлов | 9 лимфоузлов | 146 |
| Количество поражённых метастазами лимфоузлов | не было | 47 |
| Количество и уровень поражённых групп лимфоузлов | не было | 47 |
| Индекс лимфогенного метастазирования | ноль | 61 |
| G – гистопатологическая дифференцировка | G2 | 24 |
| pT – распространение первичной опухоли | pT1 | 51 |
| pN – отсутствие или наличие метастазов в региональных лимфатических узлах и степень их поражения | pN0 | 47 |
| Стадия по классификации TNM 7 | IA | 80 |
| Метод лечения | хирургический | 30 |
| Возраст пациента | 61 год | -39 |
| Сумма коэффициентов | | 401 |

Таким образом, полученные в нашем исследовании основные прогностические коэффициенты могут быть использованы как критерии определения дальнейшей тактики лечения больных немелкоклеточным раком лёгкого. Также многофакторный прогноз позволяет выбрать индивидуальную программу контрольных диагностических исследований с целью адекватной третичной профилактики.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рак лёгкого является одной из самых распространённых злокачественных опухолей в Югре. Средний возраст заболевших раком лёгкого в Югре моложе, чем в России. В 2015 году средний возраст заболевших раком лёгкого мужчин в Югре составил – 61,3 года (РФ – 64,8), женщин – 62,3 (РФ – 67,4).

В динамике стандартизованный показатель заболеваемости раком лёгкого в Югре за 2002 – 2015 г.г. увеличился с 23,50 до 38,09 на 100 тыс. населения. При этом в Российской Федерации стандартизованный показатель снизился с 29,46 до 24,15 на 100 тыс. населения. Общий прирост стандартизованного показателя заболеваемости за этот период в структуре обоих полов Югры составил + 31,4%, при ежегодном темпе прироста + 2,0%. Общее снижение стандартизованного показателя заболеваемости в России составило – 21,1%. В РФ ежегодный темп снижения стандартизованного показателя заболеваемости составил – 1,3%.

На протяжении всего периода исследования (2002–2015г.) плоскоклеточный рак являлся преобладающей формой ЗНО, и доля его практически осталась неизменной 55,2–56,3%. Аденокарцинома диагностировалась у четверти от всех случаев ЗНО лёгких – 26,1%. Доля мелкоклеточного рака лёгкого на протяжении всего наблюдаемого периода осталась практически неизменной – 10,9%. Наибольший рост доли МРЛ наблюдался в 2011г. – 14,6%. Однако данная форма рака в Югре встречается реже, чем в целом в мире. Такие формы рака, как крупноклеточный и аденосквамозный, практически оставались на одном уровне, периодически изменяясь, – в пределах 1,2 – 4,7%. В целом, динамика частоты основных гистологических форм злокачественных новообразований лёгкого в Югре отличается от общемировых трендов – преобладания аденокарциномы.

Из всех методов диагностики, которые мы применили у наших пациентов, наибольшей чувствительностью обладали компьютерная томография, фибробронхоскопия и трансторакальная биопсия.

Чувствительность трансторакальной биопсии составила 73,9%. Однако в использовании данного метода есть определённые ограничения –

предпочтительное использование при периферических опухолях, расположенных в плащевидной зоне. Также возможно развитие осложнений (пневмоторакс, гемоторакс), которые могут потребовать их хирургического устранения.

Фибробронхоскопия является неотъемлемым методом диагностики рака лёгкого. При центральной клиничко-анатомической форме чувствительность ФБС составила 96,8%. Однако при периферическом раке лёгкого чувствительность метода была только 10,9%.

Диагностическая ценность диагностической торакоскопии весьма велика, но практическое место её – это случаи с подозрением на внутриплевральную диссеминацию опухоли и (или) как первый этап радикальной операции.

Магнитно-резонансная томография высокоинформативный метод для диагностики поражения паренхиматозных органов и мягкотканых структур средостения. Диагностическая ценность МРТ для выявления злокачественных опухолей самого лёгкого должна быть изучена дополнительно.

Компьютерная томография является обязательным диагностическим методом в диагностике и предоперационном стадировании заболевания. Чувствительность КТ в диагностике рака лёгкого составила 94,0%. Особенно высока информативность метода в установлении размеров и состояния первичной опухоли, её взаимоотношении с соседними анатомическими структурами. Чувствительность метода в оценке первичной опухоли (pT) составила 89,6%.

Ценность КТ в точном определении состояния регионального лимфатического коллектора была не высокая – 66,9% (333 из 498).

Из 195 больных с поражением лимфоузлов (pN+) при КТ метастазы были диагностированы только у 73. Ложноотрицательные результаты получены в 62,6% (122 больных). Чувствительность КТ в диагностике поражённых метастазами лимфоузлов оказалась низкая – 37,4%.

Из 303 пациентов с отсутствием метастазов в лимфоузлах истинно отрицательные результаты при КТ были в 91,4% (277). Ложноположительные – в 8,6%. Точность КТ в оценке состояния лимфоузлов составила 64,4%. Таким

образом, КТ не может служить «золотым стандартом» в диагностике состояния внутригрудных лимфоузлов при раке лёгкого.

Использование КТ в пилотной скрининговой программе позволило выявить рак лёгкого в 0,96% в декретированной группе. При этом в I стадию было выявлено 79,1% больных.

В целом для правильного стадирования и предоперационной диагностики важно использовать весь арсенал диагностических методов исследования, основными из которых являются:

- Фибробронхоскопия с биопсией;
- Компьютерная томография органов грудной клетки с контрастированием;
- Трансторакальная биопсия.

Только использование комплексного обследования больного с опухолью лёгкого позволяет с большой вероятностью определить размеры первичной опухоли, выявить или заподозрить наличие метастатического поражения лимфоузлов и выбрать верную тактику лечения пациента. Особенно это важно при планировании хирургического лечения.

Основными радикальными операциями при раке лёгкого мы считаем анатомические резекции в объёме лобэктомии, билобэктомии и пневмонэктомии.

Выполнение органосохраняющего объёма операции в объёме лоб- или билобэктомии по сравнению с пневмонэктомией значительно увеличило общую пятилетнюю и десятилетнюю выживаемость у больных с НМРЛ с 38,0% и 31,9% соответственно до 61,4% и 45,7%. Медиана общей выживаемости после лобэктомии составила 93 месяца, а после пневмонэктомии – 34 месяца ($p < 0,001$).

Безрецидивная выживаемость при выполнении органосохраняющих операций была также статистически значимо лучше, чем при пневмонэктомии ($p < 0,001$). Пятилетняя и десятилетняя БРВ составила 57,2% и 43,2% при лобэктомии. При пневмонэктомии 5- и 10-летняя БРВ была хуже – 34,9% и 26,2% соответственно. Медиана БРВ после пневмонэктомии была 22 месяца, в то время как при лобэктомии – 80 месяцев.

Применение обязательной СЛД значительно улучшило результаты хирургического лечения больных с НМРЛ. Общая выживаемость у пациентов НМРЛ основной группы (с СЛД) составила: пятилетняя – 61,5%, десятилетняя – 49,2%. В контрольной группе больных (без обязательной СЛД) пятилетняя выживаемость составила 46,5%, десятилетняя – 35,0%. Медиана выживаемости у больных основной группы превосходила таковую в контрольной группе вдвое (103 и 51 месяц соответственно) ($p < 0,001$).

Необходимость выполнения СЛД подтверждается результатами лечения больных в IA стадии НМРЛ: пятилетняя ОВ у больных основной группы была выше, чем в контрольной группе – 85,3% и 69,0% соответственно. А десятилетняя ОВ у пациентов основной группы превышала данный показатель больных контрольной группы на 23% (72,1% и 49,1%). Медиана выживаемости у пациентов контрольной группы составила 118 месяцев, а у пациентов основной группы не была достигнута ($p = 0,012$).

Аналогичные результаты были получены у больных с IB стадией НМРЛ: 5-летняя ОВ у пациентов контрольной и основной групп составили 54,7% и 77,2%, 10-летняя ОВ в контрольной группе была 43,4%. Максимальный срок наблюдения за пациентами основной группы составил 119 месяцев. В этот период ОВ была 61,9%. Медиана выживаемости у пациентов контрольной группы составила 73 месяца, в то время, как у больных основной группы она не была достигнута ($p < 0,001$).

Вероятнее всего полученные различия в отдалённых результатах при лечении пациентов в IA и IB стадиях обусловлены субклиническими микрометастазами в лимфатических структурах на стороне поражения, не выявляемые при стандартном патологоанатомическом исследовании, которые удаляются при выполнении СЛД (Watanabe S.I., Asamura H., 2009).

Использование СЛД по принципиальным соображениям в IIIA (N₂) стадию статистически значимо ($p = 0,017$) улучшило отдалённые результаты: общая пятилетняя и десятилетняя выживаемость в основной и контрольной группе составили 31,4%, 25,3% и 26,2%, 18,3% соответственно. Медиана выживаемости у

пациентов основной группы была больше на 15 месяцев, чем у контрольной группы (32 и 17 месяцев). Полученная разница в результатах обусловлена тем, что метастатическое поражение средостенных лимфоузлов у 53 из 81 пациента основной группы было выявлено только благодаря обязательной СЛД. Это позволило выбрать верную тактику адьювантного лечения.

Локорегиональные рецидивы в 5,5 раз чаще встречались у больных НМРЛ без обязательной СЛД (контрольная группа) – 78 (18,9%). Рецидив в культе бронха возник у 8 пациентов (1,9%), рецидив в средостении, в том числе в лимфатических узлах - у 62 больных (15,0%), рецидив в оставшейся части лёгкого - у 8 пациентов (1,9%).

Местных рецидивов было существенно меньше у больных НМРЛ с обязательной СЛД (основная группа) - 11 (3,4%). Рецидив в культе бронха возник у двух больных (1,6%), рецидив в средостении – у 9 (2,8%), рецидивов в оставшейся доле лёгкого не было. Таким образом, выполнение оперативного лечения с обязательной СЛД статистически значимо снизило частоту локорегиональных рецидивов в 5,5 раз, особенно в средостении ($p < 0,05$).

Выполнение СЛД оказывало существенное положительное влияние на исходы лечения больных НМРЛ без региональных метастазов вне зависимости от размеров первичной опухоли ($pT_{1-4}N_0M_0$): 5- и 10-летняя БРВ у больных основной группы составили 72,2% и 62,2%; у пациентов контрольной группы 53,1% и 39,8%. Медиана БРВ у пациентов основной группы не была достигнута, а в контрольной группе была 72 месяца ($p < 0,001$).

Локорегиональные рецидивы в средостении у пациентов с НМРЛ с интактными региональными лимфоузлами ($pT_{1-4}N_0M_0$) контрольной группы развились почти у каждого шестого – 17,0% (45 из 264). У больных основной группы (с СЛД) местные рецидивы возникли в только в 1,1% (2 из 188). Это дополнительно указывает на необходимость выполнения СЛД по принципиальным соображением, несмотря на отсутствие предоперационных и интраоперационных данных за региональное метастазирование.

Наиболее важным показателем прогнозирования отдалённых результатов при НМРЛ является метастатическое поражение региональных лимфоузлов. Мы сравнили результаты лечения пациентов обеих групп с региональным метастатическим распространением опухоли ($pT_{1-4}N_{1-3}M_0$). Отдалённые результаты у пациентов с метастатическим поражением регионального лимфоколлектора основной группы составили 39,0% и 31,8% (5- и 10-л ОВ). У пациентов контрольной группы 5- и 10-летняя ОВ была хуже: 29,0% и 21,3%. Медиана ОВ составила 39 и 22 месяца. Полученные результаты указывают на очевидное преимущество у данной категории пациентов при выполнении СЛД ($p=0,001$).

Метастазы в лимфоузлах второго уровня (N_2) рядом авторов относятся к противопоказаниям для хирургического лечения. Мы сравнили результаты лечения пациентов обеих групп с региональным метастатическим поражением лимфоузлов второго уровня ($pT_{1-4}N_2M_0$). В группе больных с поражением средостенных лимфоузлов второго уровня (N_2), которым по принципиальным соображениям была выполнена СЛД (основная группа), получены лучшие отдалённые результаты, чем в группе пациентов, которым объём лимфодиссекции выполнялся по усмотрению хирурга. 5- и 10-летняя ОВ в основной и контрольной группе составили 30,0% и 27,3%, 24,2% и 19,7% соответственно. Выполнение СЛД существенно увеличило медиану выживаемости с 17 до 32 месяцев ($p=0,018$).

Локорегиональные рецидивы возникли у 23 из 164 больных (14,0%) с поражением лимфоузлов уровня N_2 . Местные рецидивы в три раза реже встречались у больных с СЛД - только 5 из 81 (6,2%) в основной группе. В одном случае рецидив возник в культе бронха и в четырёх в средостении. У каждого пятого больного (21,7%) контрольной группы развились локорегиональные рецидивы (18 из 83). В 16 случаях развился рецидив в средостении, по одному случаю рецидива в культе бронха и в оставшейся доле лёгкого.

Изучение долеспецифического метастазирования при НМРЛ показало, что вне зависимости от расположения первичной опухоли могут быть поражены любые группы ипсилатеральных средостенных лимфоузлов, в том числе «прыжковыми» метастазами, что также подтверждает необходимость обязательной СЛД. При

локализации опухоли в верхней доле правого лёгкого метастазирование чаще всего происходило в лимфоузлы ворот лёгкого (№10) (29,5%), а также в лимфоузлы нижнего (№7, 8 – 27,8%) и верхнего средостения (№2, 4 – 24,6%).

При раке средней доли более половины всех метастазов выявлены в лимфоузлах верхнего средостения (№2, 4) – 54,5%; метастазирование в лимфоузлы нижнего средостения (№7) было диагностировано в два раза реже – 27,3%.

При локализации опухоли в нижней доле правого лёгкого в половине случаев метастазирование происходило в лимфоузлы первого порядка (N_1) – 47,8%. В 1/3 случаев метастазирование шло в лимфоузлы нижнего средостения (№№ 9, 8, 7) – 38,6%. В лимфоузлах верхнего средостения метастазы диагностированы в 13,7%.

При НМРЛ верхней доли левого лёгкого половина всех метастазов выявлены в лимфоузлах первого порядка (N_1) – 47,8%; в лимфоузлах аортальной зоны – 19,4%; в лимфоузлах верхнего и нижнего средостения с одинаковой частотой – 16,4%. При центральной форме рака наблюдались «прыжковые» метастазы в верхние и нижние паратрахеальные лимфоузлы без поражения лимфоузлов первого порядка. Большинство метастазов в аортальной группе наблюдалось без поражения лимфоузлов первого порядка.

При НМРЛ нижней доли левого лёгкого больше половины всех метастазов выявлены в лимфоузлах первого порядка (N_1) – 52,7%, далее по частоте поражения – были лимфоузлы нижнего средостения – 31,5%; в лимфоузлах аортального окна метастазы обнаружены в 10,5%; верхние паратрахеальные лимфоузлы были поражены метастазами в 5,3%. «Прыжковые» метастазы наблюдались в лимфоузлы верхнего средостения без поражения лимфоузлов первого порядка при центральном раке.

У тридцати двух пациентов выполнены органосохраняющие бронхопластические операции. При выполнении органосохраняющих операций с бронхопластическим компонентом отдалённые результаты были статистически значимо лучше, чем при выполнении пневмонэктомии ($p=0,01$). Общая пятилетняя выживаемость при бронхопластических лобэктомиях составила: 5-летняя 52,9%, 10-летняя 36,2%. При пневмонэктомиях: 5-летняя 38,0%, 10-летняя 31,9%.

Показанием для органосохраняющих, бронхопластических операций являлись опухоли устья долевого бронха или опухоли, распространяющиеся по главному бронху на устье долевого бронха с соседней доли. У всех пациентов, которым были выполнены бронхопластические органосохраняющие операции, было произведено удаление долевых лимфоузлов (№ 12) остающейся доли лёгкого. В случае отсутствия метастатического поражения данной группы лимфоузлов (и артерии) выполнялась лоб- билобэктомия с бронхопластикой. При наличии метастазов в долевых лимфоузлах остающейся доли выполнялась пневмонэктомия. После резекционного этапа обязательно проводилось срочное исследование краёв резекции бронха на наличие опухолевых клеток.

Таким образом, радикальное хирургическое лечение НМРЛ должно проводиться с соблюдением онкологических принципов. Только проведение радикальной операции в объёме пневмонэктомии, билобэктомии и лобэктомии с обязательной систематической лимфодиссекцией позволяет получить хорошие или удовлетворительные результаты. Поражение лимфоузлов средостения не является противопоказанием к оперативному лечению, так как радикальное лечение рака лёгкого обязательно должно включать систематическую лимфодиссекцию. Во всех случаях выполнения пневмонэктомии необходимо «плевризировать» бронхиальные швы с целью улучшения питания, регенерации и рубцевания культи бронха. В случае прорастания опухоли в соседние органы должны осуществляться комбинированные оперативные вмешательства с резекцией поражённых анатомических структур, так как результаты комплексной терапии такой группы больных лучше с включением хирургического метода. Во всех случаях, когда это технически возможно, необходимо выполнять органосохраняющие операции, в том числе комбинированные с резекцией бронхов и сосудов, так как отдалённые результаты у таких пациентов лучше, чем у перенёсших пневмонэктомию. Противопоказанием к выполнению органосохраняющих операций являются метастазы в лимфоузлах остающейся доли лёгкого (12, 13, 14 группы).

Мелкоклеточный рак лёгкого является особенной формой злокачественного новообразования. Поражение лимфоузлов любого уровня является плохим

прогностическим признаком при МРЛ. Однако полный отказ от хирургического лечения при таком гистологическом строении опухоли лёгкого тоже не оправдан. МРЛ в I и II стадии является показанием к радикальному лечению, которое должно включать хирургический метод в объёме лоб- или пневмонэктомии с СЛД, с обязательной адьювантной химиотерапией. Десятилетняя ОВ при МРЛ в I стадию составила 62,5%, во II стадию составила 41,7%, в IIIA стадию свыше 112 месяцев не пережил не один пациент. Отдалённые результаты хирургического лечения больных МРЛ имели существенную зависимость от состояния региональных лимфоузлов: при N₀ 10-я ОВ была 60,6%, при N₁ 10-я ОВ была 36,3%, при N₂ до десяти лет не дожил не один больной. При наличии противопоказаний к хирургическому методу лечения, должна быть проведена лучевая терапия. Для снижения риска развития церебральных метастазов может быть использовано профилактическое облучение головного мозга в СОД 24-30 Гр.

При МРЛ IIIA стадии хирургическое лечение может быть проведено только в случае развития жизнеугрожающих осложнений. Также у отдельных пациентов с IIIA стадией МРЛ при регрессе опухоли в лимфатических узлах средостения после индукционной химиотерапии или химиолучевой терапии, применение хирургического метода лечения может улучшить местный контроль над заболеванием и общую выживаемость. Основным методом лечения в данной стадии является лекарственное противоопухолевое или химиолучевое лечение.

До сих пор остаются достаточно высокими частота послеоперационных осложнений, что связано с травматичностью лёгочных операций, требующих значительного напряжения компенсаторных механизмов и часто выполняющихся у пациентов пожилого и старческого возраста с сопутствующими заболеваниями, ослабленных опухолевым и воспалительным процессами, с выраженными нарушениями гемодинамики, метаболизма и газообмена.

Различные послеоперационные осложнения зарегистрированы у 128 (16,4%) пациентов. Общее число осложнений, нередко сочетанных, составило 146. Из них 52,7% было «хирургических» и 47,3% «терапевтических».

У 37 (4,7%) пациентов послеоперационный период осложнился развитием НШБ, в основном после пневмонэктомии – у 32 (11,5%), реже после лобэктомии – у 5 (1,0%) больных. Объём лимфодиссекции не повлиял на частоту НШБ. При использовании ручных способов закрытия бронха (144) произошла одна несостоятельность (0,7%). При использовании способов с использованием аппарата УБ (ушиватель бронха) А.И. Пирогова, И.С. Колесникова и Ф.И. Горелова (105) выявлено две несостоятельности (1,9%). Использование способа закрытия бронха механическими аппаратами УО и TLH как с дополнительными швами, так и без них (532) принесло наибольшее количество осложнений – 34 (6,4%). Очевидно, что наиболее безопасными методами закрытия бронха являются ручные и механические с использованием аппаратов УБ. Использование аппаратов с поперечным расположением танталовых скобок статистически значимо увеличивает количество несостоятельств. Во всех случаях для улучшения трофики линии швов мы считаем целесообразным плевризировать швы бронха различными способами. Хирургическая тактика при НШБ зависит от сроков развития осложнения, состояния операционной раны и наличия клапанного механизма. При острой НШБ, необходима срочная реоперация, повторное её ушивание или резекция культи бронха с васкуляризацией одним из способов, с санацией плевральной полости и дренированием её. При ранней НШБ, необходима срочная реоперация, резекция культи бронха с васкуляризацией одним из способов, с санацией плевральной полости и дренированием её. При поздней НШБ лечебная тактика ограничивается дренированием и санацией плевральной полости. Пациентам с хроническим бронхоплевральным свищём возможно использование методики трансперикардиальной резекции главного бронха.

Одно из наиболее тяжёлых «хирургических» осложнений – кровотечение, развилось у 9 (1,2%) пациентов. Данное осложнение также чаще встретилось после пневмонэктомии – 2,2% (у 6 из 278), чем после резекции лёгкого – 0,6% (у 3 из 503). Послеоперационное кровотечение является показанием к экстренной реторакотомии.

Свернувшийся гемоторакс, как вариант исхода внутривнутриплеврального кровотечения, грозит развитием острой дыхательной и сердечнососудистой недостаточности, а также эмпиемы плевры. Мы наблюдали данное осложнение в 4 (0,5%) случаях. После пневмонэктомии – 1,1% (у 3 из 278); после резекции лёгкого – 0,2% (у 1 из 503).

Анализ показывает, что общее число послеоперационных осложнений после вмешательств на лёгких при раке остаётся достаточно высоким – у 16,4% из всех оперированных больных. Это закономерно связано с категорией пациентов и травматичностью оперативных пособий. Наибольшее число и тяжесть осложнений отмечено после пневмонэктомий – у каждого третьего пациента 32,7% (91 из 278). Лоб- и билобэктомии достоверно сопровождалась меньшим количеством осложнений – 7,4% (у 37 из 503).

Послеоперационная летальность составила 3,1% (24 из 781). После пневмонэктомий она составила 7,6% (21 из 278). А после лобэктомий 0,6% (3 из 503). У половины пациентов летальный исход наступил после развития «терапевтических» осложнений. Дальнейшее снижение послеоперационной летальности возможно за счёт компенсации сопутствующей патологии и тщательном соблюдении хирургической техники.

Для прогностической оценки количества поражённых метастазами лимфоузлов мы разработали индекс лимфогенного метастазирования (ИЛМ). Данный индекс позволяет вне зависимости от количества удалённых лимфоузлов оценивать прогноз заболевания. Индекс метастазирования мы определяли как отношение количества поражённых метастазами лимфоузлов к общему числу удалённых лимфоузлов. Чем выше было число, тем хуже был прогноз. Мы разделили ИЛМ на четыре категории: - поражения лимфоузлов не было. ИЛМ = 0. Данная категория соответствует pN_0 ; - поражение от 0,01 до 0,20 удалённых лимфоузлов; - поражение от 0,21 до 0,40 удалённых лимфоузлов; - поражение свыше 0,40 удалённых лимфоузлов. ИЛМ является самостоятельным прогностическим фактором, не связанным с уровнем поражения региональных лимфоузлов.

Нами выполнен многофакторный анализ для определения факторов, влияющих на прогноз течения НМРЛ. После выполнения многофакторного анализа были выделены пациент-зависимые, опухоль-зависимые и лечение-зависимые факторы, показавшие статистически значимое влияние на отдалённые результаты. В общей сложности было определено тридцать четыре фактора. В результате анализа было выделено одиннадцать статистически значимых факторов, которые определяли прогноз хирургического лечения НМРЛ: индекс лимфогенного метастазирования, количество удалённых лимфоузлов, количество поражённых метастазами лимфоузлов, стадия по классификации TNM, G – гистопатологическая дифференцировка, pN – отсутствие или наличие метастазов в региональных лимфатических узлах и степень их поражения, количество и уровень поражённых групп лимфоузлов, лимфодиссекция, pT – распространение первичной опухоли, метод лечения, возраст пациента.

С учётом продолжительности жизни, на основании Байесовского решающего правила для всех статистически значимых факторов были рассчитаны коэффициенты, на основании которых возможно рассчитать индивидуальный прогноз. При индивидуальном прогнозе продолжительности жизни больных НМРЛ получены три группы: первая группа с благоприятным прогнозом; вторая группа с сомнительным прогнозом; третья группа с неблагоприятным прогнозом.

Полученные результаты многофакторного анализа в целом имеют высокую степень значимости:

- Чувствительность – 82,5% (73,4% – 89,5%),
- Специфичность – 93,1% (73,4% – 99,5%),
- Точность – 84,3% (76,4% – 90,4%).

На основании статистически значимых факторов прогноза, полученных в многофакторном анализе, может быть определён индивидуальный прогноз жизни пациентов при хирургическом лечении немелкоклеточного рака лёгкого. Также может быть выделена группа риска прогрессирования заболевания. У больных этой группы, с учётом возможностей комбинированного и комплексного лечения, должна быть продолжена специализированная терапия для улучшения результатов

лечения. Возможности такой терапии будут определяться гистологической структурой опухоли, наличием мутационных изменений, позволяющим подобрать адекватную, возможно таргетную или иммунотерапию.

В итоге многофакторного анализа в 84,3% случаев прогноз результатов хирургического лечения больных НМРЛ был правильным с вероятностным определением продолжительности жизни.

Таким образом, полученные в нашем исследовании основные прогностические коэффициенты могут быть использованы как критерии определения дальнейшей тактики лечения больных немелкоклеточным раком лёгкого. Также многофакторный прогноз позволяет выбрать индивидуальную программу контрольных диагностических исследований с целью адекватной третичной профилактики.

ВЫВОДЫ

1. Основными морфологическими формами рака лёгкого в Югре являются: плоскоклеточный рак – 56,2%, аденокарцинома – 26,6% и мелкоклеточный рак лёгкого – 10,8%. Лучшие результаты хирургического лечения получены при аденокарциноме (медиана общей выживаемости 93 месяца); худшие при мелкоклеточном раке (49 месяцев) и аденосквамозном раке (38 месяцев).

2. Диагностический алгоритм при раке лёгкого должен обязательно включать компьютерную томографию органов грудной клетки с контрастированием. Компьютерная томография высокоинформативный метод в диагностике и оценке первичной опухоли лёгкого (чувствительность 89,6%). КТ в оценке состояния регионарного лимфатического коллектора не высока (точность в оценке состояния лимфоузлов составила 64,4%).

3. Выполнение лобэктомии и билобэктомии при НМРЛ I – III стадии статистически значимо увеличивает пятилетнюю и десятилетнюю общую выживаемость (61,4% и 45,7%), по сравнению с таковыми показателями после пневмонэктомии (38,0% и 31,9% соответственно). Медиана выживаемости после лобэктомии составила 93 месяца, после пневмонэктомии – 34 месяца ($p < 0,001$). Послеоперационная летальность после лобэктомии составила 0,6%, после пневмонэктомий – 7,6%.

4. При НМРЛ с поражением устья долевых и (или) переходом опухоли на главный бронх или артерию отсутствие регионарного метастазирования в лимфоузлы остающейся доли является показанием к выполнению органосохраняющих бронхо- ангиопластических операций, так как отдалённые результаты у таких пациентов лучше, чем у перенёсших пневмонэктомию. ОВ при бронхопластических лобэктомиях составила: 5-летняя 52,9%, 10-летняя 36,2%. При пневмонэктомиях: 5-летняя 38,0%, 10-летняя 31,9% ($p = 0,01$). Медиана выживаемости при бронхопластических лобэктомиях составила 66 месяцев, при пневмонэктомиях – 34 месяца.

5. Использование систематической лимфодиссекции при НМРЛ I – III стадии по принципиальным позициям статистически значимо увеличивает ОВ 5-л до 61,5%, 10-л – 49,2%, по сравнению с неадекватным объёмом лимфодиссекции (5-л – 46,5%, 10-л – 35,0%) ($p < 0,001$).

6. Использование хирургического метода в комплексном лечении мелкоклеточного рака лёгкого в I и II стадии улучшает отдалённые результаты: при I стадии 5-летняя ОВ достигла 68,8%, 10-летняя – 62,5% ($p = 0,003$); при II стадии ОВ 5-летняя и 10-летняя составила 41,7%. В IIIA стадии хирургический компонент не оказывает влияния на отдалённые результаты: ОВ 5-летняя – 25,1%. При МРЛ IIIA стадии хирургическое лечение может быть проведено только в случае развития жизнеугрожающих осложнений.

7. Выявлены основные, статистически значимые факторы индивидуального прогноза жизни пациентов при хирургическом лечении НМРЛ: индекс лимфогенного метастазирования, количество удалённых лимфоузлов, количество поражённых лимфоузлов, стадия TNM, гистопатологическая дифференцировка, pN, количество и уровень поражённых групп лимфоузлов, лимфодиссекция, pT, метод лечения и возраст пациента.

8. Использование суммы коэффициентов на основании статистически значимых факторов позволяет определить индивидуальный прогноз жизни пациентов НМРЛ и разделить их на группы. Первая группа с благоприятным прогнозом – сумма коэффициентов более 150 баллов; вторая группа с сомнительным прогнозом – от - 150 до + 150 баллов; третья группа с неблагоприятным прогнозом – менее - 150 баллов. Группа больных с неблагоприятным прогнозом, требует агрессивной тактики адъювантного лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В экологически неблагоприятном регионе необходимо внедрить обязательную скрининговую программу (низкодозная спиральная КТ) для своевременной диагностики рака лёгкого в декретированных группах населения.
2. Полученные результаты рекомендуются для углубленных эпидемиологических и экологических работ в экологически неблагоприятном регионе.
3. Компьютерная томография, как высокоинформативный метод в диагностике опухолей лёгкого, должна использоваться в скрининговых исследованиях и при подготовке больных к лечению.
4. Радикальное хирургическое лечение немелкоклеточного рака лёгкого I – III стадии должно выполняться в объёме лобэктомии и (или) пневмонэктомии.
5. При выполнении радикальных хирургических вмешательств при раке лёгкого должны быть исследованы лимфоузлы N1 в остающейся доле для выполнения органосохраняющих бронхо- ангиопластических операций, что статистически значительно улучшает отдалённые результаты.
6. Систематическая лимфодиссекция должна использоваться в обязательном порядке во всех случаях хирургического лечения НМРЛ I – III стадии, так как статистически значительно увеличивает общую выживаемость.
7. Комплексное лечение мелкоклеточного рака лёгкого в I и II стадии должно включать хирургический метод, так как это улучшает отдалённые результаты. В IIIA стадию хирургическое лечение может быть проведено в случае развития жизнеугрожающих осложнений.
8. Для определения прогноза и дальнейшей тактики лечения пациента рекомендуется использование разработанного «индекса лимфогенного метастазирования».
9. Для определения терапевтической тактики лечения оперированных больных НМРЛ рекомендуется использовать сумму коэффициентов на основании статистически значимых факторов.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ И УСЛОВНЫХ ОБОЗНАЧЕНИЙ

- ВОЗ – Всемирная организация здравоохранения
- ЗНО – злокачественные новообразования
- МАИР – международное агентство по изучению рака
- НМРЛ – немелкоклеточный рак лёгкого
- МРЛ – мелкоклеточный рак лёгкого
- РЛ – рак лёгкого
- КТ – компьютерная томография
- ХМАО – Ханты-Мансийского автономного округа
- НШБ – несостоятельность швов бронха
- СЛД – систематическая лимфодиссекция
- ОВ – общая выживаемость
- БРВ – безрецидивная выживаемость
- ИЛМ – индекс лимфогенного метастазирования
- ИГХ – иммуногистохимическое исследование
- СОД – суммарная очаговая доза
- ТЭЛА – тромбоэмболия лёгочной артерии

СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Агамова, К.А. Современные достижения и перспективы развития цитологической диагностики в лёгочной патологии / К.А. Агамова, Е.Е. Тихомирова // Диагностика и лечение рака лёгкого / К.А. Агамова. – Москва: Медицина, 1984. – С. 58–63.
2. Акопов, А.Л. Изучение путей регионарного лимфооттока при раке легкого с помощью инфракрасной флуоресценции / А.Л. Акопов Г.В. Папаян, А.А. Ильин [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – №1. – С. 61–66. doi: 10.17116/hirurgia202001161
3. Аксарин, А.А. Особенности клинического течения и прогноза немелкоклеточного рака легкого в молодом возрасте / А.А. Аксарин // Медицинская наука и образование Урала. – 2013. – Т.14, №1 – С. 11–14.
4. Аксарин, А.А. Роль лимфодиссекции в хирургическом лечении немелкоклеточного рака лёгкого I стадии / А.А. Аксарин // Молодой учёный. – 2013 – Т.2, №2(49). – С. 425–428.
5. Аксарин, А.А. Роль объёма операции на лёгком и лимфатическом коллекторе в хирургическом лечении немелкоклеточного рака лёгкого I стадии / А.А. Аксарин // Практическая медицина. – 2013. – № 2(67) – С. 116–119.
6. Аксарин, А.А. Роль объёма операции при лечении I стадии рака лёгкого на сроки реабилитации больных / А.А. Аксарин // Сборник материалов V юбилейного межрегионального научно-практического симпозиума «Современные технологии профилактической и реабилитационной медицины», посвященной 50-летию Тюменской Государственной медицинской академии. – Тюмень: ТюмГМА, 2013. – 1 CD-ROM. – Текст: электронный.
7. Аксарин, А.А. Систематическая лимфодиссекция в хирургическом лечении рака легкого / А.А. Аксарин // Сибирский онкологический журнал. – 2013. – №5(59). – С. 50–53.

8. Аксарин А.А. Эффективность билобэктомии при лечении немелкоклеточного рака лёгкого. / А.А. Аксарин // Медицинская наука и образование Урала. – 2016. – Т.17, №1 – С. 83–86.
9. Аксарин, А.А. Непосредственные результаты хирургического лечения рака лёгкого / А.А. Аксарин, С.Д. Колесников, С.М. Копейка // Московский хирургический журнал. – 2013. – № 3(31) – С. 25–28.
10. Аксарин, А.А. Роль реабилитации в хирургическом лечении больных раком лёгкого / А.А. Аксарин, С.М. Копейка // Сборник материалов V юбилейного межрегионального научно-практического симпозиума «Современные технологии профилактической и реабилитационной медицины», посвященной 50-летию Тюменской Государственной медицинской академии. – Тюмень: ТюмГМА, 2013. – 1 CD-ROM. – Текст: электронный.
11. Аксарин, А.А. Хирургическое лечение рака лёгкого у больных молодого возраста / А.А. Аксарин, С.М. Копейка // Сибирское медицинское обозрение. – 2013. – № 5(83). - С. 79–81.
12. Аксарин, А.А. Реабилитация как этап лечения больных раком легкого / А.А. Аксарин, С.М. Копейка, А.А. Мордовский // Сборник материалов VI межрегионального научно-практического симпозиума «Современные технологии профилактической и реабилитационной медицины». – Тюмень: ТюмГМА, 2014 – С.9–12. – 1 CD-ROM. – Текст: электронный.
13. Аксарин, А.А. Несостоятельность швов культи бронха в хирургии рака легкого / А.А. Аксарин, М.Д. Тер-Ованесов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2014. – № 9. – С. 33–36.
14. Аксарин, А.А. Роль хирургического метода в лечении мелкоклеточного рака лёгкого. / А.А. Аксарин, М.Д. Тер-Ованесов // Сибирский онкологический журнал. – 2016. – Т15, №2. – С. 63–68.
15. Аксарин, А.А. Состояние лимфоузлов в клинической IA стадии плоскоклеточного рака легкого / А.А. Аксарин, М.Д. Тер-Ованесов // Поволжский онкологический вестник. – 2016. – №5(27). – С. 19–24.

16. Аксарин, А.А. Хилоторакс – редкое осложнение в хирургии рака лёгкого / А.А. Аксарин, М.Д. Тер-Ованесов // Хирург. – 2013. – №6. – С. 16–21.
17. Аксарин, А.А. Современные подходы к хирургическому лечению немелкоклеточного рака легкого / А.А. Аксарин, М.Д. Тер-Ованесов, Е.В. Билан// Медицинский алфавит. – 2017. – Т2, №25. – С. 54–57.
18. Аксарин, А.А.. Бронхопластические операции в лечении больных немелкоклеточным раком лёгкого / А.А. Аксарин, М.Д. Тер-Ованесов, С.М. Копейка// Сибирский онкологический журнал. – 2022. – Т.21, №1. – С. 85-90.
<https://doi.org/10.21294/1814-4861-2022-21-1-85-90>
19. Аксарин, А.А. Мелкоклеточный рак лёгкого: возможности хирургического метода в лечении / А.А. Аксарин, М.Д. Тер-Ованесов, С.М. Копейка// Медицинская наука и образование Урала. – 2019. – Т.20, №1. – С. 6–12.
20. Аксарин, А.А. Аспекты хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого / А.А. Аксарин, М.Д. Тер-Ованесов, А.А. Мордовский// Хирург. – 2014. – №7. – С.20–27.
21. Аксарин, А.А. Опыт хирургического лечения немелкоклеточного рака лёгкого в Югре / А.А. Аксарин, М.Д. Тер-Ованесов, А.А. Мордовский // Московский хирургический журнал. – 2014. – №2(36) – С. 30–34.
22. Аксарин, А.А. Проблема несостоятельности швов бронха в онкологии / А.А. Аксарин, М.Д. Тер-Ованесов, А.А. Мордовский// Практическая медицина. – 2014. – № 8(84). – С.78–81.
23. Аксарин, А.А. Средняя лобэктомия при немелкоклеточном раке легкого: эффективность и отдаленные результаты / А.А. Аксарин, М.Д. Тер-Ованесов, А.А. Мордовский// Московский хирургический журнал. – 2016. – № 2(48). – С. 28–33.
24. Аллахвердян, А.С. Хирургическое лечение немелкоклеточного рака легкого в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции (COVID-19) / А.С. Аллахвердян // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – №7. – С. 82–85. doi: 10.17116/hirurgia202007182

25. Амиралиев, А.М. Сегментэктомия при первичных злокачественных опухолях легких./ А.М. Амиралиев, О.В. Пикин, А.Б. Рябов [и др.] / Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2019. – №10. – С. 5–12. doi: 10.17116/hirurgia20191015
26. Атлас по классификации стадий злокачественных опухолей: прил. к 7-му изд. «Руководства по (TNM) классификации стадий злокачественных опухолей» и «Справочника» AJCC / пер. с англ. Под ред. А.Д. Каприна, А.Х. Трахтенберга. – 2-е изд. – Москва: Практическая медицина. – 2014. – 649 с.
27. Белаш, С.А. Симультантные операции при раке легкого и диффузном коронарном атеросклерозе/ С.А. Белаш, В.А. Порханов, И.С. Поляков [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2021 – №3. – С. 42–49. doi: 10.17116/hirurgia202103142.
28. Белов, Ю.В. Симультантные и комбинированные операции в торакальной хирургии / Ю.В. Белов, Д.В. Базаров, А.Л. Шестаков – Москва: Медицина, 2021. – 180 с.
29. Бисенков, Л.Н. Торакальная хирургия /Л.Н. Бисенков. – Санкт-Петербург: издательство «Гиппократ», 2004. – 928 с.
30. Бычков, М.Б. Мелкоклеточный рак легкого/ М.Б. Бычков, Э.Н. Дгебуадзе, С.А. Большакова // Практическая онкология. – 2004. – Т6. – №4. – С. 213–219.
31. Вагнер, Е.А. Эндоскопическая окклюзия культи главного бронха / Е.А. Вагнер, В.М. Субботин, В.И. Маковеев и [др.] // Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. – 1990. - №2. – С. 46–48.
32. Вапник, В.Н. Теория распознавания образов / В.Н. Вапник, А.Я. Червоненкис. — Москва: Наука. 1974. – 416 с.
33. Волков С.М. Оценка эффективности и пути совершенствования хирургии немелкоклеточного рака легкого: специальность 14.00.14 «Онкология»: диссертация на соискание учёной степени доктора медицинских наук / Волков Сергей Михайлович; ГУ Российский Онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина, – Москва, 2005. – 365 с.
34. Гагуа Р.А. Местнораспространенный немелкоклеточный рак легкого. Возможности и результаты хирургического лечения: специальность 14.00.14

- «Онкология»: автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук / Гагуа Резо Олифантович; Всесоюзный онкологический научный центр. – Москва, 1990. – 49 с.
35. Гамбарян, М.Г. Распространенность потребления табака в России: динамика и тенденции. Анализ результатов глобальных и национальных опросов / М.Г. Гамбарян, О.М. Драпкина // Профилактическая медицина. – 2018. – Т.21, №5. – С. 63–72.
 36. Гильметдинов, А.Ф. Ипсилатеральная долевая лимфатическая диссекция: результаты проспективного исследования / А.Ф. Гильметдинов, В.П. Потанин // Поволжский онкологический вестник. – 2017. – №2 – С. 16–23.
 37. Голдстроу, П. Систематическая лимфодиссекция – «золотой» стандарт оценки состояния внутригрудных лимфоузлов? / П. Голдстроу // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2004. – №4 – С. 56–59.
 38. Гомболевский, В.А. Основные достижения низкодозной компьютерной томографии в скрининге рака легкого / В.А. Гомболевский, В.Ю. Чернина, И.А. Блохин [и др.] // Туберкулез и болезни легких. – 2021. – Т.99. – №1. – С. 61–70. doi: 10.21292/2075-1230-2021-99-1-61-70
 39. Гублер, Е.В. Применение непараметрических критериев статистики в медико-биологических исследованиях / Е.В. Гублер, А.А. Генкин. – Ленинград: Медицина, 1973. – 141 с.
 40. Давыдов, М.И. Статистика злокачественных новообразований 2014 г. / М.И. Давыдов, Е.М. Аксель // Евразийский онкологический журнал. – 2016. – № 4. – С. 692–879.
 41. Давыдов, М.И. Симультанные и поэтапные операции в онко- и сердечно-сосудистой хирургии / М.И. Давыдов, С.С. Герасимов, М.М. Давыдов. – Москва: «ДПК Пресс», 2018. – 144 с.
 42. Давыдов, М.И. Новые возможности комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого / М.И. Давыдов, М.В. Киселевский, В.А. Нормантович, Б.Е. Полоцкий // Материалы научно-практической

- конференции «Торакальная хирургия и частные вопросы онкологии». СПб. – 1996. – С. 31–32.
43. Давыдов М.И. Рак легкого / М.М. Давыдов, Б.Е. Полоцкий. – Москва: «Радикс», 1994. – 210 с.
44. Давыдов, М.И. Систематическая медиастинальная лимфатическая диссекция – стандарт в хирургическом лечении больных немелкоклеточным раком легкого I, II и IIIA стадии / М.И. Давыдов, Б.Е. Полоцкий, А.К. Аллахвердиев // Пульмонология. – 2007. – №3 – С. 72–76.
45. Давыдов, М.И. Особенности клинического течения и прогноза периферического рака легких у женщин / М.И. Давыдов, Б.Е. Полоцкий, Э.Э. Жураев [и др.] // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2011. – №3 – С. 47–54.
46. Дадыев, И.А. Резекция бифуркации трахеи в лечении больных немелкоклеточным раком легкого (обзор литературы) / И.А. Дадыев, М.М. Давыдов, А.К. Чекини [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – №5. – С. 94–105. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-5-94-105
47. Дамбаев, Г.Ц. Опыт применения ERAS для периоперационного сопровождения пациентов с немелкоклеточным раком легкого / Г.Ц. Дамбаев, Н.А. Шефер [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – №12 – С. 52–58.
48. Демидова, И.А. Исследование молекулярно-генетических нарушений у больных аденокарциномой легких / И.А. Демидова, А.А. Баринов, Н.А. Савелов [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2012. – №2. – С. 28–34.
49. Джемал, А. Атлас современной онкологии. / А. Джемал, П. Винеис, Ф. Брей, Л. Торре, Д. Форман – Издание второе – Атланта, штат Джорджия: Американское онкологическое общество. 2014. – 136 с.
50. Добродеев, А.Ю. Результаты хирургического и комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого/ А.Ю. Добродеев, А.А. Завьялов, С.А.

- Тузиков // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. – №3. – С. 26–31. doi: 10.17116/hirurgia2016326-31
51. Долеспецифическое метастазирование при немелкоклеточном раке лёгкого / А.А. Аксарин, М.Д. Тер-Ованесов, А.А. Мордовский [и др.]. // Сибирский онкологический журнал. – 2021. – Т.20, №5. – С. 31-40. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-5-31-40>
52. Есаков, Ю.С. Проспективное одноцентровое нерандомизированное исследование ускоренной реабилитации пациентов после анатомических резекций легких / Ю.С. Есаков, А.А. Печетов, М.Б. Раевская [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – №11. – С. 5–10. doi: 10.17116/hirurgia20181115
53. Жарков, В.В. Оперативные доступы при опухолях легкого с инвазией в структуры верхней апертуры грудной стенки/ В.В. Жарков, С.А. Еськов, В.Т. Малькевич // Онкологический журнал. Минск. – 2007. – №4. – С.1–23.
54. Заридзе, Д.Г. Табак – основная причина рака/ Д.Г. Заридзе. – Москва: ИМА-ПРЕСС. 2012. – 208 с.
55. Заридзе, Д.Г. Профилактика злокачественных новообразований / Д.Г. Заридзе, Д.М. Максимович // Успехи молекулярной онкологии. 2017. – Т.4. – №2. – С. 8–25. doi: 10.17650/2313-805X-2017-4-2-8-25
56. Земляная, Г.М. Загрязнение воздуха жилых помещений радоном и риск развития рака легкого / Г.М. Земляная, Д.Г. Заридзе // Экспериментальная онкология. – 1991. – №6(13). – С. 3–7.
57. Злокачественные новообразования в России в 2012 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2013. – 232 с.
58. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2018. – 250 с.

59. Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность) / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, – 2019. – 250 с.
60. Кавахара, К. Опыт резекции и реконструкции сосудов при злокачественных опухолях органов грудной стенки / К. Кавахара // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2004. – № 4. – С. 60.
61. Казакевич, В.И. Возможности чрескожного ультразвукового исследования органов грудной клетки при центральном раке легкого / В.И. Казакевич // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2012. – 2. – С. 18–23.
62. Канаев, С.В. Диагностическая ценность однофотонной эмиссионной компьютерной томографии – рентгеновской компьютерной томографии (ОФЭКТ-КТ) в оценке опухолевого поражения регионарных лимфоузлов у больных немелкоклеточным раком легкого / С.В. Канаев, Р.А. Нажмудинов, С.Н. Новиков [и др.] // Курский научно-практический вестник «Человек и здоровье». – 2015. – №2. – С. 29–34.
63. Канеко, М. Лучевая диагностика раннего рака легкого/ М. Канеко // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2004. – 4 – С. 61–62.
64. Кармакова, Т.А. ИКО25-реактивный муцин MUC1 в сыворотке крови у больных раком легкого / Т.А. Кармакова, В.В. Скрипник, Р.И. Якубовская [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2012. – 2. – с.35–41.
65. Кашутина, Е.И. Компьютерная томография в первичной диагностике центрального рака легкого: специальность 14.00.19 «Лучевая диагностика, лучевая терапия»: автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук /Кашутина Елена Ивановна; МНИОИ им. П.А. Герцена МЗ РФ. – Москва, 2004. – 20 с.
66. Кириллова, Э.В. Эпидемиологическая оценка проявлений рака легких и уровней ингаляционного канцерогенного риска на территориях с различной техногенной нагрузкой / Э.В. Кириллова, Г.Е. Ефимов, В.О. Красовский [и др.] // Медицинский альманах. – 2012. – №3(22) – С. 179–182.

67. Киршин, А.А. Реконструктивные вмешательства на легочной артерии при органосохраняющих операциях в хирургии рака лёгкого / А.А. Киршин, М.В. Бурмистров // Сибирский онкологический журнал. – 2020. – №1(19). – С. 22–30.
68. Клинические, патологические, гендерные и демографические особенности больных НМРЛ с молекулярно-генетическими мутациями в Ханты-Мансийском автономном округе – Югра / П.П. Троян, А.А. Мордовский, А.А. Аксарин [и др.]. // Современная наука: актуальные проблемы теории и практики. – 2022. - №2. – С. 203-210. <https://doi.org/10.37882/2223-2966.2022.02.35>
69. Колбанов, К.И. Редкая первичная злокачественная неэпителиальная опухоль легкого: саркома из оболочек периферических нервов / К.И. Колбанов, А.Б. Рябов, Н.Н. Волченко // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2021. – № 3 (10). – С.29–33. doi: 10.17116/onkolog20211003129
70. Колесников, И.С. Резекция легких: Показания, техника операций, послеоперационный уход / И.С. Колесников. – Ленинград: Медгиз. – 1960. – 315 с.
71. Королев, В.Н. Эндобронхиальная ультрасонография в диагностике периферических новообразований легких / В.Н. Королев, А.В. Важенин, А.Ю. Кинзерский [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2012. – №2. – С. 24–27.
72. Коротин, Д.П. Хирургическая профилактика недостаточности культи главного бронха при пневмонэктомиях: специальность 14.01.17 «Хирургия» : автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Коротин Дмитрий Павлович; ГОУ ВПО «Нижегородская государственная медицинская академия Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию». – Нижний Новгород, 2011. – 25 с.
73. Лакин, Г.Ф. Биометрия / Г.Ф. Лакин. Москва: Высшая школа, 1990. – 352 с.

74. Ланг, Т.А. Как описывать статистику в медицине. Аннотированное руководство для авторов, редакторов и рецензентов / Т.А. Ланг, М. Сесик ; Москва : Практическая медицина, 2011 – 480 с.
75. Левицкий, А.В. Стандартная лобэктомия против анатомической сублобарной резекции легкого при немелкоклеточном периферическом раке T1-2N0M0: сравнительная оценка зависимости выживаемости от объема резекции / А.В. Левицкий, Д.А. Чичеватов, М.Д. Тер-Ованесов, Е.Н. Синев // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2021. – №1 (10). – С. 24-30. <https://doi.org/10.17116/onkolog20211001124>.
76. Левченко, Е.В. Скрининг рака лёгкого / Е.В. Левченко // Практическая онкология. – 2010. – №2. – С. 88-95.
77. Левченко, Е. В. Хирургические вмешательства с циркулярной резекцией бифуркации трахеи при лечении больных со злокачественными новообразованиями бронхов / Е.В. Левченко, С.М. Ергнян, В.А. Шутов, А.С. Барчук // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016 – №1. – С. 16–22. doi: 10.17116/hirurgia20161216-22
78. Левченко, Е.В. Непосредственные результаты бронхопластических операций в хирургии злокачественных новообразований лёгкого / Е.В. Левченко, Н.Е. Левченко, С.М. Ергнян [и др.] // Вопросы онкологии. – 2016. – №1 (62). – С. 91–95.
79. Левченко, Е.В. Отдалённые результаты бронхопластических оперативных вмешательств по сравнению с пневмонэктомиями при раке лёгкого / Е.В. Левченко, Н.Е. Левченко, Р.И. Юрин [и др.] // Вопросы онкологии. – 2017. – №2 (63). – С. 234–239.
80. Литтманн, И. Оперативная хирургия / И. Литтманн – Издательство академии наук Венгрии. Будапешт, 1982 – 1176 с.
81. Макаренко, Т.П. Ведение больных общехирургического профиля в послеоперационном периоде / Т.П. Макаренко, Л.Г. Харитонов, Л.Г. Богданов. – Москва: Медицина, 1989. – 352 с.

82. Маршутина, Н.В. Сравнительная клинико-диагностическая значимость некоторых серологических опухолеассоциированных маркеров для различных гистологических типов рака легкого / Н.В. Маршутина, Н.С. Сергеева, А.Х. Трахтенберг [и др.]. // Российский онкологический журнал. – 2010. – №6. – С. 13–16.
83. Международная классификация болезней – онкология (МКБ-О) / Э. Фритц, К. Перси, Э. Джек [и др.]. 3 издание, 1 пересмотр./ пер. с англ. А.В. Филочкиной, под ред. А.М. Беляева, О.Ф. Чепика, А.С. Артемьевой [и др.]. – Санкт-Петербург : Издательство «Вопросы онкологии», 2017. – 352 с.
84. Мерабишвили, В.М. Заболеваемость и смертность населения от рака легкого, достоверность учета / В.М. Мерабишвили, А.И. Арсеньев, С.А. Тарков [и др.]. // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – №6 (17). – С. 15–26. doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-15-26
85. Мерабишвили, В.М. Статистика рака легкого (заболеваемость, смертность, выживаемость) / В.М. Мерабишвили, О.Т. Дятченко // Практическая онкология. – 2000. – №3. – С. 3–7.
86. Миллер, С.В. Современные возможности комбинированного лечения местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого и коррекции послеоперационных осложнений: специальность 14.00.14 «Онкология»: автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук / Миллер Сергей Викторович; ГУ Научно-исследовательский институт онкологии Томского научного центра Сибирского отделения РАМН. – Томск, 2009. – 44 с.
87. Моисеев, П.И. Комбинированное лечение больных мелкоклеточным раком легкого с использованием послеоперационной химиотерапии и профилактического облучения головного мозга / П.И. Моисеев // Минск, Онкологический журнал. – 2009. – №1(9). – С. 21–25.
88. Моисеев, П.И. Роль хирургии в комбинированном лечении больных мелкоклеточным раком легкого: собственный опыт / П.И. Моисеев, В.В. Жарков // Минск, Онкологический журнал. – 2007. – №1. – С. 1–17.

89. Мордовский, А.А. Заболеваемость раком лёгкого у населения Ханты-Мансийского автономного округа-Югры / А.А. Мордовский, А.А. Аксарин // Сибирское медицинское обозрение. – 2015. – №2(92). – С. 85–88.
90. Мордовский, А.А. Эпидемиологическая характеристика заболеваемости и смертности от рака легкого в Ханты-Мансийском автономном округе – Югре / А.А. Мордовский, А.А. Аксарин, А.М. Парсаданян [и др.]. // Сибирский онкологический журнал. – 2021. – №4(20). – С. 30-38. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-4-30-38>
91. Мотус, И. Я. Лечение бронхиальных свищей. Выход найден? / И.Я. Мотус, А.В. Баженов, А.С. Цвиренко [и др.]. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – №3. – С. 33–38. doi: 10.17116/hirurgia20183233-38
92. Мукерия, А.Ф. Эпидемиология и профилактика рака легкого / А.Ф. Мукерия, Д.Г. Заридзе // Вестник РОНЦ им.Н.Н. Блохина. – 2010. – Т.21, №3. – С. 3–13.
93. Муромский, Ю.А. Усиление задней стенки культи бронха с помощью тифлоновой ткани при резекции легких / Ю.А. Муромский, Э.С. Бинецкий, М.И. Прищепо // Хирургия. – 1986. – №11. – С. 85–90.
94. Наруке, Ц. Картирование лимфоузлов при раке легкого / Ц. Наруке // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2004. - № 4. – С. 63–68.
95. Наруке, Ц. Торакоскопическая лобэктомия при раке легкого / Ц. Наруке // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2004. - № 4. – С. 69–73.
96. Нефедов, А.О. Оптимизация методов лечения хирургических осложнений при раке легкого: специальности 14.01.12, 14.01.17 «Онкология» «Хирургия»: автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Нефедов Андрей Олегович; Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н. Петрова МЗ РФ. – Санкт-Петербург, 2011, – 25 с.
97. Новицкая, Т.А. Морфологические особенности сочетания туберкулеза и рака легких / Т.А. Новицкая, Б.М. Ариэль, И.В. Двораковская [и др.]. // Архив патологии. – 2021. – Т.83, №2. – С. 19–24. doi: 10.17116/patol20218302119

98. Новокщенова, И.Е. Гигиеническое обоснование приоритетных показателей качества среды обитания в системе социально-гигиенического мониторинга на территории Ханты-Мансийского автономного округа: специальность 14.02.01 «Гигиена»: автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Новокщенова Ирина Евгеньевна; ГБОУ ВПО «Омская Государственная медицинская академия» МЗиСР РФ. – Омск, 2012. – 19 с.
99. Об экологической ситуации в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре в 2014 году: доклад / Служба по контролю и надзору в сфере охраны окружающей среды, объектов животного мира и лесных отношений Ханты-Мансийского автономного округа — Югры. Ханты-Мансийск, 2015. – 205 с.
100. Об экологической ситуации в Ханты-Мансийском автономном округе — Югре в 2015 году: доклад/ Служба по контролю и надзору в сфере охраны окружающей среды, объектов животного мира и лесных отношений Ханты-Мансийского автономного округа — Югры. Ханты-Мансийск, 2016. – 175 с.
101. Оперативные вмешательства при раке легкого / И.С. Колесников, Б.В. Щерба, Н.И. Межевикин [и др.]. – Ленинград: Медицина, 1975. – 224 с.
102. Павлов, А.С. Лечение рака легкого / А.С. Павлов, А.К. Пирогов, А.Х. Трахтенберг – Москва: Медицина, 1979. – 312 с.
103. Паршин, В.Д. Реконструктивная хирургия трахеи / В.Д. Паршин, В.А. Порханов – Москва [б.и.], 2020. – 702 с.
104. Перельман, М.И. Резекция и пластика бронхов в хирургии рака легкого / М.И. Перельман, С.П. Григорьева, С.Р. Добровольский // Груд. хирургия. 1981. – №2. – С. 36–40.
105. Петрова, Г.В. Злокачественные новообразования в России обзор статистической информации за 1993-2013гг. / Г.В. Петрова, А.Д. Каприн, О.П. Грецова, В.В. Старинский. – Москва: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России. – 2015. – 511 с.
106. Петровский, Б.В. Резекция и пластика бронхов / Б.В. Петровский, М.И. Перельман, А.П. Кузьмичев. – Москва: Медицина, 1966. – 192 с.

107. Пикин, О.В. Резекция культи главного бронха по поводу местного рецидива рака легкого / О.В. Пикин, А.Б. Рябов, А.Г. Васюкевич [и др.]. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2020. – № 5(9). С. 36–39. doi: 10.17116/onkolog2020905136.
108. Пирогов, А.И. Показания к лобэктомии с резекцией и пластикой бронхов при раке легкого / А.И. Пирогов, В.П. Харченко // Сов. медицина. – 1977. – №8. – С. 35–39.
109. Пищик, В.Г. Видеоторакоскопические анатомические резекции легких: опыт 246 операций / В.Г. Пищик, Е.И. Зинченко, А.Д. Оборнев, А.И. Коваленко / Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2016. – №1. – С. 10–15. doi: 10.17116/hirurgia20161210-15
110. Поддубный, В.В. Клиника, диагностика и лечение крупноклеточного рака легкого: специальности 14.00.14, 14.00.27 «Онкология» «Хирургия»: автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук/ Поддубный Валерий Владимирович; ФГБУ «Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Росздрава». – Москва, 2006. – 24 с.
111. Полоцкий, Б.Е. Хирургическое лечение немелкоклеточного рака легкого (результаты, факторы прогноза и биологические особенности опухоли): специальность 14.0014. «Онкология»: автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук/ Полоцкий Борис Евсеевич; Онкологический научный центр РАМН. – Москва, 1995. – 52с.
112. Полоцкий, Б.Е. Рак легкого – некоторые аспекты клиники, диагностики и лечения / Б.Е. Полоцкий, М.Д. Тер–Ованесов // РМЖ. – 2005. – №23. – С. 15–20.
113. Попович, А.Ю. Органосохраняющие операции в лечении больных раком легкого / А.Ю. Попович, И.Е. Седаков, Н.Г. Семикоз // Новообразование. – 2016. – №1 (14). – С. 42–48.
114. Порханов, В.А. Стратегия реализации принципов ERAS (Enhanced Recovery After Surgery) после хирургических операций в лечении пациентов раком

- легкого // В.А. Порханов, В.А. Жихарев, И.С. Поляков [и др.]. //Анестезиология и реаниматология. – 2017. – №5 (62). – С. 352–357.
115. Порханов, В.А. Усовершенствованный способ пластики культи главного бронха после пневмонэктомии / В.А. Порханов, Ф.Г. Назыров, Ш.Н. Худайбергенов [и др.]. // Хирургия. – 2010. – №5. – С. 53–55.
116. Порханов. В.А. Трансстернальная окклюзия свища главного бронха после пневмонэктомии / В.А. Порханов, И.С. Поляков, В.Б. Кононенко [и др.] // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020. – №10. – С. 11–22. <https://doi.org/10.17116/hirurgia202010111>
117. Рак легкого / под ред. К.К. Лактионова и В.В. Бредера. – Москва: ГРАНАТ, 2021. – 152 с.
118. Рами-Порта, Р. Показания к медиастиноскопии и ремедиастиноскопии / Р. Рами-Порта // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2004. – №4 – С. 95–98.
119. Решетов, А.В. Бронхо- и ангиопластическая лобэктомия как альтернатива пневмонэктомии в лечении немелкоклеточного рака легкого / А.В. Решетов, А.В. Елькин, Г.В. Николаев, С.С. Степанов // Вестник хирургии им. И.И. Грекова – 2018. – №3. – С.19–24.
120. Родионов, Е.О. Методы ранней диагностики рака легкого (обзор литературы) / Е.О. Родионов, С.А. Тузиков, С.В. Миллер [и др.]. // Сибирский онкологический журнал. – 2020. - №4 (19). – С. 112–122. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-112-122
121. Родионов, В.В. Хирургия рака легкого / В.В. Родионов – Москва: Медицина, 1970. – 327 с.
122. Розенштраух, Л.С. Рентгендиагностика заболеваний органов дыхания / Л.С. Розенштраух, Н.И. Рыбакова, М.Г. Виннер – Москва: Медицина, 1978. – 528 с.
123. Рудин, Э.П. Способы закрытия культи бронха при резекции легких / Э.П. Рудин, С.Х. Биргин – Москва: ЦОЛИУВ, 1990. – 23 с.
124. Рябов, А.Б. Безопасность и эффективность торакоскопической лобэктомии у больных немелкоклеточным раком легкого I стадии / А.Б. Рябов, О.В. Пикин,

- В.А. Багров [и др.]. // Сибирский онкологический журнал. – 2021 - №1. – С. 24–33. doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-24-33.
125. Рябов, А.Б. Эволюция трахеобронхиальной хирургии / А.Б. Рябов, А.Х. Трахтенберг, О.В. Пикин [и др.]. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2017. – №3. – С. 82–87.
126. Савицкий, А.И. Рак легкого / А.И. Савицкий – Москва: «Медгиз», 1957. – 274 с.
127. Сергеев, Н.И. Перфузионная компьютерная томография в определении природы очаговой патологии легких: клинический и статистический анализ / Н.И. Сергеев, Т.Р. Измайлов, П.М. Котляров [и др.]. // Сибирский онкологический журнал. – 2020. – №4(19). – С. 24–32. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-4-24-32
128. Синев, Е.Н. Бронхопластические лобэктомии с максимальной резекцией бронхиального ствола/ Е.Н. Синев, Д.А. Чичеватов // Поволжский онкологический вестник. – 2015. – №1. – С. 31–36.
129. Скрипчак, Ю.В. Лучевая терапия при мелкоклеточном раке легкого: эволюция, современное состояние, перспективы / Ю.В. Скрипчак, Г.В. Кононова, С.М. Асахин [и др.]. // Сибирский онкологический журнал. – 2001. – №6. – С. 74–82.
130. Современные подходы к периоперационной терапии рака легкого: факторы «за» и «против» с позиции доказательной медицины / М.Д. Тер-Ованесов, О.Е. Фатуев, А.А. Аксарин [и др.]. // Вопросы онкологии. – 2015. – Т.61, №3. – С. 499–506.
131. Старков, Ю.Г. Интраоперационное ультразвуковое исследование в эндоскопической хирургии / Ю.Г. Старков, К.В. Шишин – Москва: Русский путь, 2006. – 120 с.
132. Стилиди, И.С. Хирургическое лечение рака легкого / И.С. Стилиди, М.Д. Тер-Ованесов // Практическая онкология. – 2000. – № 3. – С. 21–23.
133. Струнина, А.А. Современные подходы к диагностике предопухолевой патологии и раннего рака легкого / А.А. Струнина, Д.В. Соколов, В.В. Соколов

- [и др.]. // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – №3. – С. 27–32. doi: 10.17116/hirurgia20183227-32
134. Ступина, С.В. Оптимизация хирургического метода лечения немелкоклеточного рака легкого: специальности 14.00.14., 14.00.27 «Онкология», «Хирургия» автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Ступина Светлана Вадимовна; ГОУ ВПО «Владивостокский государственный университет Росздрава». – Владивосток, 2009. – 25 с.
135. Состояние онкологической помощи населению России в 2011 году / под ред. В.И. Чиссова, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. – Москва: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России. – 2012. – 240 с.
136. Сузуки, Т. Программа и перспективы раннего выявления рака легкого / Т. Сузуки // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2004. – №4 – С. 99–100.
137. Тонеев, Е.А. Продлённый сброс воздуха после лобэктомии у больных раком лёгкого / Е.А. Тонеев, Д.В. Базаров, О.В. Пикин [и др.]. // Сибирский онкологический журнал. – 2020. – №1. – С. 103–110. doi: 10.21294/1814-4861-2020-19-1-103-110
138. Тонеев, Е.А. Оценка показателей качества жизни у больных раком легкого после пневмонэктомии / Е.А. Тонеев, О.В. Пикин, В.И. Орёлкин [и др.]. // Сибирский онкологический журнал. – 2021. – №3. – С. 90–97. doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-3-90-97
139. Топольницкий, Е.Б. Непосредственные результаты хирургического лечения немелкоклеточного рака легких у больных пожилого и старческого возраста / Е.Б. Топольницкий, Ю.А. Бородина // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2020 – №10. – С. 23–28. doi: 10.17116/hirurgia202010123
140. Топольницкий, Е.Б. Сравнительная оценка различных способов закрытия культи бронха после пневмонэктомии (экспериментальное исследование) / Е.Б. Топольницкий, Г.Ц. Дамбаев // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2009. – №11. – С. 48–52.

141. Топольницкий, Е.Б. Резекция грудной стенки при новообразованиях с реконструкцией никелид-титановыми имплантатами / Е.Б. Топольницкий, Н.А. Шефер, Е.С. Марченко [и др.]. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2021. – №2. – С. 22–28. doi 10.17116/onkolog20211002122
142. Траханов, И.В. Ассоциация раннего периферического рака и нетуберкулезной микобактериальной болезни легких / И.В. Траханов, П.Н. Филимонов, А.Г. Чередниченко, П.А. Ягубкин // Архив патологии. – 2021. – №3 (83). – С. 52–55. doi: 10.17116/patol20218303152
143. Трахтенберг, А.Х. Медиастинальная лимфаденэктомия в хирургии немелкоклеточного рака легкого / А.Х. Трахтенберг, К.И. Колбанов, О.В. Пикин [и др.]. Москва: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России, 2012. – 14 с.
144. Трахтенберг, А.Х. Эволюция хирургического лечения больных раком легкого / А.Х. Трахтенберг, В.И. Чиссов, Н.А. Осипова, А.Г. Андриевский // Хирургия. – 1987. – №9. – С. 48–54.
145. Трахтенберг, А.Х. Клиническая онкопульмонология / А.Х. Трахтенберг, В.И. Чиссов. – ГЭОТАР Медицина, 2000. – 600 с.
146. Трахтенберг, А.Х. Рак легкого: руководство, атлас. / А.Х. Трахтенберг, В.И. Чиссов. – ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 656 с.
147. Тюрин, И.Е. Компьютерная томография органов грудной полости / И.Е. Тюрин. – Санкт-Петербург: Элби-СПб, 2003. – 359 с.
148. Урбах, В.Ю. Статистический анализ в биологических и медицинских исследованиях / В.Ю. Урбах – Москва: Медицина. – 1975. – 297 с.
149. Успенский, Л.В. Комплексное применение ультразвука для диагностики и лечения хирургических заболеваний легкого и плевры / Л.В. Успенский, А.Н. Лотов, Ю.В. Павлов [и др.]. // Хирургия. – 2000. – №8. – С. 8–13.
150. Уткин, В.В. Результаты комбинированных операций при раке и саркоме легкого / В.В. Уткин, М.Я. Юдин, Я.Я. Башко // Вопросы онкологии. – 1987. – №12. – С. 85–89.

151. Федеральная служба государственной статистики [электронный ресурс]: база данных. - URL: <http://www.gks.ru>
152. Харченко, В.П. Резекция бифуркации трахеи при немелкоклеточном раке легкого / В.П. Харченко // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2004. – № 4. – С. 51–53.
153. Харченко, В.П. Рак легкого: Руководство для врачей / В.П. Харченко, И.В. Кузьмин – Москва: Медицина, 1994. – 480 с.
154. Харченко, В.П. Резекция лёгкого с иссечением устья бронха / В.П. Харченко, В.Д. Чхиквидзе // Вестник хирургии. – 1984. – №1. – С. 21–26.
155. Харченко, В.П. Реконструктивные операции на бронхах и бифуркации трахеи при хирургическом и комбинированном лечении рака легкого / В.П. Харченко, В.Д. Чхиквадзе // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2020 – №5(9). – С. 5–12. doi: 10.17116/onkolog202090515
156. Хата, Э. Систематическая двусторонняя медиастинальная лимфодиссекция по поводу рака легкого стернотомным доступом / Э. Хата, Ш. Икеда, Р. Кавано, Т. Йокота // Вестник Российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2004. - №4. – С. 101–104.
157. Хирургия легких и плевры: Руководство для врачей / под ред. И.С. Колесникова, М.И. Лыткина. – Ленинград: Медицина, 1988. – 384 с.
158. Черных, А.В. Совершенствование хирургического метода лечения больных раком лёгкого: специальность 14.01.17, 14.01.12 «хирургия», «онкология»: автореферат диссертации на соискание учёной степени доктора медицинских наук/ Черных Александр Владиславович; ГОУ ВПО «Воронежская государственная медицинская академия им. Н.Н.Бурденко» МЗиСР РФ. – Рязань, 2010. – 52 с.
159. Чернявский, С.В. Мультидисциплинарный подход в хирургическом лечении пациентов с местнораспространенными опухолями органов грудной клетки / С.В. Чернявский, Р.Н. Комаров, Ю.В. Белов [и др.]. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена – 2020. – №5(9). – С. 13–17. doi: 10.17116/onkolog2020905113

160. Чиссов, В.И. Щадящие оперативные вмешательства при раке легкого / В.И. Чиссов, А.Х. Трахтенберг, В.В. Соколов [и др.]. // Хирургия. – 1990. – №4 – С. 3–8.
161. Чичеватов, Д.А. Диафрагмальный и сальниковый лоскуты в грудной хирургии / Д.А. Чичеватов. – Санкт-Петербург: Медкнига «ЭЛБИ-СПб», 2012. – 144 с.
162. Щербахина, Е.В. Мультипланарные реконструкции постпроцессинговой обработки изображений МСКТ в диагностике рака легкого: специальность 14.01.13, 14.01.12 «Лучевая диагностика, лучевая терапия», «онкология»: автореферат диссертации на соискание учёной степени кандидата медицинских наук / Щербахина Елена Вадимовна; ФГБУ «Российский научный центр рентгенрадиологии» МЗиСР РФ. – Москва, 2012. – 23 с.
163. Aberle, D.R. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening / D.R. Aberle, A.M. Adams, C.D. Berg [et al.]. // New England Journal of Medicine. – 2011. – Vol. 365(5). – P. 395–409.
164. AJCC Cancer Staging Manual 7th ed. / S.B. Edge, D.R. Byrd, M.A. Carducci [et al.]. // New York: Springer, 2010 – P. 347–376.
165. Albertucci, M. Surgery and the management of peripheral lung tumors adherent to the parital pleura / M. Albertucci, T.R. De Meester, M. Rothberg [et al.]. // J. Thorac Cardiovasc Surg. – 1992. – Vol. 103(1). – P. 8–12.
166. Al-Kattan, K. Bronchopleural fistula after pneumonectomy with a hand suture technique / K. Al-Kattan, L. Cattalani, P. Goldstraw // The Annals of thoracic surgery. – 1994. – Vol. 58 (5). – P. 1433–1436.
167. Allen, M.S. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial / M.S. Allen, G.E. Darling, T.T. Pechet [et al.]. // Ann. Thorac. Surg. – 2006. – Vol. 81. – P.1013–1019.
168. Altorki, N.K. Anatomical segmentectomy and wedge resections are associated with comparable outcomes for small cT1N0 non-small cell lung cancer / N.K. Altorki, M.K. Kamel, N. Narula [et al.]. // J Thorac Oncol. – 2016. - №11(11). – P. 1984–1992.

169. Andersson, S.E. Bronchial sleeve resection or pneumonectomy for non-small cell lung cancer: a propensity-matched analysis of long-term results, survival and quality of life / S.E. Andersson, V.H. Rauma, E.I. Sihvo [et al.]. // *J Thorac Dis.* – 2015. – №7. – P. 1742–1748.
170. Aokage, K. Predicting pathological lymph node status in clinical stage IA peripheral lung adenocarcinoma / K. Aokage, K. Suzuki, M. Wakabayashi [et al.]. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* – 2021. – Vol. 60(1). – P. 64–71. doi: 10.1093/ejcts/ezaa478
171. Apostolakis, E. Comment: Routine or selective reinforcement of bronchial stump after pneumonectomy? / E. Apostolakis, N. Panagopoulos, D. Dougenis // *Interact Cardiovasc Thorac Surg.* – 2008. – №7. P. 625.
172. Arndt, A.T. Redefining the Risk of Surgery for Clinical Stage IIIA (N2) Non-Small Cell Lung Cancer: A Pooled Analysis of the STS GTSD and ESTS Registry / A.T. Arndt, A. Brunelli, S. Cicconi [et al.]. // *Lung.* – 2021. – Vol. 199(3). – P. 311–318. doi: 10.1007/s00408-021-00447-5
173. Asamura, H. Management of the bronchial stump in pulmonary resections: a review of 533 consecutive recent bronchial closures / H. Asamura, H. Kondo, R. Tsuchiya // *European Journal Cardio-Thoracic Surgery.* – 2000. – Vol. 17(2). – P. 106–110.
174. Asamura, H. Lobe-specific extent of systematic lymph node dissection for non-small cell lung carcinomas according to a retrospective study of metastasis and prognosis / H. Asamura, H. Nakayama, H. Kondo [et al.]. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 1999. – Vol. 117 (6). – P. 1102–1111.
175. Baecke, E. Limited contamination in the Dutch-Belgian randomized lung cancer screening trial (NELSON) / E. Baecke, H.J. de Koning, S.J. Otto [et al.]. // *Lung Cancer.* – 2010. – Vol. 69(1). – P. 66–70.
176. Bartlett, E.C. Baseline Results of the West London lung cancer screening pilot study – Impact of mobile scanners and dual risk model utilization / E.C. Bartlett, S.V. Kemp, C.A. Ridge [et al.]. // *Lung Cancer.* – 2020. – Vol. 148. – P. 12–19.

177. Belcher, E. Is radical mediastinal dissection mandatory for curative resection of NSCLC? / E. Belcher, P. Goldstraw // *European Journal Cardio-Thoracic Surgery*. – 2007. – Vol. 31(1). – P. 142–143.
178. Berhet, J-P. Extended Sleeve Lobectomy: One More Step Toward Avoiding Pneumonectomy in Centrally Located Lung Cancer / J-P. Berhet, M. Paradela, M.J. Jimenez [et al.]. // *Ann Thorac Surg*. – 2013. – Vol. 96. – P. 1988–1997. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.07.011
179. Berry, M.F. Feasibility of hybrid thoracoscopic lobectomy and en-bloc chest wall resection / M.F. Berry, M.W. Onaitis. B.C. Tong [et al.] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2012. – Vol. 41(4). – P. 888–892.
180. Bi, G. The Prognostic Value Of Lymph Node Ratio In Patients With N2 Stage Lung Squamous Cell Carcinoma: A Nomogram And Heat Map Approach / G. Bi, T. Lu, G. Yao [et al.]. // *Cancer Manag Res*. – 2019. – №11. – P. 9427–9437.
181. Boffetta, P. Involuntary smoking and lung cancer / P. Boffetta // *Scan. J. Work Environ Health*. – 2002. – Vol. 28(2) – P. 30–40.
182. Bonfils-Roberts, E.A. Contemporary indications for pulmonary segmental resections / E.A. Bonfils-Roberts, O.T. Claggett // *J. Thorac. Surg*. – 1972. – Vol. 63. – P. 433–438.
183. Bouabdallah, I. Unplanned readmission and survival after video-assisted thoracic surgery and open thoracotomy in patients with non-small-cell lung cancer: a 12-month nationwide cohort study / I. Bouabdallah, V. Pauly, M. Viprey [et al.]. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*, Vol. 59 (5). – 2021. – P. 987–995. doi: 10.1093/ejcts/ezaa421
184. Bray, F. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries / F. Bray, J. Ferlay, I. Soerjomataram [et al.]. // *CA Cancer J Clin*. – 2018. – Vol. 68 (6). – P. 394–424.
185. Brock, M. Surgical resection of limited disease small cell lung cancer in the new era of platinum chemotherapy: its time has come / M. Brock, C. Hooker, J. Syphard et al. // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 2005. – Vol. 129. – P. 64–72.

186. Brunelli, A. Ninety-day hospital costs for anatomic lung resections / A. Brunelli, A. Crockatt, N. Chaudhuri [et al.]. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2019. – Vol. 55(3). – P. 440–445.
187. Cahan, W.G. Radical lobectomy / W.G. Cahan // *J. Thorac. Surg.* – 1960. – Vol.39 – P. 555.
188. Cahan W.G. Radical pneumonectomy / W.G. Cahan, W.L. Watson, J.L. Pool // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 1951. – Vol.114. – P. 339–346.
189. *Cancer Incidence in Five Continents, vol. IX/* Eds. M.P. Curado, B. Edwards, H.R. Shin [et al.] – Lyon: IARC, 2008, - 837p.
190. Cao, J. Survival Rates After Lobectomy, Segmentectomy, and Wedge Resection for Non-Small Cell Lung Cancer / J. Cao, P. Yuan, Y. Wang [et al.].// *Ann Thorac Surg.* – 2018. – Vol. 105 (5). – P. 1483–1491.
191. Cardillo, G. Completion pneumonectomy: a multicentre international study on 165 patients / G. Cardillo, D. Galetta, P. v.Schil [et al.]. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* – 2012. – Vol. 42(3). – P. 405–409.
192. Cariati, A. Mechanical vs manual bronchial suture in IIIA (N2) NSCLC) patients / A. Cariati, G. Fantino, S. Biggi // *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research.* – 1997. – Vol. 16(2). – P. 23–24.
193. Carrillo, S.A. Fusion Positron Emission/Computed Tomography Underestimates the Presence of Hilar Nodal Metastases in Patients With Resected Non-Small Cell Lung Cancer / S.A. Carrillo, V.C. Daniel, N. Hall [et al.]. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2012. – Vol. 93. – P. 1621–1624.
194. Cattaneo, S.M. Lung Cancer Screening in the Community Setting / S.M. Cattaneo, B.R. Meisenberg, M.C. Geronimo [et al.]. // *The Annals of Thoracic Surgery.* – 2018. – Vol. 105(6). – P. 1627–1632.
195. Castiglioni, M. Patients with multiple nodules and a dominant lung adenocarcinoma have similar outcomes and survival compared with patients who have a solitary adenocarcinoma / M. Castiglioni, B.E. Louie, C.L. Wilshire [et al.].// *Interact CardioVasc Thorac Surg.* – 2015. – Vol. 20(2). – P. 229–235.

196. Cerfolio, R.J. Complete Thoracic Mediastinal Lymphadenectomy Leads to a Higher Rate of Pathologically Proven N2 Disease in Patients With Non-Small Cell Lung Cancer / R.J. Cerfolio, A.S. Bryant, D.J. Minnich // *Ann. Thorac. Surg.* – 2012. – Vol. 94(3). – P.902–906.
197. Chao, Y.K. Intraoperative computed tomography-guided pulmonary tumour localization: a thoracic surgeon's learning curve / Y.K. Chao, H.Y. Fang, Y.W. Wen [et al.]. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* – 2019. – Vol. 55(3). – P.421–426.
198. Chen, D. Radiomics-based prediction for tumour spread through air spaces in stage I lung adenocarcinoma using machine learning / D. Chen, Y. She, T. Wang [et al.]. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* – 2020. – Vol. 58(1) – P. 51–58.
199. Chiappetta, M. Lymph-node ratio predicts survival among the different stages of non-small-cell lung cancer: a multicentre analysis / M. Chiappetta, G. Leuzzi, I. Sperduti [et al.]. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* – 2019. – Vol. 55(3). – P. 405–412.
200. Choi, S.H. Percutaneous CT-guided aspiration and core biopsy of pulmonary nodules smaller than 1 cm: analysis of outcomes of 305 procedures from a tertiary referral center / S.H. Choi, E.J. Chae, J.E. Kim [et al.]. // *AJR Am. J. Roentgenol.* – 2013. – Vol. 201(5). – P. 964–970. doi: 10.2214/AJR.12.10156
201. Cox, D. *Multivariate Dependencies: Models, Analysis and Interpretation* / D. Cox, N. Wermuth. – New York. Chapman and Hall/CRC, 1996. – 272p.
202. D'Andrilli, A. Sleeve lobectomy versus standard lobectomy for lung cancer: functional and oncologic evaluation / A. D'Andrilli, G. Maurizi, C. Andreotti [et al.]. // *Ann Thorac Surg.* – 2016. – Vol. 101. – P. 1936–1942.
203. Darby, S. Radon in Homes and Risk of Lung Cancer: Collaborative Analysis of Individual Data from 13 European Case-Control Studies / S. Darby, D. Hill, A. Auvinen [et al.]. // *British Medical Journal.* – 2005. – Vol. 330. – P. 223. doi: 10.1136/bmj.38308.477650.63J

204. Deslauriers, J. Sleeve lobectomy versus pneumonectomy for lung cancer: a comparative analysis of survival and sites or recurrences / J. Deslauriers, J. Grégoire, L.F. Jacques [et al.]. // *Ann Thorac Surg.* – 2004. - Vol. 77. – P. 1152–1156.
205. Dezube, A.R. Mandatory Nodal Evaluation During Resection of Clinical T1a Non-Small-Cell Lung Cancers / A.R. Dezube, E. Mazzola, A. Deeb [et al.]. // *The Annals of Thoracic Surgery.* (published: August 02, 2021). doi: 10.1016/j.athoracsur.2021.06.078.
206. Doll, R. Mortality in relation to smoking: 50 years observations on male British doctors / R. Doll, R. Peto, J. Boreham, I. Sutherland // *BMJ.* – 2004. – Vol. 328 – P. 1519.
207. Douillard, J.Y. Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB–IIIA non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine Trialists Association, ANITA): a randomized controlled trial / J.Y. Douillard, R. Rosell, M. De Lena [et al.]. // *Lancet Oncol.* – 2006. Vol. 7 – P. 719–727.
208. Eberhardt, W.E. 2nd ESMO Consensus Conference in Lung Cancer: locally advanced stage III non-small-cell lung cancer / W.E. Eberhardt, D. De Ruyscher, W. Weder [et al.]. // *Ann Oncol.* – 2015. – Vol. 26(8). – P. 1573–1588.
209. Eberhardt, W. Prognostically orientated multimodality treatment including surgery for selected patients of small-cell lung cancer patients stages IB to IIIB: long-term results of a phase II trial / W. Eberhardt, G. Stamatis, M. Stuschke // *Br J Cancer.* – 1999. – Vol. 81 (7). – P. 1206–1212.
210. Eby, M.E. The Landmark Series: Multimodality Therapy for Stage 3A Non-small Cell Lung Cancer / M.E. Eby, C.W. Seder // *Ann Surg Oncol.* – 2020. – Vol. 27(8). – P. 3030–3036.
211. Falcoz, P.E. Video-assisted thoracoscopic surgery versus open lobectomy for primary non-small-cell lung cancer: a propensity-matched analysis of outcome from the European Society of Thoracic Surgeon database / P.E. Falcoz, M. Puyraveau, P.A. Thomas [et al.]. // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2016. – Vol. 49 (2). – P. 602–609.

212. Filosso, P.L. Anatomical resections are superior to wedge resections for overall survival in patients with Stage 1 typical carcinoids / P.L. Filosso, F. Guerrera, N.R. Falco [et al.]. // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2019. – Vol. 55(2). – P. 273–279.
213. Filosso, P. Adenosquamous lung carcinomas: a histologic subtype with poor prognosis / P. Filosso, E. Ruffini, S. Asioli [et al.]. // *Lung cancer.* – 2011. – Vol. 74(1). – P. 25–29.
214. Fischer, B. Preoperative staging of lung cancer with combined PET-CT / B. Fischer, U. Lassen, J. Mortensen [et al.]. // *N Engl J Med.* – 2009. – Vol. 361(1). – P. 32–39.
215. Fournel, L. Surgical management of pulmonary large cell neuroendocrine carcinomas: a 10-year experience / L. Fournel, P.E. Falcoz, M. Alifano [et al.]. // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2013. – Vol. 43(1). – P. 111–114.
216. Freixinet, G.J. Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma / G.J. Freixinet, P.G. Garcia, F.R. de Castro [et al.]. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2000. – Vol. 70. – P. 1641–1643.
217. Gaer, J.A. Intraoperative assessment of nodal staging at thoracotomy for carcinoma of the bronchus / J.A. Gaer, P. Goldstraw // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 1990. – Vol. 4(4). – P. 207–210.
218. Gajra, A. Effect of number of lymph nodes sampled on outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer / A. Gajra, N. Newman, G.P. Gamble [et al.]. // *J Clin Oncol.* – 2003. – Vol. 21. – P. 1029–1034.
219. Gamondès, J. Mechanical and manual sutures of bronchial stumps in right pneumonectomies. Comparative study of 64 cases / J. Gamondès, C. Devolve, C. Girard [et al.]. // *Annales de chirurgie.* – 1983. - Vol. 37(2). – P. 130–132.
220. Garcia-Velloso, M.J. Assessment of indeterminate pulmonary nodules detected in lung cancer screening: Diagnostic accuracy of FDG PET/CT / M.J. Garcia-Velloso, G. Bastarrika, J.P. de-Torres [et al.]. // *Lung Cancer.* – 2016. – Vol. 97. – P.81–86.
221. Ginsberg, R.J. Randomized trial of lobectomy versus limited resection for T1 N0 non-small cell lung cancer. Lung Cancer Study Group / R.J. Ginsberg, L.V. Rubinstein // *Ann. Thorac. Surg.* – 1995. – Vol. 60(3). – P. 615–623.

222. GLOBOCAN 2012: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2012 [Electronic resource] / International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. – 2012. – URL: <http://globocan.iarc.fr/>
223. GLOBOCAN 2018: estimated cancer incidence, mortality and prevalence worldwide in 2018 [Electronic resource] / International Agency for Research on Cancer, World Health Organization. – 2018. – URL: <http://globocan.iarc.fr/>
224. Goldstraw, P. Report on the international workshop on intrathoracic staging. London, October 1996 / P. Goldstraw // *Lung Cancer*. – 1997. – Vol. 18. – P. 107–111.
225. Goldstraw, P. The practice of cardiothoracic surgeons in the perioperative staging of non-small cell lung cancer / P. Goldstraw // *Thorax*. – 1992. – Vol. 47. – P. 1–2.
226. Goldstraw, P. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer / P. Goldstraw, K. Chansky, J. Crowley [et al.]. // *J Thome Oncol*. – 2016. – Vol. 11(1). – P. 39–51.
227. Goldstraw, P. Surgical management of non-small-cell lung cancer with ipsilateral mediastinal node metastasis (N2 disease) / P. Goldstraw, G.C. Mannam, D.K. Kaplan, P. Michail P. / *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 1994. – Vol. 107(1). – P. 19–28.
228. Gomez-Caro, A. False-negative rate after positron emission tomography/computer tomography scan for mediastinal staging in cI stage non-small-cell lung cancer / A. Gomez-Caro, M. Boada, M. Cabanas [et al.]. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg*. – 2012. – Vol. 42 (1). – P. 93–100.
229. Gooseman, M.R. Morbidity and mortality of lung resection candidates defined by the American College of Chest Physicians as ‘moderate risk’: an analysis from the European Society of Thoracic Surgeons database / M.R. Gooseman, P.E. Falcoz, H. Decaluwe [et al.]. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2021 – Vol. 60(1). – P. 91–97. doi: 10.1093/ejcts/ezab028

230. Goya, T. Prognosis of 6644 resected non-small cell lung cancers in Japan: A Japanese lung cancer registry study / T. Goya, H. Asamura, H. Yoshimura [et al.]. // *Lung. Cancer.* – 2005. – Vol. 50 (2). – P. 227–234.
231. Graham, A.N.J. Systematic nodal dissection in the intrathoracic staging of patients with non-small cell lung cancer / A.N.J. Graham, K.J.M. Chan, U. Pastorino, P. Goldstraw // *Journal Thorac Cardiovasc Surg.* – 1999. – Vol. 117. – P. 246–251.
232. Grosu, H.B. Survival disparities following surgery among patients with different histological types of non-small cell lung cancer / H.B. Grosu, A. Manzanera, S. Shivakumar [et al.]. // *Lung Cancer.* – 2020. – Vol. 140. – P. 55–58. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.12.007
233. Gryszko, G.M. The impact of left lower paratracheal (4L) lymph node dissection on survival in patients with surgically treated left-sided NSCLC / G.M. Gryszko, M.M. Cackowski, M. Zbytniewski [et al.]. // *E European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* – 2021. – ezab294, doi: 10.1093/ejcts/ezab294
234. Gu, C. Short-term and mid-term survival in bronchial sleeve resection by robotic system versus thoracotomy for centrally located lung cancer / C. Gu, X. Pan, Y. Chen, [et al.]. // *Eur J Cardiothorac Surg.* - 2018. – Vol.53. – №3. – P.648–655. doi: 10.1093/ejcts/ezx355
235. Handa, Y. Clinical Prognosis of Superior Versus Basal Segment Stage I Non-Small Cell Lung Cancer / Y. Handa, Y. Tsutani, N. Tsubokawa [et al.]. // *Ann Thorac Surg.* – 2017. – Vol.104. – №4. – P. 1896–1901.
236. Hann, C.L. Management of Small-Cell Lung Cancer: Incremental Changes but Hope for the Future / C.L. Hann, C.V. Rudin // *Oncology (Williston Park).* – 2008. – Vol. 22 (13). – P. 1486–1492.
237. Hariri, L.P. Toward the guidance of transbronchial biopsy: identifying pulmonary nodules with optical coherence tomography/ L.P. Hariri, M. Mino-Kenudson, M.B. Applegate [et al.]. / *Chest.* – 2013. – Vol. 144(4). – P. 1261–1268. doi: 10.1378/chest.13-0534
238. Helminen O., Söderström J., Andersen H., Sihvo E. How often segmentectomy is feasible in lung cancer surgery: a population-based evaluation / O. Helminen, J.

- Söderström, H. Andersen, E. Sihvo // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2021. – ezab330. doi: 10.1093/ejcts/ezab330
239. Hennon M. Role of Segmenectomy in Treatment of Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer / M. Hennon, R.J. Landreneau / *Annals of Surgical Oncology*. – 2018. – Vol. 25(1). – P. 59–63. doi: 10.1245/s10434-017-5787-5
240. Hishida, T. Extended bronchoplasty for locally advanced left lower lobe lung cancer: surgical technique and outcomes / T. Hishida, K. Aokage, J. Yoshida [et al.]. // *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. – 2018. – Vol.27. – P. 602–605.
241. Hollings, N. Diagnostic imaging of lung cancer / N. Hollings, P. Shaw // *Eur Respir J*. – 2002. – Vol. 19(4). – P. 722–742.
242. Hommel, G. A stagewise rejective multiple test procedure based on a modified Bonferroni test / G. Hommel // *Biometrika*. – 1988. – Vol. 75(2). – P. 383–386. doi: 10.1093/biomet/75.2.383
243. Hubaut, J.J. Closure of the bronchial stump by manual suture and incidence of bronchopleural fistula in a series of 209 pneumonectomies for lung cancer / J.J. Hubaut, O. Baron, O. Al Habash [et al.]. // *Eur J Cardiothorac Surg*. – 1999 – Vol. 16(4). – P. 418–423. doi:10.1016/s1010-7940(99)00290-0
244. Hubbard, M.O. Five-year survival does not equal cure in non-small lung cancer: A Surveillance, Epidemiology, and End Results-based analysis of variables affecting 10- to 18-year survival / M.O. Hubbard, P. Fu, S. Margevicius [et al.]. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*. – 2012. – Vol. 143(6). – P. 1307–1313.
245. IASLC Thoracic Oncology, Second edition/ executive editor, H.I. Pass., D. Ball, G. Scagliotti. – Elsevier, 2017. – 704 p.
246. Icard, P. Does Bilobectomy Offer Satisfactory Long-Term Survival Outcome for Non-Small Cell Lung Cancer? / P. Icard, M. Heyndrickx, F. Galateau-Salle [et al.]. // *Ann. Thorac. Surg*. – 2013. – Vol. 95(5). – P. 1726–1733. doi: 10.1016/ij.athoracsur.2013.01.071
247. Igai, H. Prognostic factors in patients after lobectomy for p-T1N0M0 adenocarcinoma / H. Igai, N. Matsuura, S. Tarumi [et al.]. // *Eur J Cardiothorac Surg*. – 2012. – Vol. 41(3). – P. 603–606.

248. Isaka, M. A clinicopathological study of peripheral, small-sized high-grade neuroendocrine tumours of the lung: differences between small-cell lung carcinoma and large-cell neuroendocrine carcinoma / M. Isaka, K. Nakagawa, Y. Ohde [et al.]. // *European Journal Cardio-Thoracic Surgery*. – 2012. – Vol. 41 (4). – P. 841–846.
249. Ishida, T. Adenosquamous carcinoma of the lung. Clinicopathologic and immunohistochemical features / T. Ishida, S. Kaneko, H. Yokoyama [et al.]. // *American journal of clinical pathology*. – 1992. – Vol. 97(5). – P. 678–685.
250. Ishiguro, F. Effect of selective lymph node dissection based on patterns of lobe-specific lymph node metastases on patient outcome in patients with resectable non-small cell lung cancer: A large-scale retrospective cohort study applying a propensity score / F. Ishiguro, K. Matsuo, T. Fukui [et al.]. // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 2010. – Vol. 139 (4). – P. 1001–1006.
251. Izar, B. The impact of EGFR mutation status on outcomes in patients with resected stage I non-small lung cancers / B. Izar, L. Sequist, A. Muzikansky [et al.]. // *Ann Thorac Surg*. – 2013. – Vol. 96(3). – P. 962–968.
252. Javadpour, H. Bronchopleural fistula after pneumonectomy / H. Javadpour, P. Sidhu, D.A. Luke // *Irish journal of medical science*. – 2003. – Vol. 172(1). – P. 13–15. doi:10.1007/BF02914778
253. Jensik, R.J. Segmental resection for lung cancer: a fifteen year experience / R.J. Jensik, L.P. Faber, F.J. Milloy et al. // *J. Thorac Cardiovasc Surg*. – 1973. – Vol. 63. – P. 433–438.
254. Jones, G.D. Prognostic factors following complete resection of non-superior sulcus lung cancer invading the chest wall / G.D. Jones, R. Caso, J.S. No [et al.]. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2020. – Vol. 58(1). – P. 78–85.
255. Jones, C.D. Does surgery improve prognosis in patients with small-cell lung carcinoma? / C.D. Jones, I.G. Cummings, A.R. Shipolini [et al.]. // *Interact CardioVasc Thorac Surg*. – 2013. – Vol. 16(3). – P. 375–380.
256. Joseph, M. Rapid on-site pathologic evaluation does not increase the efficacy of endobronchial ultrasonographic biopsy for mediastinal staging / M. Joseph, T. Jones,

- Y. Lutterbie [et al.]. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2013 – Vol. 96(2). – P. 403–410. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.04.003
257. Ju, M.H. Surgical outcomes in small cell lung cancer / M.H. Ju, H.R. Kim, J.B. Kim [et al.]. // *Korean J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2012. – Vol. 45(1). – P. 40–44.
258. Kaira, K. Biological correlation of ¹⁸F-FDG uptake on PET in pulmonary neuroendocrine tumors / K. Kaira, H. Murakami, M. Endo [et al.]. // *Anticancer Res.* – 2013. – Vol. 33(10). – P. 4219–4228.
259. Kalemkerian, G.P. Small Cell Lung Cancer / G.P. Kalemkerian, W. Akerley, P. Bogner [et al.]. // *J Natl Compr Canc Netw.* – 2011. – Vol. 9(1). – P. 1086–1113.
260. Kang, H.R. Role of Low-Dose Computerized Tomography in Lung Cancer Screening among Never-Smokers / H.R. Kang, J.Y. Cho, S.H. Lee [et al.]. // *Journal of Thoracic Oncology.* – 2019. – Vol. 14(3). – P. 436–444.
261. Kaplan, E.L. Nonparametric Estimation from Incomplete Observations / E.L. Kaplan, P. Meier // *Journal of the American Statistical Association.* – 1958. – Vol. 53. – P. 457–481.
262. Kaseda, S. Lobectomy with extended lymph node dissection by video-assisted thoracic surgery for lung cancer / S. Kaseda, N. Hangai, S. Yamamoto [et al.]. // *Surg. Endosc.* – 1997. – Vol. 11 (7). – P. 703–706.
263. Keller, S.M. Mediastinal lymph node dissection improves survival in patients with stage II and IIIa non-small cell lung cancer / S.M. Keller, S. Adak, H. Wagner [et al.]. // *Ann Thorac Surg.* – 2000. – Vol. 70. – P. 358–366.
264. Kilic, A. Anatomic Segmentectomy for Stage I Non-Small Cell Lung Cancer in the Elderly / A. Kilic, M.J. Schuchert, B.L. Pettiford [et al.]. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2009. – Vol. 87. – P. 1662–1668.
265. Kim, S.H. Pleural recurrence and long-term survival after thoracotomy and thoracoscopic lobectomy / S.H. Kim, H.K. Kim, Y.S. Choi [et al.]. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2013. – Vol. 96(5). – P. 1769–1775.
266. Kirmani, B.H. Stage migration: results of lymph node dissection in the era of modern imaging and invasive staging for lung cancer / B.H. Kirmani, R.C. Rintoul, T. Win

- [et al.]. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2013. – Vol. 43(1). – P. 104–110.
267. Kovalchik, S.A. Targeting of low-dose CT screening according to the risk of lung-cancer death / S.A. Kovalchik, M. Tammemagi, C.D. Berg [et al.]. // *N. Engl. J. Med.* – 2013. Vol. 369(3). – P. 245–254. doi: 10.1056/NEJMoa1301851
268. Kreyberg, L. Histological Typing of Lung Tumours. International Histological Classification of Tumors, №1 / L. Kreyberg, A.A. Liebow, E.A. Uehlinger. – Geneva: World Health Organization, 1967. – 48 p.
269. Lahon, B. Subclavian artery resection and reconstruction for thoracic inlet cancer: 25 years of experience / B. Lahon, O. Mercier, E. Fadel [et al.]. // *Ann Thorac Surg.* – 2013. – Vol. 96(3). – P. 983–988.
270. Lardinois, D. Staging of non-small cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography / D. Lardinois, W. Weder, T.F. Hany [et al.]. // *New Engl. U. Med.* – 2003. – Vol. 348. – P. 2500–2507.
271. Law, T.D. Lethality of cardiovascular events highlights the variable impact of complication type between thoracoscopic and open pulmonary lobectomies / T.D. Law, D.J. Boffa, F.C. Detterbeck [et al.]. // *Ann Thorac Surg.* – 2014. – Vol. 97(3). – P. 993–999.
272. Lee, Y. Adenosquamous Carcinoma of the Lung: CT, FDG PET, and Clinicopathologic Findings / Y. Lee, J. Chung, S.E. Kim [et al.]. // *Clinical Nuclear Medicine*. – 2014. – Vol. 39. – P. 107–112.
273. Lee, H.S. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal staging of non-small cell lung cancer: how many aspirations per target lymph node station? / H.S. Lee, G.K. Lee, H.S. Lee [et al.]. // *Chest*. – 2008. – Vol. 134(2). – P. 368–374.
274. Lei, Y. Clinical characteristics and prognostic factors of surgically resected combined small cell lung cancer: a retrospective study / Y. Lei, H. Feng, H. Qiang [et al.]. // *Lung Cancer* – 2020. – Vol. 146. – P. 244-251. doi: 10.1016/j.lungcan.2020.06.021

275. Leleu, O. Lung Cancer Screening by Low-Dose CT Scan: Baseline Results of a French Prospective Study / O. Leleu, D. Basille, M. Auquier [et al.]. // *Clinical Lung Cancer*. – 2020. – Vol. 21(2). – P. 145–152. doi: 10.1016/j.clcc.2019.10.014
276. Leuzzi, G. Prognostic impact of node-spreading pattern in surgically-treated small-cell lung cancer: a multicentre analysis / G. Leuzzi, G. Alessandrini, I. Sperduti [et al.]. // *Interact CardioVasc Thorac Surg*. – 2015. – Vol. 21(suppl 1). – P. S2–S3. doi:10.1093/icvts/ivv204.06
277. Lewiński, T. Small cell lung cancer I–III A: cytoreductive chemotherapy followed by resection with continuation of chemotherapy / T. Lewiński, M. Zulawski, C. Turski, A. Pietraszek // *European Journal Cardio-Thoracic Surgery*. – 2001. – Vol. 20(1). – P. 391–398.
278. Liang, R.B. Incidence and Distribution of Lobe-Specific Mediastinal Lymph Node Metastasis in Non-small Cell Lung Cancer: Data from 4511 Resected Cases / R.B. Liang, J. Yang, T.S. Zeng [et al.]. // *Ann Surg Oncol*. – 2018. – Vol. 25(11). – P. 3300–3307. doi: 10.1245/s10434-018-6394-9
279. Lohinai, Z. Neutrophil–lymphocyte ratio is prognostic in early stage resected small-cell lung cancer / Z. Lohinai, L. Bonanno, A. Aksarin [et al.]. // *PeerJ*. – 2019. – Vol. 7:e7232. doi: 10.7717/peerj.7232
280. Lutz, J.A. Oncological results of full thoracoscopic major pulmonary resections for clinical Stage I non-small-cell lung cancer / J.A. Lutz, A. Seguin-Givelet, M. Grigoriou [et al.]. // *Eur J Cardiothorac Surg*. – 2019. – Vol. 55(2). – P. 263–270. doi: 10.1093/ejcts/ezy245
281. Maeda, H. Adenosquamous carcinoma of the lung: surgical results as compared with squamous cell and adenocarcinoma cases / H. Maeda, A. Matsumura, T. Kawabata [et al.]. // *Eur J Cardiothorac Surg*. – 2012. – Vol. 41(2). – P. 357–361.
282. Malvezzi, M. Lung cancer mortality in European men: Trends and predictions / M. Malvezzi, C. Bossetti, T. Rosso [et al.]. // *Lung Cancer*. – 2013. – Vol. 80(2). – P. 138–145. doi: 10.1016/j.lungcan.2013.01.020
283. Martini, N. The role of surgery in N2 lung cancer / N. Martini, B.J. Flehinger // *Clin North Am*. – 1987. – Vol. 67. – P. 1037–1049.

284. Massard G. The TNM staging system – a critical review/ In.: New advances in thoracic oncology // Ed. Massard G., Porhanov V. – IOS Press. – 2003. – P. 63–68.
285. Massard, G. Sampling or node dissection for intraoperative staging of lung cancer: a multicentric cross-sectional study / G. Massard, X. Ducrocq, E.A. Kochetkova [et al.]. // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2006. – Vol. 30(1). – P. 164–167.
286. Maurizi, G. Reconstruction of the bronchus and pulmonary artery / Maurizi G., D'Andrilli A., Venuta F. [et al.]. // *J Thorac Dis.* – 2016. Vol. 8(Suppl 2). – S.168–180.
287. Maurizi, G. Bronchial and arterial sleeve resection for centrally-located lung cancers / G. Maurizi, A. D'Andrilli, F. Venuta, E.A. Rendina // *J Thorac Dis.* – 2016. – Vol. 8(Suppl 11). – S.872–881. doi: 10.21037/jtd.2016.06.48
288. Medbery, R.L. Nodal upstaging is more common with thoracotomy than with VATS During Lobectomy for Early-Stage Lung Cancer: An Analysis from the National Cancer Data Base / R.L. Medbery, T.W. Gillespie, Y. Liu [et al.]. // *J Thorac Oncol.* – 2016. – Vol. 11(2). – P.222–233.
289. Mezzeti, M. Limited resections versus lobectomy in the treatment of stage I non-small-cell lung cancer / M. Mezzeti, R. Cappelli, M. Mezzetti, R. Miceli // *Lung cancer. Frontiers in Science and Treatment/* Ed. G. Motta – Genoa: Crafica L.P., 1994. – P. 155–163.
290. Miller, R.G. Jr. *Survival Analysis, 2nd Edition.* / R.G. Jr. Miller. – Wiley&Sons, 2011. – 238 p.
291. Milner, J. Home energy efficiency and radon related risk of lung cancer: modelling study / J. Milner, C. Shrubsole, P. Das [et al.]. // *British Medical Journal.* – 2014. – Vol. 348: f7493. doi: 10.1136/bmj.f7493
292. Miyoshi, T. Ground-Glass opacity is a strong prognosticator for pathologic stage IA lung adenocarcinoma / T. Miyoshi, K. Aokage, S. Katsumata [et al.]. // *The Annals of Thoracic Surgery.* – 2019. – Vol. 108 (1). – P. 249–255.
293. Mokhles, S. Systematic lymphadenectomy versus sampling of ipsilateral mediastinal lymph-nodes during lobectomy for non-small-cell lung cancer: a systematic review of randomized trials and a meta-analysis / S. Mokhles, F.

- Macbeth, T. Treasure [et al.]. // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2017. – Vol. 51(6). – P. 1149–1156. doi: 10.1093/ejcts/ezw439
294. Molina, R. Pro-gastrin-releasing peptide (proGRP) in patients with benign and malignant diseases: comparison with CEA, SCC, CYFRA 21-1 and NSE in patients with lung cancer / R. Molina, J.M. Auge, X. Fileiia [et al.]. // *Anticancer Res.* – 2005. – Vol. 25(3A). – P. 1773–1778.
295. Mountain, C.F. Cancer of the lung. Classification and staging of cancer by site / Mountain C.F. American Joint Committee for Cancer Staging and End Results Reporting, 1976.
296. Mun, M. Oncological outcomes after lobe-specific mediastinal lymph node dissection via multiport video-assisted thoracoscopic surgery / M. Mun, M. Nakao, Y. Matsuura [et al.]. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* – 2020. – Vol. 58(S1). – P. i92–i99. doi: 10.1093/ejcts/ezaa166
297. Munden, R.F. Micronodules Detected on Computed Tomography During the National Lung Screening Trial: Prevalence and Relation to Positive Studies and Lung Cancer / R.F. Munden, C. Chiles, P.M. Boiselle [et al.]. // *Journal of Thoracic Oncology.* – 2019. – Vol. 14(9). – P. 1538–1546. doi: 10.1016/j.jtho.2019.05.045
298. Mussi, A. Small cell lung carcinoma (SCLC): the angiogenic phenomenon / A. Mussi, G. Fontanini, P. Faviana [et al.]. // *European Journal Cardio-Thoracic Surgery.* – 2002. – Vol. 21(6). – P. 1105–1110.
299. Nagayasu, T. The evolution of bronchoplasty and broncho-angioplasty as treatments for lung cancer: evaluation of 30 years of data from a single institution / T. Nagayasu, N. Yamasaki, T. Tsuchiya [et al.]. // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2016. – Vol. 49. – P. 300–306.
300. Naidich, D.P. Recommendations for the management of subsolid pulmonary nodules detected at CT: a statement from the Fleischner Society / D.P. Naidich, A.A. Bankier, H. MacMahon [et al.]. // *Radiology.* – 2013. – Vol. 266(1). – P. 304–317.
301. Nakajima, J. Trachea-carinal Resection, Reconstruction and Bronchoplasty / J. Nakajima // *Kyobu Geka.* – 2019. – Vol. 72(10). – P. 816–820.

302. Nakanishi, R. Thoracoscopic Anatomic Pulmonary Resection for Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer / R. Nakanishi, Y. Fujino, T. Yamashita [et al.]. // *Ann Thorac Surg.* – 2014. – Vol. 97 (3). – P. 980–985. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.10.082
303. Naruke, T. The spread of lung cancer and its relevance to surgery / T. Naruke // *Japan. J. Surg.* – 1967. – Vol. 68. – P. 1607.
304. Naruke, T. Surgical treatment for lung cancer with metastasis to mediastinal lymph nodes / T. Naruke, K. Suemasu // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1976. – Vol. 71. – P. 279–285.
305. Naruke, T. Lymph node mapping and curability at various levels of metastases in resected lung cancer / T. Naruke, K. Suemasu, T. Goya, S. Ishikawa // *J. Thorac-Cardiovasc. Surg.* – 1978. – Vol.76. – P. 833–839.
306. Naruke, T. Prognosis and survival after resection for bronchogenic carcinoma based on the 1997 TNM-staging classification: the Japanese experience / T. Naruke, R. Tsuchiya, H. Kondo, H. Asamura // *Ann. Thorac. Surg.* – 2001. – Vol. 71(6). – P. 1757–1758.
307. Naruke, T. Mediastinal Lymph Node Dissection / T. Naruke // *General thoracic surgery.* – 6th ed. / T.W. Shields (ed.). – Baltimore: Williams and Wilkins, 2004. – P. 469–480, 1588–1603.
308. Neutrophil–lymphocyte ratio is prognostic in early stage resected small-cell lung cancer / Z. Lohinai, L. Bonanno, A. Aksarin [et al.]. // *PeerJ.* – 2019. – 7:e7232 <https://doi.org/10.7717/peerj.7232>
309. Nguyen, D. Long-term results of robotic anatomical segmentectomy for early-stage non-small-lung cancer / D. Nguyen, F. Gharagozloo, B. Tempesta [et al.]. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* – 2019. – Vol. 55(3). – P. 427–433. doi: 10.1093/ejcts/ezy332
310. Nojiri, T. Long-Term Impact of Postoperative Complications on Cancer Recurrence Following Lung Cancer Surgery / T. Nojiri, T. Hamasaki, M. Inoue [et al.]. // *Ann Surg Oncol.* – 2017. – Vol. 24(4). – P. 1135–1142. doi: 10.1245/s10434-016-5655-8

311. Okada, M. Bronchoplasty for lung cancer / M. Okada // *Nihon Geka Gakkai Zasshi*. – 2016. – Vol. 117(4). – P. 283–288.
312. Okada, M. Radical sublobar resection for small-sized non-small cell lung cancer: a multicenter study / M. Okada, T. Koike, M. Higashiyama [et al.]. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2006. – Vol. 132. – P. 769–775.
313. Okada, M. Survival related to lymph node involvement in lung cancer after sleeve lobectomy compared with pneumonectomy / M. Okada, H. Yamagishi, S. Stake [et al.]. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2000. – Vol. 119. – P. 814–819.
314. Ollier, M. Chest computed tomography screening for lung cancer in asbestos occupational exposure: a systematic review and meta-analysis / M. Ollier, A. Chamoux, G. Naughton [et al.]. // *Chest.* – 2014. – Vol. 145(6). doi: 10.1378/chest.13-2181
315. Ose, N. Lymph node metastasis diagnosis using positron emission tomography with 2-[¹⁸F] fluoro-2-deoxy-D-glucose as a tracer and computed tomography in surgical cases of non-small cell lung cancer / N. Ose, N. Sawabata, M. Minami [et al.]. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2012. – Vol. 42(1). – P. 89–92.
316. Park, S. Stereotactic ablative radiotherapy versus surgery in older patients with stage I lung cancer / S. Park, H.J. Kim, I.K. Park [et al.]. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* – 2021. – Vol. 60(1). – P. 74–80. doi: 10.1093/ejcts/ezab045
317. Parkin, D.M. Corrigendum to "Cancer burden in the year 2000. The global picture" [*European Journal of Cancer*, Vol. 37(S8) (2001) S4-S66] / D.M. Parkin, F. Bray, S. Devesa // *European Journal of Cancer.* – Vol. 39(6). – P. 848. doi: 10.1016/S0959-8049(02)00739-6
318. Papadopoulos, A. Heavy smoking and lung cancer: Are women at higher risk? Result of the ICARE study / A. Papadopoulos, F. Guida, K. Leffondré [et al.]. // *British journal of cancer.* – 2014. – Vol. 110(5). – P. 1385–1391. doi: 10.1038/bjc.2013.821
319. Paulson, D. Bronchial anastomosis and bronchoplastic procedures in the interest of preservation of lung tissue / D. Paulson, R.R. Shaw // *The Journal of thoracic surgery.* – 1955. – Vol. 29(3). – P. 238–259.

320. Paulson, D. Bronchoplastic procedures for bronchogenic carcinoma / D. Paulson, H. Urschel, J. Mcnamara, R.R. Shaw // *The Journal of thoracic and cardiovascular surgery*. – 1970. – Vol. 59(1). – P. 38–48.
321. Pinsky, P.F. The national screening trial: Results stratified by demographics, smoking history, and lung cancer histology / P.F. Pinsky, T.R. Church, G. Izmirlian, B.S. Kramer // *Cancer*. – 2013. – Vol. 119(22). – P. 3976–3983. doi: 10.1002/cncr.28326
322. Pinsky, P. Long-term cancer risk associated with lung nodules observed on low-dose screening CT scans / P. Pinsky, D.S. Gierada // *Lung Cancer* – 2020. – Vol. 139. – P. 179–184. doi: 10.1016/j.lungcan.2019.11.017
323. Porhanov, V.A. Indications and results of sleeve carinal resection/ V.A. Porhanov, I.S. Poliakov, A.P. Selvaschuk [et al.]. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2002. – Vol. 22. – P. 685–694.
324. Postmus, P.E. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the M Descriptors in the Forthcoming (Seventh Edition of the TNM Classification of Lung Cancer / P.E. Postmus, E. Brambilla, K. Chansky [et al.]. // *Journal of Thoracic Oncology*. – 2007 – Vol. 2(8). – P. 686–693.
325. Rami-Porta, R. Surgical exploration of the mediastinum by mediastinoscopy, parasternal mediastinotomy and remediastinoscopy: indications, technique and complications / R. Rami-Porta // *Ann. Ital. Chir.* – 1999. – Vol. 70. – P. 867–872.
326. Rami-Porta, R. Complete resection in lung cancer surgery: proposed definition / R. Rami-Porta, C. Wittekind, P. Goldstraw // *Lung Cancer*. – 2005. – Vol. 49(1). – P. 25–33.
327. Ramos, R. Mediastinal lymph node dissection in early-stage non-small cell lung cancer: totally thoracoscopic vs thoracotomy / R. Ramos, P. Girard, C. Masuet [et al.]. // *Eur J Cardiothorac Surg*. – 2012. – Vol. 41(6). – P. 1342–1348.
328. Raptakis, T. Endoscopic and endobronchial ultrasound-guided needle aspiration in the mediastinal staging of non-small cell lung cancer / T. Raptakis, P. Boura, S. Tsimpoukis [et al.]. // *Anticancer Res.* – 2013. – Vol. 33(6). – P. 2369–2376.

329. Rea, F. A quarter of a century experience with sleeve lobectomy for non-small cell lung cancer / F. Rea, G. Marulli, M. Schiavon [et al.]. // *European Journal of Cardio-thoracic Surgery*. – 2008. – Vol. 34. – P. 488–492.
330. Reichert, M. A standardized technique of systematic mediastinal lymph node dissection by video-assisted thoracoscopic surgery (VATS) leads to a high rate of nodal upstaging in early-stage non-small cell lung cancer / M. Reichert, D. Steiner, S. Kerber [et al.]. // *Surg Endosc*. – 2016. – Vol. 30(3). – P. 1119–1125. doi: 10.1007/s00464-015-4312-9
331. Rienhoff, W. Pneumonectomy. A preliminary report on the operating technique in two successful cases / W. Rienhoff // *Bull. John Hopkins Hosp*. – 1933. – Vol. 55. – P. 390–393.
332. Ridge, C.A. Comparison of multiplanar reformatted CT lung tumor measurements to axial tumor measurement alone: impact on maximal tumor dimension and T stage / C.A. Ridge, J. Huang, S. Cardoza [et al.]. // *AJR Am. J. Roentgenol*. – 2013. – Vol. 201(5). – P. 959–963. doi: 10.2214/AJR.12.10033
333. Riquet, M. Evolving characteristics of lung cancer: a surgical appraisal / M. Riquet, P. Berna, E. Fabre [et al.]. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2012. – Vol. 41(5). – P. 1019–1024.
334. Riquet, M. Is the lymphatic drainage of lung cancer lobe-specific? A surgical appraisal / M. Riquet, C. Rivera, C. Pricopi [et al.]. // *Eur J of Cardiothorac Surg*. – 2015. – Vol. 47(3). – P. 543–549.
335. Rivera, C. Is the Rate of Pneumonectomy Higher in Right Middle Lobe Lung Cancer Than in Other Right-Sided Locations? / C. Rivera, P. Mordant, C. Pricopi [et al.]. // *Ann Thorac Surg*. – 2014. – Vol. 97 (2). – P. 402–407. doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.10.048
336. Román, A.R. Outcomes of surgical resection after neoadjuvant chemoimmunotherapy in locally advanced stage IIIA non-small-cell lung cancer / A.R. Román, J.L. Campo-Cañaverl de la Cruz, I. Macía [et al.]. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2021. – Vol. 60(1). – P. 81–88. doi: 10.1093/ejcts/ezab007

337. Rudin, C.M. Treatment of Small-Cell Lung Cancer: American Society of Clinical Oncology Endorsement of the American College of Chest Physicians Guideline / C.M. Rudin, N. Ismaila, C.L. Hann [et al.]. // *J Clin Oncol.* – 2015. – Vol. 33(34). – P. 4106–4111.
338. Rusch, V.W. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer / V.W. Rusch, Y. Asamura, H. Watanabe [et al.]. // *J Thorac Oncol.* – 2009. – Vol. 4(5). – P. 568–577. doi: 10.1097/JTO.0b013e3181a0d82e
339. Sadate, A. Systematic review and meta-analysis on the impact of lung cancer screening by low-dose computed tomography / A. Sadate, B.V. Occean, J-P. Beregi [et al.]. // *European Journal of Cancer.* – 2020. – Vol. 134. – P. 107–114. doi: 10.1016/j.ejca.2020.04.035
340. Sarsam, O.M. Robot-assisted bronchoplasty using continuous barbed sutures / O.M. Sarsam, J. Dunning, B. Pochulu, J.M. Baste // *J Vis Surg.* – 2018. – Vol. 4(1). – P. 3. doi: 10.21037/jovs.2017.12.14.
341. Sawabata, N. Japanese lung cancer registry of 11,663 surgical cases in 2004: demographic and prognosis changes over decade / N. Sawabata, E. Miyaoka, H. Asamura [et al.]. // *J Thorac Oncol.* – 2011. – Vol. 6(7). – P. 1229–1235.
342. Schottenfeld, D. *Cancer Epidemiology and Prevention* / D. Schottenfeld, J.F. Fraumeni. – Oxford: University Press, 2006. – 1416 p.
343. Schreiber, D. Survival outcomes with the use of surgery in limited-stage small cell lung cancer / D. Schreiber, J. Rineer, J. Weedon [et al.]. // *Cancer.* – 2010. – Vol. 116(5). – P. 1350–1357.
344. Schuchert, M.J. Anatomic Segmentectomy in the Treatment of Stage 1 non-small cell lung cancer / M.J. Schuchert, B.L. Pettiford, S. Keeley [et al.]. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2007 – Vol. 84. – P. 926–932.
345. Sekhniadze, D. Uniportal video-assisted thoracoscopic carinal resections: technical aspects and outcomes / D. Sekhniadze, D. Gonzalez-Rivas, P. Kononets [et al.]. //

- European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2020. – Vol. 58(S 1) – P. i58–i64.
doi: 10.1093/ejcts/ezaa120
346. Shin, A. Lung Cancer Epidemiology in Korea / A. Shin, C-M. Oh, B.W. Kim [et al.]. // Cancer Res Treat. – 2017. – Vol. 49(3). – P. 616–626.
doi: 10.4143/crt.2016.178
347. Shingyoji, M. Endobronchial Ultrasonography for Positron Emission Tomography and Computed Tomography-Negative Lymph Node Staging in Non-Small Cell Lung Cancer / M. Shingyoji, T. Nakajima, M. Yoshino [et al.]. // Ann Thorac Surg. – 2014. – Vol. 98(5). – P. 1762–1767. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.05.078
348. Shiono, S. Spread Through Air Spaces is a Prognostic Factor in Sublobar Resection of Non-Small Cell Lung Cancer / S. Shiono, M. Endo, K. Suzuki [et al.]. // Ann Thorac Surg. – 2018. – Vol. 106(2). – P. 354–360.
349. Sihoe, A.D.L. Uniportal Lung Cancer Surgery: State of the Evidence / A.D.L. Sihoe / The Annals of Thoracic Surgery. – 2019. – Vol. 107(3). – P. 962–972.
350. Silvestri, G.A. Methods for Staging Non-small Cell Lung Cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines / G.A. Silvestri, A.V. Gonzalez, M.A. Jantz [et al.]. // Chest. – 2013. – Vol. 143(S5). – P. e211S–e250S. doi: 10.1378/chest.12-2355
351. Sonobe, M. Analysis of risk factors in bronchopleural fistula after pulmonary resection for primary lung cancer / M. Sonobe, M. Nakagawa, M. Ichinose [et al.]. // European Journal Cardio-Thoracic Surgery. – 2000. – Vol. 18(5). – P. 519–523.
352. Soultanis, K.M. Technique and outcomes of 79 consecutive uniportal video-assisted sleeve lobectomies / K.M. Soultanis, M.C. Chao, J. Chen [et al.]. // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2019. – Vol. 56(5). – P. 876–882. doi: 10.1093/ejcts/ezz162
353. Spaggiari, L. Survival after extended resection for mediastinal advanced lung cancer: lessons learned on 167 consecutive cases / L. Spaggiari, A. Tessitore, M. Casiraghi [et al.]. // Ann. Thorac. Surg. – 2013. – Vol. 95(5). – P.1717–1725.

354. Sridhar, K. Present and past smoking history and other predisposing factors in 100 lung cancer patients / K. Sridhar, W. Raub // *Chest*. – 1992. – Vol. 101(1). – P. 19–25.
355. Stamatis, G. Significantly favourable outcome for patients with non-small-cell lung cancer stage IIIA/IIIB and single-station persistent N2 (skip or additionally N1) disease after multimodality treatment / G. Stamatis S. Müller, G. Weinreich [et al.]. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2021. – ezab372. doi: 10.1093/ejcts/ezab372
356. Stiles, B.M. Point: Clinical stage IA non–small cell lung cancer determined by computed tomography and positron emission tomography is frequently not pathologic IA non–small cell lung cancer: The problem of understaging / B.M. Stiles, E.L. Servais, P.C. Lee [et al.]. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2009. – Vol. 137. – P. 13–19.
357. Stiles, B.M. Sublobar resection for node-negative lung cancer 2-5 cm in size / B.M. Stiles, J. Mao, S. Harrison [et al.]. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2019. – Vol. 56 (2). – P. 858–866.
358. Stokes, S.M. Impact of Multimodality Treatment Sequence on Survival in Stage IIB Non-Small Cell Lung Cancer / S.M. Stokes, N.N. Massarweh, J.R. Stringham [et al.]. // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2020. – S0003-4975(20). doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.12.008.
359. Strand, T.E. National trends in lung cancer surgery / T.E. Strand, K. Bartnes, H. Rostad // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2012. – Vol. 42 (2). – P. 355–358.
360. Subramanian, M. Long-Term Results for Clinical Stage IA Lung Cancer-Comparing Lobectomy and Sublobar Resection / M. Subramanian, T. McMurry, B.F. Meyers [et al.]. // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2018. – Vol. 106(2). – P. 375–381. doi: 10.1016/j.athoracsur.2018.02.049
361. Sung, H. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries / H. Sung, J. Ferlay, R. L.

- Siegel [et al.]. // *CA Cancer J Clin.* – 2021. – Vol. 71(3). – P. 209–249. doi: 10.3322/caac.21660
362. *Survival of Cancer Patients in Europe: The EURO CARE-2 Study.* – Lyon: IARC Scientific Publication, 1999 – № 151. – 572 p.
363. Sweet, R.H. Closure of the bronchial stump following lobectomy or pneumonectomy / R.H. Sweet // *Surgery.* – 1945. – Vol. – 18. – P. 82–84.
364. Taylor, M. External validation of six existing multivariable clinical prediction models for short-term mortality in patients undergoing lung resection / M. Taylor, B. Szafron, G.P. Martin [et al.]. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* – 2021. – Vol. 59(5). – P. 1030–1036. doi: 10.1093/ejcts/ezaa422
365. Takada, M. Measurement of cytokeratin 19 fragments as a marker of lung cancer by CYFRA 21-1 enzyme immunoassay / M. Takada, N. Masuda, E. Matsuura [et al.]. // *Br. J. Cancer.* – 1995. – Vol. 71 (1). – P. 160–165.
366. Tang, A. Robotic Approach Offers Similar Nodal Upstaging to Open Lobectomy for Clinical Stage I Non-small Cell Lung Cancer / A. Tang, S. Raja, C. Bribriesco [et al.]. // *The Annals of Thoracic Surgery.* – 2020. – Vol. 110(2). – P. 424 – 433. doi: 10.1016/j.athoracsur.2020.02.059
367. Tanner, N.T. Screening Adherence in the Veterans Administration Lung Cancer Screening Demonstration Project / N.T. Tanner, P.B. Brasher, B. Wojciechowski [et al.]. // *Chest.* – 2020. – Vol. 158(4). – P. 1742–1752.
368. Tantraworasin, A. Underperformance of Mediastinal Lymph Node Evaluation in Resectable Non-Small Cell Lung Cancer / A. Tantraworasin, E. Taioli, B. Liu [et al.]. // *The Annals of Thoracic Surgery.* – 2018. – Vol. 105(3). – P. 943–949.
369. Thomas, P.A. Development of radiomics models to predict lymph node metastasis and de-escalated non-small-cell lung cancer surgery: a word of caution / P.A. Thomas // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* – 2021. – Vol. 60(1). – P. 72–73. doi: 10.1093/ejcts/ezab021
370. Tong, B.C. Validation of a thoracoscopic lobectomy simulator / B.C. Tong, M.R. Gustafson, S.S. Balderson [et al.]. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2012. – Vol. 42(2). – P. 364–369.

371. Travis, W.D. Pathology of lung cancer / W.D. Travis // Clin Chest Med. – 2002. – Vol. 23(1). – P. 65–81.
372. Travis, W.D. WHO classification of Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart Travis / W.D. Travis, E. Brambilla, A.P. Burke [et al.]. – Fourth ed. Lyon, France: IARC Press, 2015. – 412 p.
373. Travis, W.D. Pathology and Genetics. Tumours of the Lung, Pleura, Thymus and Heart / W.D. Travis, E. Brambilla, H.K. Muller-Hermelink [et al.]. – Lyon, France: IARC Press, 2004. – 344 p.
374. Travis, W.D. The 2015 World Health Organization Classification of Lung Tumors. Impact of genetic, clinical and radiologic advances since the 2004 classification / W.D. Travis, E. Brambilla, A.G. Nicholson [et al.]. // J Thorac Oncol. – 2015. – Vol. 10(9). – P. 1243–1260.
375. Travis, W.D. Histological Typing of Lung and Pleural Tumors / W.D. Travis, T.V. Colby, B. Corrin [et al.]. – 3rd ed. Berlin: Springer-Verlag, World Health Organization International Histological Classification of Tumors, 1999. – 156 p.
376. Travis, W.D. The IASLC Lung Cancer Project: proposals for the inclusion of broncho-pulmonarycarcinoid tumors I the forthcoming (seventh) edition of the TNM classification for lung cancer / W.D. Travis, D.J. Giroux, K. Chansky [et al.]. // J Thorac Oncol. – 2008. – Vol 3(11). – P. 1213–1223.
377. Tsubokawa, N. Negative prognostic influence of micropapillary pattern in stage IA lung adenocarcinoma / N. Tsubokawa, T. Mimae, S. Sasada [et al.]. // Eur J Cardiothorac Surg. – 2016. – Vol. 4(19). – P. 293–299.
378. Tsutani, Y. Prediction of lymph node status in clinical stage I A squamous cell carcinoma of the lung / Y. Tsutani, S. Murakami, Y. Miyata [et al.]. // Eur J Cardiothorac Surg. – 2015. – Vol. 47(6). – P. 1022–1026.
379. Ueda, K. Assessment of volume reduction effect after lung lobectomy for cancer / K. Ueda, J. Murakami, F. Sano [et al.]. // The Journal of surgical research. – 2015. – Vol. 197(1). P. 176 – 182. doi: 10.1016/j.jss.2015.03.064
380. Uehara, H. Prognostic role of positron emission tomography and high-resolution computed tomography in clinical stage IA lung adenocarcinoma / H. Uehara, Y.

- Tsutani, S. Okumura [et al.]. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2013. – Vol. 96(6). – P. 1958–1965.
381. Umeda, Y. Our tips for bronchoplasty using suture holder and tourniquet / Y. Umeda, T. Marui, S. Murakawa, S. Matsumoto // *General Thoracic and Cardiovascular Surgery.* – 2019. – Vol. 67. – P. 370–371.
382. Van der Aalst, C.M. Generalisability of the results of the Dutch-Belgian randomised controlled lung cancer CT screening trial (NELSON): does self-selection play a role? / C.V. van der Aalst, C.A. van Iersel, R.J. van Klaveren [et al.]. // *Lung Cancer.* – 2012. – Vol. 77(1). – P. 51–57.
383. Van Iersel, C.A. Risk-based selection from the general population in a screening trial: selection criteria, recruitment and power for the Dutch-Belgian randomised lung cancer multi-slice CT screening trial (NELSON) / C.A. van Iersel, H.J. de Koning, G. Draisma [et al.]. // *Int J Cancer.* – 2007. – Vol. 120(4). – P. 868–874.
384. Van Schil, P.E. Action point: intraoperative lymph node staging / P.E. van Schil // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* – 2012. – Vol. 41(4). – P. 839–840.
385. Verhagen, A.F. Completeness of lung surgery: is mediastinal dissection common practice? / A.F. Verhagen, M.C.J. Schoenmakers, W. Barendregt [et al.]. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* – 2012. – Vol. 41(4). – P. 834–838.
386. Walter, J.E. // Occurrence and lung cancer probability of new solid nodules at incidence screening with low-dose CT: analysis of data from the randomised, controlled NELSON trial / J.E. Walter, M.A. Heuvelmans, P.A. de Jong [et al.]. // *Lancet Oncol.* – 2016. – Vol. 17(7). – P. 907–916.
387. Wang, B.Y. Single-incision thoracoscopic lobectomy and segmentectomy with radical lymph node dissection / B.Y. Wang, C.C. Tu, C.Y. Liu [et al.]. // *Ann. Thorac. Surg.* 2013. – Vol. 96(3). – P. 977–982.
388. Wang, J. Clinicopathological characteristics and survival outcomes in adenocarcinoma of the lung: a population-based study from the SEER database / J. Wang, B. Lian, L. Ye [et al.]. // *Oncotarget.* – 2018. – Vol. 9(8). – P. 8133–8146.

389. Waseda, R. Extended sleeve lobectomy: its place in surgical therapy for centrally located non-small cell lung cancer and a review of technical aspects / R. Waseda, A. Iwasaki // *J Thorac Dis.* – 2018. – Vol. 10 (S.26). P. S3103–S3108. doi: 10.21037/jtd.2018.07.40
390. Watanabe, S.I. Lymph Node Dissection for Lung Cancer: Significance, Strategy, and Technique / S.I. Watanabe, H. Asamura // *Journal of Thoracic Oncology.* – 2009. – Vol.4(5). – P. 652–657.
391. Watanabe, S.I. Inter-Observer Variability in Systematic Nodal Dissection: Comparison of European and Japanese Nodal Designation / S.I. Watanabe, G. Ladas, P. Goldstraw // *Ann Thorac Surg.* – 2002. – Vol. 73(1). – P. 245–248.
392. Wernecke, K. Sonographic features of pleural disease / K. Wernecke // *American Journal of Roentgenology.* – 1997. – Vol. 168(4). – P. 1061–1066.
393. Whitson, B.A. Surgery for Early-Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review of the Video-Assisted Thoracoscopic Surgery Versus Thoracotomy Approaches to Lobectomy / B.A. Whitson, S.S. Groth, S.J. Duval [et al.]. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2008. – Vol. 86(6). – P. 2008–2018.
394. Wiener, R.S. Access to Lung Cancer Screening Programs in the United States / R.S. Wiener, M.P. Rivera // *Chest.* – 2019. – Vol. 155(5). – P. 883–885.
395. Winckelmans, T. Segmentectomy or lobectomy for early-stage non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis / T. Winckelmans, H. Decaluwe, P. De Leyn, D. Van Raemdonck // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* – 2020. – Vol. 57(6). P. 1051–1060. doi: 10.1093/ejcts/ezz339.
396. Winton, T. Vinorelbine plus cisplatin versus observation in resected non-small-cell lung cancer / T. Winton, R. Livingston, D. Johnson [et al.]. // *N Engl J Med.* – 2005. – Vol. 352. – P. 2589–2597.
397. World Cancer Report: Cancer Research for Cancer Prevention./ edited by C.P. Wild, E. Weiderpass, B.W. Stewart. – Lyon: IARC, 2020. – 612 p.
398. Wu, Y. A randomised trial of systematic nodal dissection in resectable non small cell lung cancer / Y. Wu, Z. Huang, S. Wang [et al.]. // *Lung Cancer.* – 2002. – Vol. 36 – P.1–6.

399. Wu, Y.L. ADAURA Investigators. Osimertinib in Resected EGFR-Mutated Non-Small-Cell Lung Cancer / Y.L. Wu, M. Tsuboi, J. He [et al.]. // *N Engl J Med.* – 2020. – Vol. 383(18). – P. 1711–1723. doi: 10.1056/NEJMoa2027071
400. Xiao, F. Novel perspective to evaluate the safety of segmentectomy: clinical significance of lobar and segmental lymph node metastasis in cT1N0M0 lung adenocarcinoma / F. Xiao, Q. Yu, Z. Zhang [et al.]. // *Eur J Cardiothorac Surg.* – 2018. – Vol. 53(1). – P. 228–234.
401. Xie, D. Comparison of uniportal video-assisted thoracoscopic versus thoracotomy bronchial sleeve lobectomy with pulmonary arterioplasty for centrally located non-small-cell lung cancer / D. Xie, Y. Zhong, J. Deng [et al.]. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* – 2021. – Vol. 59(5). – P. 978–986. doi: 10.1093/ejcts/ezaa404
402. Xie, H.J.. Tumor Volume Is Better Than Diameter for Predicting the Prognosis of Patients with Early-Stage Non-small Cell Lung Cancer / H.J. Xie, X. Zhang, Y.X. Mo [et al.]. // *Ann Surg Oncol.* – 2019. – Vol. 26(8). – P. 2401–2408. doi: 10.1245/s10434-019-07412-w
403. Xu, Y. Is neoadjuvant chemotherapy mandatory for limited-disease small-cell lung cancer? / Y. Xu, H. Zheng, W. Gao [et al.]. // *Interact CardioVasc Thorac Surg.* – 2014. – Vol. 19(6). – P. 887–893.
404. Yamamoto, K. Sleeve lung resection for lung cancer: analysis according to the type of procedure / K. Yamamoto, Y. Miyamoto, A. Ohsumi [et al.]. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2008. – Vol. 136. – P. 1349–1356.
405. Yamamoto, T. Comparison between endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration and ¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography in the diagnosis of postoperative nodal recurrence in patients with lung cancer / T. Yamamoto, Y. Sakairi, T. Nakajima [et al.]. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2015 – Vol. 47(2). – P. 234–238.
406. Yamashita, S. Thoracoscopic segmentectomy for T1 classification of non-small cell lung cancer: a single center experience / S. Yamashita, K. Tokuishi, K. Anami [et al.]. // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2012. – Vol. 42(1). – P. 83–88.

407. Yang, C.F. Surgery Versus Optimal Medical Management for N1 Small Cell Lung Cancer / C.F. Yang, D.Y. Chan, P.J. Speicher [et al.]. // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2017. – Vol. 103(6). – P. 1767–1772.
408. Yang, C.F. Use and outcomes of minimally invasive lobectomy for stage I non-small cell lung cancer in the National Cancer Database / C.F. Yang, Z. Sun, P.J. Speicher. [et al.]. // *Ann Thorac Surg*. – 2016. – Vol. 101(3). – P. 1037–1042.
409. Yang, H. The prognostic value of lymph node ratio in patients with surgically resected stage I-III small-cell lung cancer: a propensity score matching analysis of the SEER database / H. Yang, T. Mei // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2021 – ezab287. doi: 10.1093/ejcts/ezab287
410. Yasufuku, K. Comparison of endobronchial ultrasound, positron emission tomography, and CT for lymph node staging of lung cancer / K. Yasufuku, T. Nakajima, K. Motoori [et al.]. // *Chest*. – 2006. – Vol. 130(3). – P. 710–718.
411. Yazgan, S. Long-term results of sleeve lobectomy with continuous suture technique in non-small cell lung cancer / S. Yazgan, S. Gursoy, A. Ucvet [et al.]. // *Turkish Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2019. – Vol. 27(1). – P. 93–100.
412. Yeh, Y.C. International Association for the Study of Lung Cancer/American Thoracic Society/European Respiratory Society classification predicts occult lymph node metastasis in clinically mediastinal node-negative lung adenocarcinoma / Y.C. Yeh, K. Kadota, J. Nitadori [et al.]. // *Eur J Cardiothorac Surg*. – 2016. – Vol. 49(1). – P. e9–e15. doi: 10.1093/ejcts/ezv316
413. Yendamuri, S. Risk and benefit of neoadjuvant therapy among patients undergoing resection for non-small-cell lung cancer / S. Yendamuri, A. Groman, A. Miller [et al.]. // *Eur J Cardiothorac Surg*. – 2018. – Vol. 53(3). – P. 656–663.
414. Yip, R. Survival with Parenchymal and Pleural Invasion of Non–Small Cell Lung Cancers Less than 30 mm / R. Yip, T. Ma, R.M. Flores [et al.]. // *Journal of Thoracic Oncology*. 2019. – Vol. 14(5). – P. 890–902.
415. Yokota, K. Extended Bronchoplasty Anastomosed between the Left Main and the Superior Segmental Bronchi for Locally Advanced Left Upper Lobe Lung Cancer

- with Invasion of the Basal Segment / K. Yokota, K. Okuda, I. Fukai, R. Nakanishi // *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* – 2020. – doi: 10.5761/atcs.cr.20-00215
416. Yokouchi, H. Prognostic impact of clinical variables on surgically resected small-cell lung cancer: Results of a retrospective multicenter analysis (FIGHT002A and H0T1301A) / H. Yokouchi, T. Ishida, S. Yamazaki [et al.]. // *Lung Cancer.* – 2015. – Vol. 90(3). – P. 548–553. doi: 10.1016/j.lungcan.2015.10.010
417. Yuequan, J. Surgical Resection for Small Cell Lung Cancer: Pneumonectomy versus Lobectomy / J. Yuequan, Z. Zhi, X. Chenmin // *ISRN Surgery.* – 2012. – Vol. 2012. – Article ID 101024. – 6 pages. doi: 10.5402/2012/101024
418. Yun, J.K. Long-term outcomes of upfront surgery in patients with resectable pathological N2 non-small-cell lung cancer / J.K. Yun, J.S. Bok, G.D. Lee [et al.]. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* – 2020. – Vol. 58(1). – P. 59–69.
419. Yun, J.K. Comparison between lymph node station- and zone-based classification for the future revision of node descriptors proposed by the International Association for the Study of Lung Cancer in surgically resected patients with non-small-cell lung cancer / J.K. Yun, G.D. Lee, S. Choi [et al.]. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* – 2019. – Vol. 56(5). – P. 849–857. doi: 10.1093/ejcts/ezz147
420. Zang, R. Ten-Year Trends of Clinicopathologic Features and Surgical Treatment of Lung Cancer in China / R. Zang, J.F. Shi, T.E. Lerut [et al.]. // *The Annals of Thoracic Surgery.* – 2019. – Vol. 109(2). – P. 389–395.
421. Zhang, Y. A prediction model for N2 disease in T1 non-small cell lung cancer / Y. Zhang, Y. Sun, J. Xiang [et al.]. // *J Thorac Cardiovasc Surg.* – 2012. – Vol. 144(6). – P. 1360–1364.
422. Zhao, M. Impact of computed tomography window settings on clinical T classifications and prognostic evaluation of patients with subsolid nodules / M. Zhao, J. Deng, T. Wang [et al.]. // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* – 2021. – Vol. 59(6). – P. 1295–1303. doi: 10.1093/ejcts/ezaa457
423. Zhao, Y. Lobe-specific lymph node dissection in clinical stage in solid-dominant non-small-cell lung cancer: a propensity score matching study / Y. Zhao, Y. Mao, J.

- He [et al.]. // Clin lung cancer. – 2021. – Vol. 22(2). – P. e201–e210. doi: 10.1016/j.clcc.2020.09.012
424. Zhong, W. Complete mediastinal lymphadenectomy: the core component of the multidisciplinary therapy in resectable non-small cell lung cancer / W. Zhong, X. Yang, J. Bai [et al.]. // Eur J Cardiothorac Surg. – 2008. – Vol. 34(1). – P. 187–195.
425. Ziyade, S. Determination of standart number, size and weight of mediastinal lymph nodes in postmortem examinations: reflection on lung cancer surgery / S. Ziyade, N.B. Pinarbasili, N. Ziyade [et al.]. // Journal of Cardiothoracic Surgery. – 2013. – Vol. 94(8). – P. 94. doi: 10.1186/1749-8090-8-94