

На правах рукописи



Аксарин Алексей Александрович

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

3.1.6. Онкология, лучевая терапия

Автореферат
диссертации на соискание ученой степени
доктора медицинских наук

Москва – 2022

Работа выполнена в Бюджетном учреждении высшего образования Ханты-Мансийского автономного округа – Югры «Сургутский государственный университет»

Научный консультант:

доктор медицинских наук, профессор

Тер-Ованесов Михаил Дмитриевич

Официальные оппоненты:

Важенин Андрей Владимирович – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Южно-Уральский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, ректор

Полоцкий Борис Евсеевич – доктор медицинских наук, профессор, Акционерное общество «Группа компаний «МЕДСИ», Клиническая больница №1, заместитель главного врача по онкологии

Лактионов Константин Константинович – доктор медицинских наук, профессор, Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Научно-исследовательский институт клинической онкологии им. Академика РАН и РАМН Н.Н. Трапезникова, заместитель директора по лечебной работе

Ведущая организация: Федеральное государственное бюджетное научное учреждение «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Защита диссертации состоится «22» сентября 2022 г. в 15.00 часов на заседании диссертационного совета ДСУ 208.001.15 на базе ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119991, г. Москва, ул. Трубецкая, д. 8, стр. 2.

С диссертацией можно ознакомиться в ЦНМБ ФГАОУ ВО Первый МГМУ им. И.М. Сеченова Минздрава России (Сеченовский Университет) по адресу: 119034 г. Москва, Zubovskiy bulvar, d. 37/1 и на сайте организации (www.sechenov.ru)

Автореферат разослан « ____ » _____ 2022 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук

Ветшев Федор Петрович

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рак лёгкого – наиболее распространённое злокачественное новообразование, как в мире, России, так и в Ханты-Мансийском автономном округе - Югре. В мире диагностируется ежегодно более 2,2 миллионов новых случаев рака лёгкого и около 1,8 миллионов смертей от этого злокачественного заболевания (GLOBOCAN 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 рак лёгкого вновь стали самой распространённой опухолью в Югре. Однако в структуре заболеваемости мужского населения злокачественными новообразованиями 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.).

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 РФ остался на первом месте (17,3%) (Каприн А.Д. и др., 2019). Среди мужчин более 1/4 (25,9%) смертельных исходов обусловлено раком лёгкого. Стандартизованные показатели заболеваемости и смертности в Югре, выше, чем в Российской Федерации. В 2015 г. стандартизованный показатель заболеваемости в Югре составил $38,09^{0}/_{0000}$, в то время как в России – $24,15^{0}/_{0000}$. (Каприн А.Д. и др., 2016г., 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. В России пятилетняя выживаемость также не высокая – 38,6%.

Степень ее 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 нет единого мнения об объёме хирургических вмешательств на паренхиме лёгкого и, особенно, об объёме вмешательства на регионарном 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; Cerfolio R.J., 2012; Zhao Y., 2021). По данным ряда исследователей систематическая лимфодиссекция должна выполняться по принципиальным соображениям, вне зависимости от подтверждения поражения лимфоузлов (Стилиди И.С., Тер-Ованесов М.Д., 2000; Акопов А.Л., 2020; Лактионов К.К. и др., 2020; Goldstraw P., 2004; Tsutani Y. 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.

Цель 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.

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».

Внедрение в практику

Результаты исследования внедрены в лечебную практику онкологических
учреждений Югры: БУ «Сургутская окружная клиническая больница», БУ
«Окружная клиническая больница», БУ «Нижневартовский онкологический
диспансер», а также в учебный процесс кафедры хирургических болезней
медицинского института БУ «Сургутский государственный университет».

Соответствие диссертации паспорту научной 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.

Публикации

По результатам исследования 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 автора и 263 зарубежных автора.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

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 7 издания. В ранних (I – II) стадиях выявлена только треть больных (1918 пациентов – 35,2%), в III стадию – 1434 (26,3%), в IV – 1978 (36,3%), не установлена – 119 (2,2%). Средний возраст больных составил $59,2 \pm 10,3$ года. Морфологическая верификация была у 4310 пациентов (79,1%). Среди всех гистологически верифицированных опухолей, преобладал немелкоклеточный рак – 89,2%. Плоскоклеточный рак был самой частой гистологической формой – $56,2 \pm 0,7\%$, аденокарцинома выявлена в $26,6 \pm 0,6\%$, крупноклеточный рак в $3,2 \pm 0,2\%$, аденосквамозный рак в $2,9 \pm 0,2\%$. Мелкоклеточный рак диагностирован в $10,8 \pm 0,4\%$ случаев.

Клинический материал для исследования, составил 781 больной раком лёгкого IA-IIIВ стадии, которым были выполнены радикальные операции. Среди пациентов преобладали представители мужского пола 662 (84,8%) над женским полом – 119 (15,2%), соотношение 5,6 : 1. Средний возраст соответствовал $55,0 \pm 8,2$ годам. Все больные проходили лечение в онкологических учреждениях Югры: БУ «Сургутская окружная клиническая больница», БУ «Окружная клиническая больница», БУ «Нижневартовский онкологический диспансер» в период с 1.01.2002 по 31.12.2015 г.г., и наблюдавшиеся по 1.01.2021 г. Из общего числа больных из-под наблюдения выбыло 4,9% (38) в связи с изменением места жительства в течение срока наблюдения.

Все пациенты с НМРЛ (740) были разделены на две группы: контрольную (ретроспективную) и основную (проспективную) (Таблица 1).

Контрольную (ретроспективную) группу составили больные раком лёгкого, которым оперативное лечение было проведено в период 1.01.2002 по 31.12.2008 г.г. Критерии включения в контрольную группу: больные НМРЛ, которым было

выполнено радикальное хирургическое лечение в объеме лобэктомии, билобэктомии и пневмонэктомии с различными вариантами медиастинальной лимфодиссекции на усмотрение оперировавшего хирурга.

Таблица 1 – 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%
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	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%
	IV				
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%	-	-

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 группу: больные НМРЛ, которым было выполнено радикальное хирургическое лечение в объеме лобэктомии, билобэктомии и пневмонэктомии с обязательной систематической медиастинальной лимфодиссекцией.

Среди пациентов преобладали представители мужского пола в обеих группах 345 (83,5%) и 283 (86,5%) соответственно. 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 сопоставимы по возрасту: средний возраст соответствовал $53,9 \pm 8,3$ и $56,7 \pm 7,9$ годам. Пациенты обеих групп были сопоставимы по стадиям заболевания, гистологической структуре опухолей, локализации, по объёму хирургического вмешательства на лёгком.

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%) и у 128 (31,0%) пациентов лимфодиссекция не производилась.

Для оценки влияния хирургического компонента, изучены отдалённые результаты лечения больных мелкоклеточным раком лёгкого (МРЛ), которым были выполнены радикальные операции. Клинический материал составил 41 больной IA-IIIА стадии, которым были выполнены радикальные операции с 1.01.2002 по 31.12.2015 г.г., и наблюдавшийся по 1.01.2021 г. Среди пациентов преобладали представители мужского пола – 34 (82,9%), женщин было 7 (17,1%). Средний возраст соответствовал $53,2 \pm 6,9$ года.

Распределение больных МРЛ по стадиям было следующее: IA – 4 (9,8%), IB – 12 (29,3%), IIA – 3 (7,3%), IIB – 9 (21,9%), IIIA – 13 (31,7%) (Таблица 2). То есть оперативное пособие было оказано не только пациентам с локализованными формами, но и с местно-распространёнными формами.

Таблица 2 – 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%)

Основным критерием, характеризующим результаты лечения, считалась 5-летняя и 10-летняя безрецидивная и общая выживаемость.

Статистическая обработка данных и анализ результатов исследования выполнена в программе IBM SPSS Statistics 20. Показатели выживаемости рассчитывались по методу Каплана–Мейера. Статистическая значимость различий выживаемости определялась по лог-ранговому критерию (log-rank test), а также непараметрический критерий (χ^2) (метод Пирсона). 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. Тесты χ^2 и точный критерий Фишера использовались для проверки достоверности различий значений признаков в группах. Доверительный интервал определялся по методу Бонферони.

Для проведения полноценного морфологического исследования 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. Патологоанатом производил исследование и затем вносил все данные в разработанное направление. Получение патогистологических данных таким способом давало полную картину распространения первичной опухоли, поражения лимфоузлов, облегчало статистическую обработку результатов.

Результаты исследования и обсуждение

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%.

Рост заболеваемости раком лёгкого в Югре с 2002г. по 2015г. характеризует регион как эпидемиологически неблагоприятный.

Отмечено ежегодное увеличение количества больных, выявленных активно. Значительный рост активно выявленных пациентов в Югре начался в 2005г. (22,0%), когда он превысил Российские показатели (19,8%). В 2006г. отмечен пик активной диагностики (33,0%), обусловленный участием в пилотном проекте с использованием спиральной низкодозной компьютерной томографии для ранней диагностики ЗНО трахеи, бронхов, лёгкого. В целом в 2015г. активная диагностика рака лёгкого выросла по сравнению с 1999г. более чем в два раза – 28,3%.

Плоскоклеточный рак являлся преобладающей морфологической формой, и доля его практически осталась неизменной в ходе исследования – 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 (W.D. Travis 2015). 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.

Отдалённые результаты хирургического лечения зависели от гистологической формы опухоли лёгкого: медиана выживаемости при аденокарциноме составила 93 месяца, при плоскоклеточном раке 65 месяцев,

крупноклеточном раке – 81 месяц, при мелкоклеточном раке – 49 месяцев и аденосквамозном раке – 38 месяцев.

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 лечения.

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 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 грудной стенки и средостения. Диагностическая ценность МРТ для выявления злокачественных опухолей самого лёгкого должна быть изучена дополнительно.

Компьютерная томография является обязательным методом диагностики и предоперационного стадирования заболевания. Чувствительность КТ в диагностике рака лёгкого составила 94,0%. Клиническая стадия, установленная с помощью КТ (498) подтвердилась при патологоанатомическом исследовании у 314 больных (63,1%). 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 регионарного 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.

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 считаются 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.

Больные НМРЛ (740) были разделены на контрольную (ретроспективную) (413) и основную (проспективную) группы (327). Пациенты обеих групп были сопоставимы по полу, возрасту, стадиям заболевания, гистологической структуре опухолей, локализации, по объёму хирургического вмешательства на лёгком. Основным критерием отличия групп было выполнение обязательной систематической лимфодиссекции в основной группе пациентов.

Применение обязательной СЛД значительно улучшило результаты хирургического лечения больных с НМРЛ (Рисунок 1).

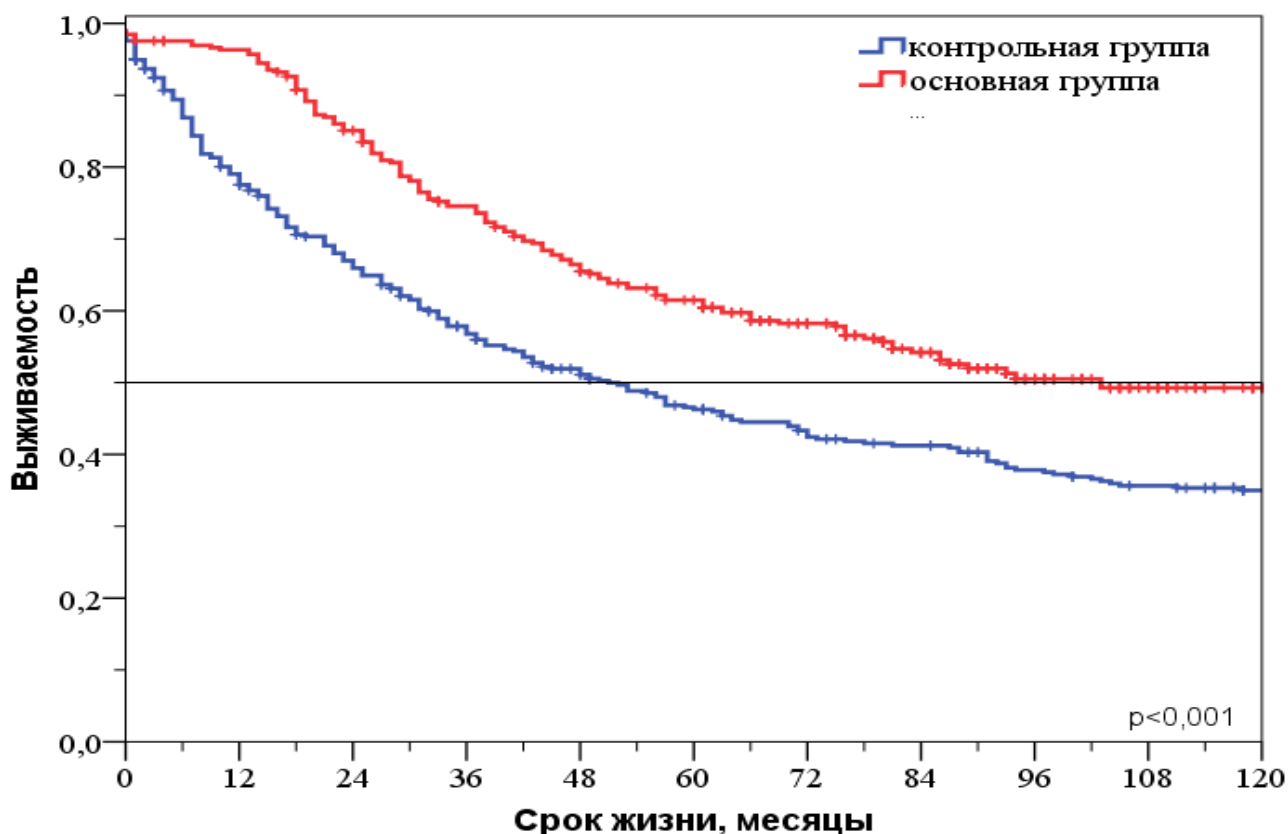


Рисунок 1 – Общая выживаемость больных НМРЛ по группам

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 ($p = 0,012$).

Лучшие отдалённые результаты у больных с IB стадии НМРЛ также получены в основной группе: 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.

Отдалённые результаты лечения больных основной группы со IIA стадией НМРЛ были также лучше: ОВ 5-летняя у пациентов контрольной и основной групп составили 38,1% и 58,2%, 10-летняя ОВ в контрольной группе – 38,1%. Максимальный срок наблюдения за пациентами основной группы составил 119 месяцев с ОВ – 58,2%. Медиана выживаемости у пациентов контрольной группы

составила 33 месяца, в основной группе она не была достигнута. Однако результаты были статистически не значимыми ($p=0,3$), что обусловлено небольшим числом выборки ($n=27$).

ОВ у больных основной группы со IIВ стадией была существенно выше, чем в контрольной группе: 5-летняя – 58,2% (34,2% в контрольной группе), 10-летняя не была достигнута. Наибольший период наблюдения составил 119 месяцев с ОВ – 38,2%. 10-летняя ОВ в контрольной группе была 24,9%. Медиана выживаемости у пациентов основной группы увеличилась на 37 месяцев (66 и 29 месяцев соответственно) ($p=0,011$).

Использование СЛД по принципиальным соображениям в IIIА (N_2) 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 (32 месяца) была больше на 15 месяцев, чем в контрольной группы (17 месяцев). Полученная разница в результатах обусловлена в том числе и тем, что метастатическое поражение средостенных лимфоузлов у 53 из 81 пациента основной группы было выявлено только благодаря обязательной СЛД. Это позволило правильно стадировать заболевание, и выбрать верную тактику адьювантного лечения.

В IIIВ стадию ОВ 5-летняя у больных основной группы была выше – 17,8%, чем в контрольной группе – 13,1%. Медиана выживаемости у больных основной группы в два раза превышала таковую в контрольной группе (14 и 7 месяцев соответственно). Однако разница была статистически незначимая ($p=0,066$). Наибольший период наблюдения за пациентами с IIIВ стадией в контрольной группе составил 111 месяцев (ОВ – 7,0%). У пациентов основной группы через 81 месяц наблюдения ОВ была 17,8%. Полученные результаты в IIIВ 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.

Локорегиональные рецидивы в 5,5 раз чаще встречались у больных НМРЛ 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 НМРЛ 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 СЛД статистически значимо снизило частоту локорегиональных рецидивов в шесть 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% (Рисунок 2).

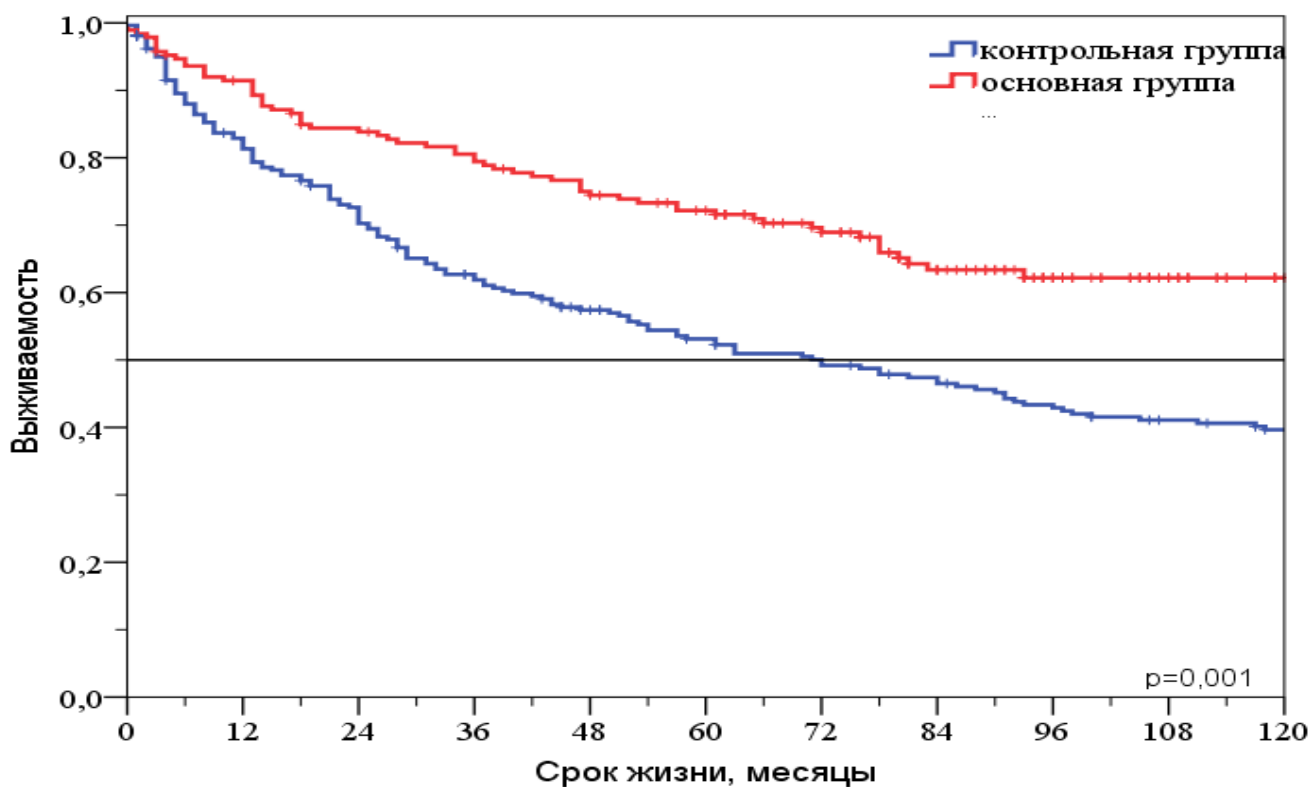


Рисунок 2 – Безрецидивная выживаемость больных НМРЛ без региональных метастазов ($pT_{1-4}N_0M_0$) по группам

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 местные рецидивы возникли 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. Мы сравнили результаты лечения пациентов обеих групп с региональным метастатическим распространением опухоли ($pT_{1-4}N_{1-3}M_0$) (Рисунок 3).

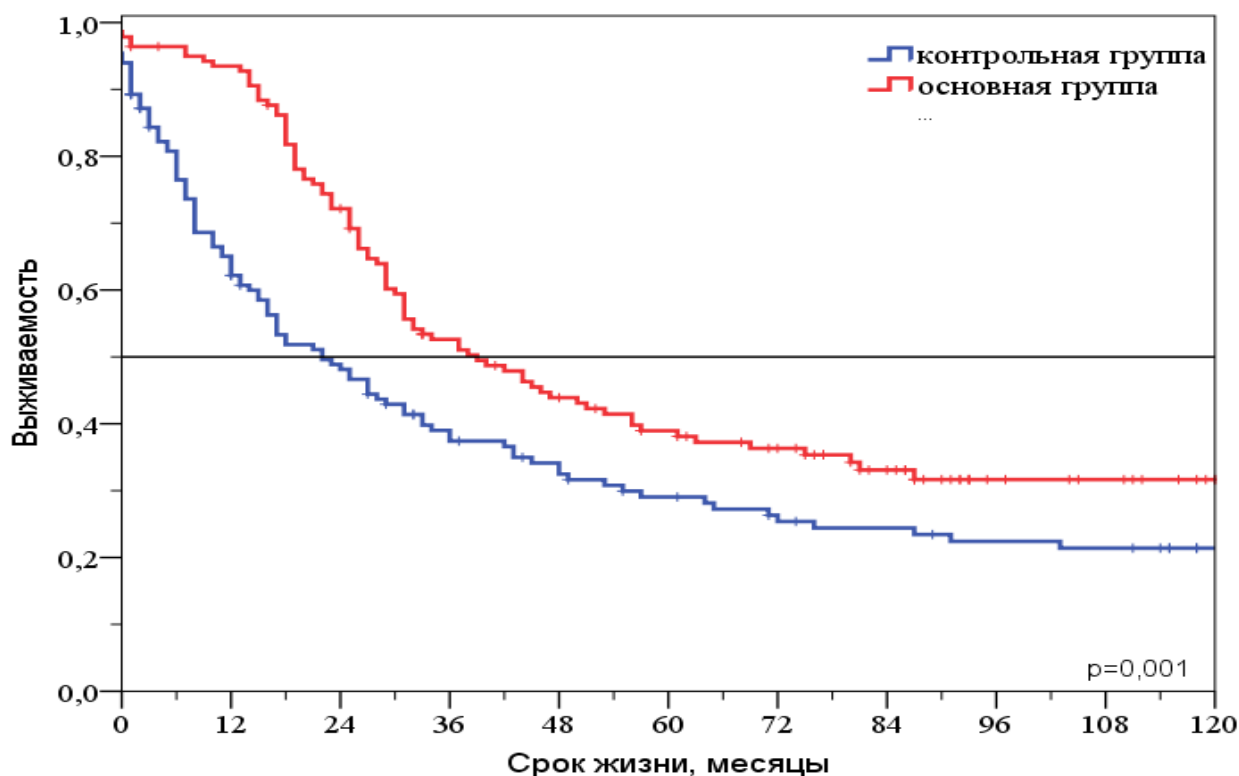


Рисунок 3 – Общая выживаемость больных НМРЛ с региональными метастазами ($pT_{1-4}N_{1-3}M_0$) по группам

Отдалённые результаты у пациентов с метастатическим поражением регионального лимфоколлектора основной группы составили 39,0% 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 ($pT_{1-4}N_2M_0$) (Рисунок 4).

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 ($p=0,018$).

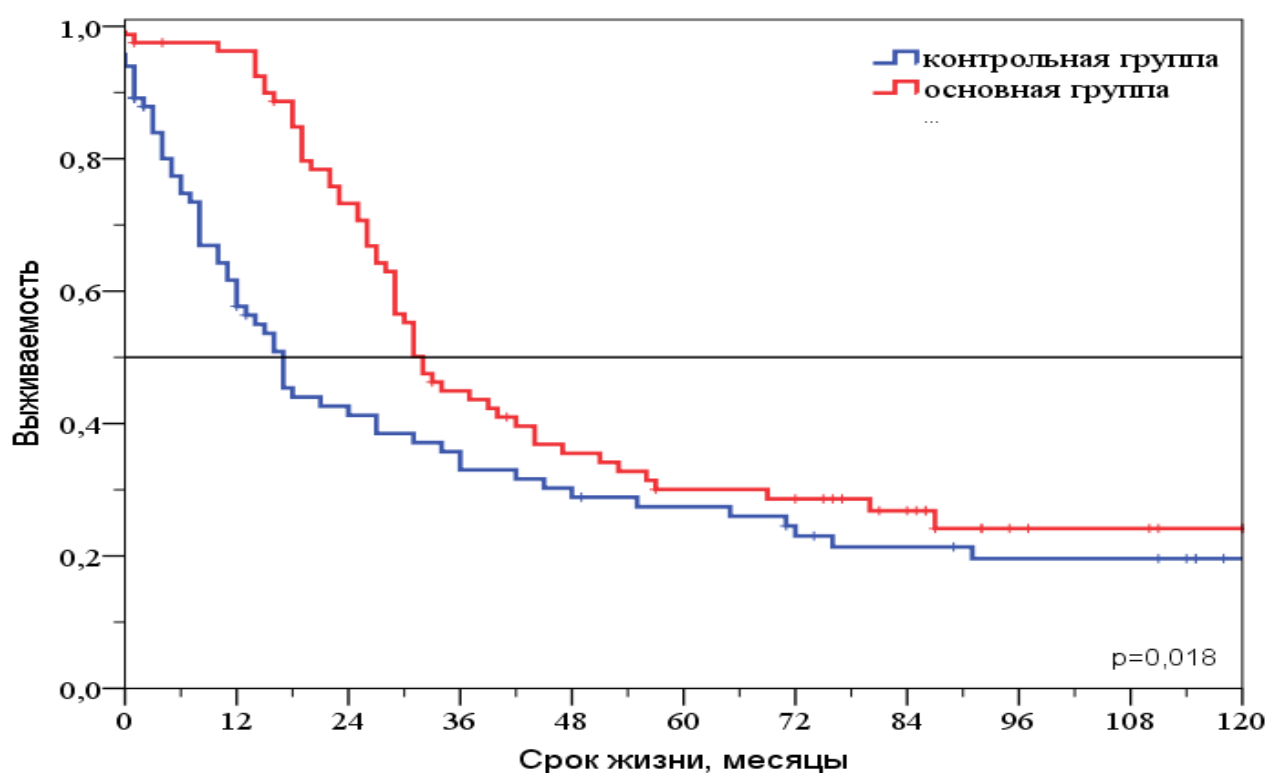


Рисунок 4 – Общая выживаемость больных НМРЛ с региональными медиастинальными метастазами ($pT_{1-4}N_2M_0$) по группам

Локорегиональные рецидивы возникли у 23 из 164 больных (14,0%) с поражением лимфоузлов 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.

Долеспецифическое метастазирование

Для определения зависимости результатов лечения от количества удалённых лимфоузлов, особенностей долеспецифического метастазирования мы изучили частоту и локализацию поражения лимфатического коллектора у 327 больных НМРЛ основной группы, которым были выполнены радикальные операции на лёгком с СЛД. Всего было удалено 3935 средостенных лимфоузлов. Среднее количество лимфоузлов средостения, удалённое у одного пациента, составило $12,03 \pm 2,46$.

Для прогностической оценки количества поражённых метастазами лимфоузлов мы использовали индекс лимфогенного метастазирования (ИЛМ). Данный индекс позволяет вне зависимости от количества удалённых лимфоузлов оценивать прогноз заболевания. Индекс метастазирования 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 pN₀; - 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.

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%). Из

внутрилёгочных лимфоузлов чаще всего метастазы были диагностированы в междолевых (№11 – 8,2%) и сегментарных лимфоузлах (№13 – 8,2%), реже долевыми (№12 – 1,6%).

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%. Внутрилёгочные лимфоузлы: с одинаковой частотой были выявлены метастазы в лимфоузлах ворот лёгкого (№10) и междолевых (№11) лимфоузлах (по 9,1%).

При локализации опухоли в нижней доле правого лёгкого в половине случаев метастазирование происходило в лимфоузлы первого порядка (№ 13, 12, 11, 10) – 47,8%. В 1/3 случаев метастазирование шло в лимфоузлы нижнего средостения (№ 9, 8, 7) – 38,6%. В лимфоузлах верхнего средостения (№2, 4) метастазы диагностированы в 13,7%.

При раке правого 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 (№10 – 36,8%), субкаринальных (№7 – 21,1%), верхних и нижних паратрахеальных лимфоузлах (№2, 4 по 15,8%). Только при распространении опухоли на правый главный бронх и верхнюю долю выявлено поражение превазкулярных лимфоузлов (№3а – 5,3%).

При опухоли верхней доли левого лёгкого половина всех метастазов выявлены в лимфоузлах первого порядка (№13, 12, 11, 10) – 47,8%; в лимфоузлах аортальной зоны (№5, 6) – 19,4%; в лимфоузлах верхнего (№2, 4) и нижнего средостения (№7, 8) 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 раке нижней доли левого лёгкого больше половины всех метастазов выявлены в лимфоузлах первого порядка (№13, 12, 11, 10) – 52,7%, далее по частоте поражения – были лимфоузлы нижнего средостения (№7) – 31,5%; в лимфоузлах

аортального окна (№5) метастазы обнаружены в 10,5%; верхние паратрахеальные лимфоузлы (№2) были поражены метастазами в 5,3%. «Прыжковые» метастазы наблюдались в лимфоузлы верхнего средостения без поражения лимфоузлов первого порядка при центральном раке.

При раке левого главного бронха основное метастазирование происходило в лимфоузлы аортальной группы, нижнего средостения и лимфоузлы первого порядка (№10, 11). При этом с одинаковой частотой поражались субаортальные (№5), субкаринальные (№7) и лимфоузлы ворот лёгкого (№10) – 23,1%. Поражение лимфоузлов верхнего средостения, в отличие от локализации опухоли в правом лёгком, было диагностировано только в одном случае (№4 – 7,7%).

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 выполнения обязательной СЛД.

Бронхопластические операции

У тридцати двух пациентов выполнены органосохраняющие бронхопластические операции. 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 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. 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 – поражение медиастинальных лимфоузлов (18,7%). У четырёх больных выполнена циркулярная резекция лёгочной артерии.

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.

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.

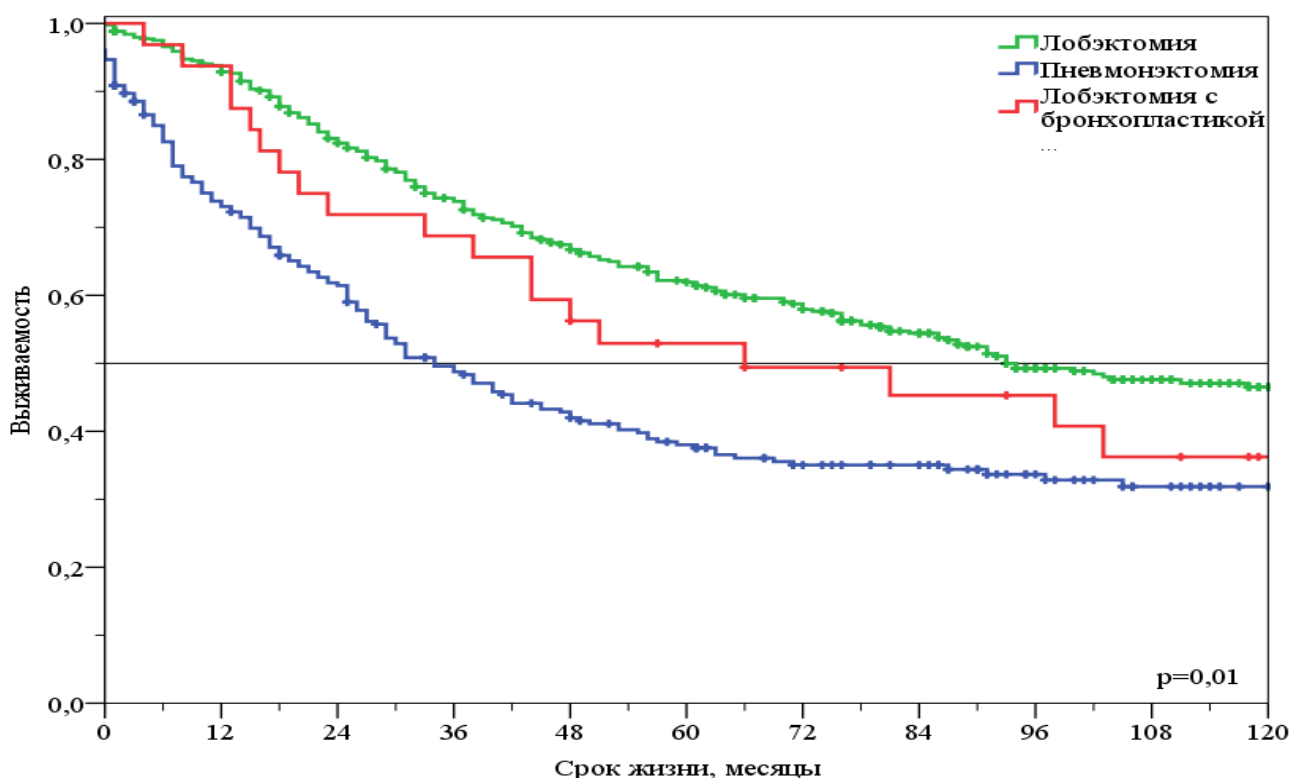


Рисунок 5 – Общая выживаемость у больных НМРЛ с органосохраняющими бронхопластическими операциями

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 выполнении органосохраняющих операций с бронхопластическим компонентом отдалённые результаты были статистически значимо лучше, чем при выполнении пневмонэктомии ($p=0,01$) (Рисунок 5).

Общая 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, выполнение органосохраняющих бронхопластических операций улучшает результаты лечения больных НМРЛ.

Мелкоклеточный рак лёгкого

Анализируемые операции у больных МРЛ, по объёму хирургического вмешательства на лёгочной ткани, составили: 15 (36,6%) пневмонэктомий, 20 (48,8%) лобэктомий, 6 (14,6%) билобэктомий. При центральном раке преобладали пневмонэктомии (63,2%), в то время как при периферическом органосохраняющие операции – лобэктомии и билобэктомии (86,4%). 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. При этом у девятнадцати пациентов проведено хирургическое лечение с адьювантной полихимиотерапией (АПХТ), а у восьми, кроме этого ещё проведена адьювантная лучевая терапия.

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

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.

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

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

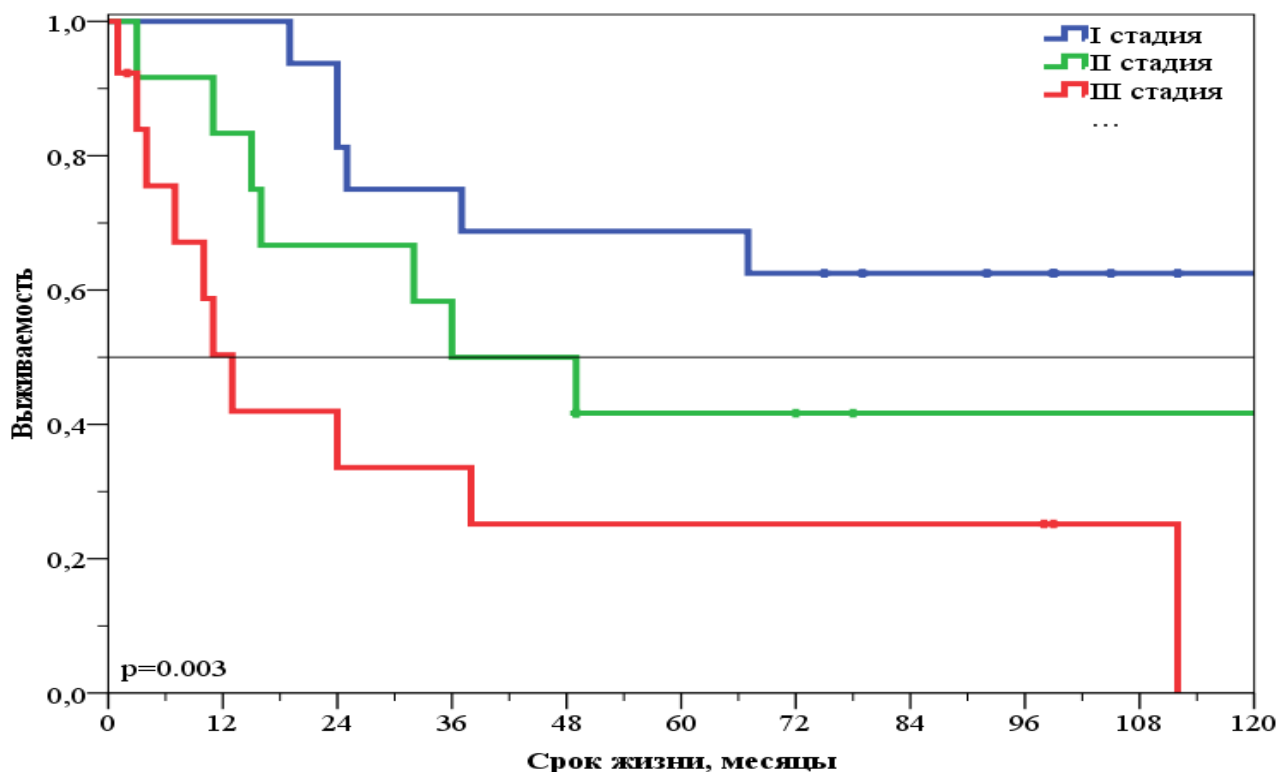


Рисунок 6 – Общая выживаемость больных МРЛ

Во II стадию (n-12) показатели выживаемости значительно ухудшались. Пятилетняя и десятилетняя общая выживаемость составила 41,7%. Медиана выживаемости составила 36 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% пациентов. Свыше 112 месяцев не пережил не один пациент. Медиана выживаемости составила только 13 месяцев, несмотря на то, что девять (из 13) получили адъювантную полихимиотерапию и трое лучевую терапию.

При размере первичной опухоли pT_1 общая 5-летняя выживаемость была выше (57,2%), чем при pT_2 (50,0%). А при pT_3 5-я ОВ не была достигнута. При pT_1 и pT_3 10-летняя выживаемость не была достигнута, из-за короткого срока наблюдения, а при pT_2 10-летняя выживаемость составила 38,5%. Максимальный срок наблюдения за пациентами с pT_1 составил 105 месяцев, а с размером первичной опухоли pT_3 – 49 месяцев. Медиана выживаемости при pT_1 не была достигнута, а при pT_2 и pT_3 она была 37 и 38 месяцев соответственно. Однако данные различия были статистически незначимыми ($p=0,176$).

Отдалённые результаты лечения больных МРЛ имели большую зависимость от состояния лимфоузлов (Рисунок 7).

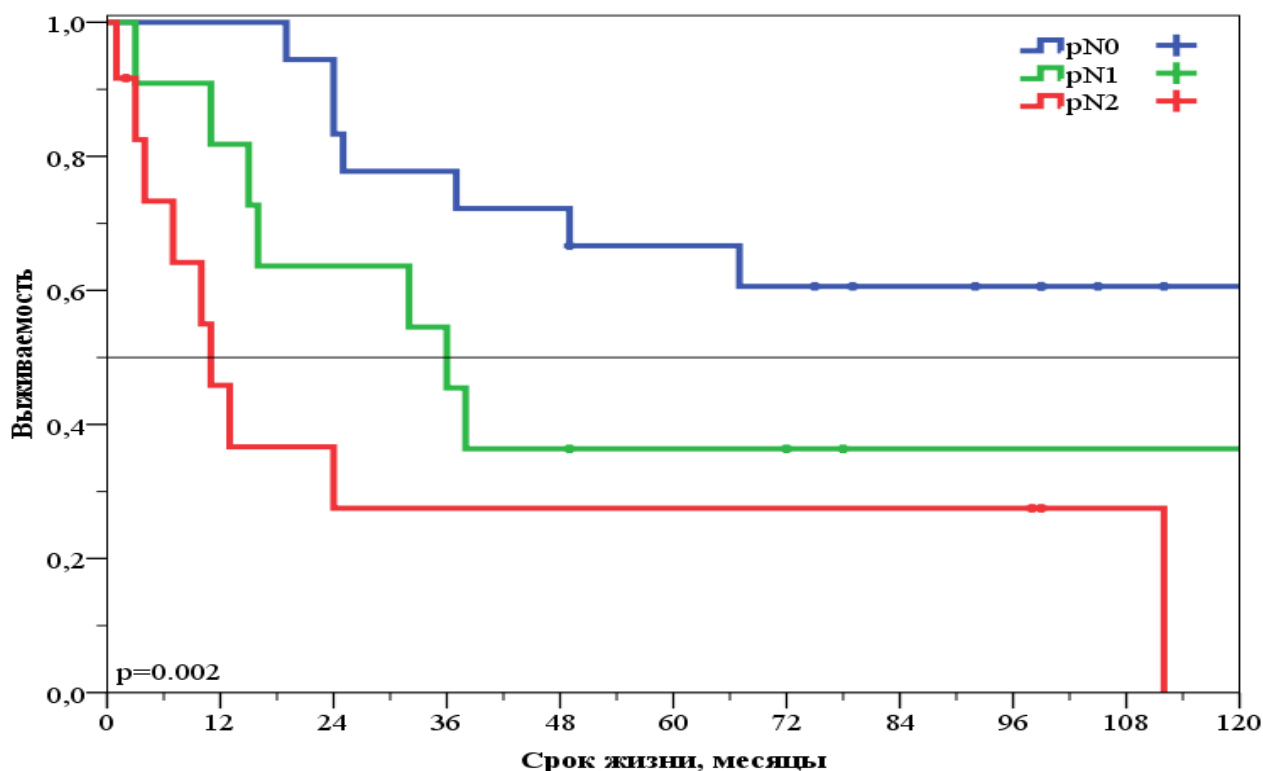


Рисунок 7 – Отдалённые результаты хирургического лечения больных МРЛ в зависимости от состояния внутригрудных лимфоузлов

ОВ была хорошая только у пациентов без метастатического поражения лимфоузлов pN_0 . Пятилетняя ОВ составила – 66,7%, десятилетняя – 60,6%. Медиана не была достигнута. При pN_1 пяти- и десятилетняя ОВ равнялись 36,3%. Медиана составила 36 месяцев. При поражении лимфоузлов средостения (pN_2) показатели были ещё хуже: 5-летняя ОВ составила по 27,5%. До 10 лет не дожил не один больной. Медиана равнялась 11 месяцам. Разница ОВ при различном уровне поражения лимфатического коллектора была статистически значимая ($p=0,002$).

Выживаемость после органосохраняющих операций была статистически значимо выше, чем после пневмонэктомий ($p=0,004$). Пятилетняя и десятилетняя выживаемость после лобэктомии составила 65,3% и 48,8% соответственно. После пневмонэктомии показатели ОВ были гораздо ниже: пятилетняя и десятилетняя выживаемость составила 14,3%. Медиана выживаемости при лобэктомии была 112 месяцев, а при пневмонэктомии составила 24 месяца.

Общая выживаемость больных МРЛ после выполнения СЛД была статистически значимо выше ($p=0,015$) по сравнению с другими вариантами вмешательства на лимфатическом коллекторе (Рисунок 8). В течение первых пяти лет ОВ при СЛД и выборочной лимфодиссекции составила 57,2% и 40,0% соответственно. Максимальный срок наблюдения пациентов без лимфодиссекции составил 49 месяцев и ОВ в этот срок была 14,3%. Десятилетняя выживаемость при СЛД значительно превосходила другие вмешательства на лимфатическом коллекторе и составила 47,7%, в то время как при выборочной лимфодиссекции максимальный срок наблюдения составил 92 месяца (7,6 года) и ОВ была в этот срок 20,0%. Медиана выживаемости при СЛД составила 112 месяцев, при системной биопсии – 36 месяцев, а без лимфодиссекции – 19 месяцев.

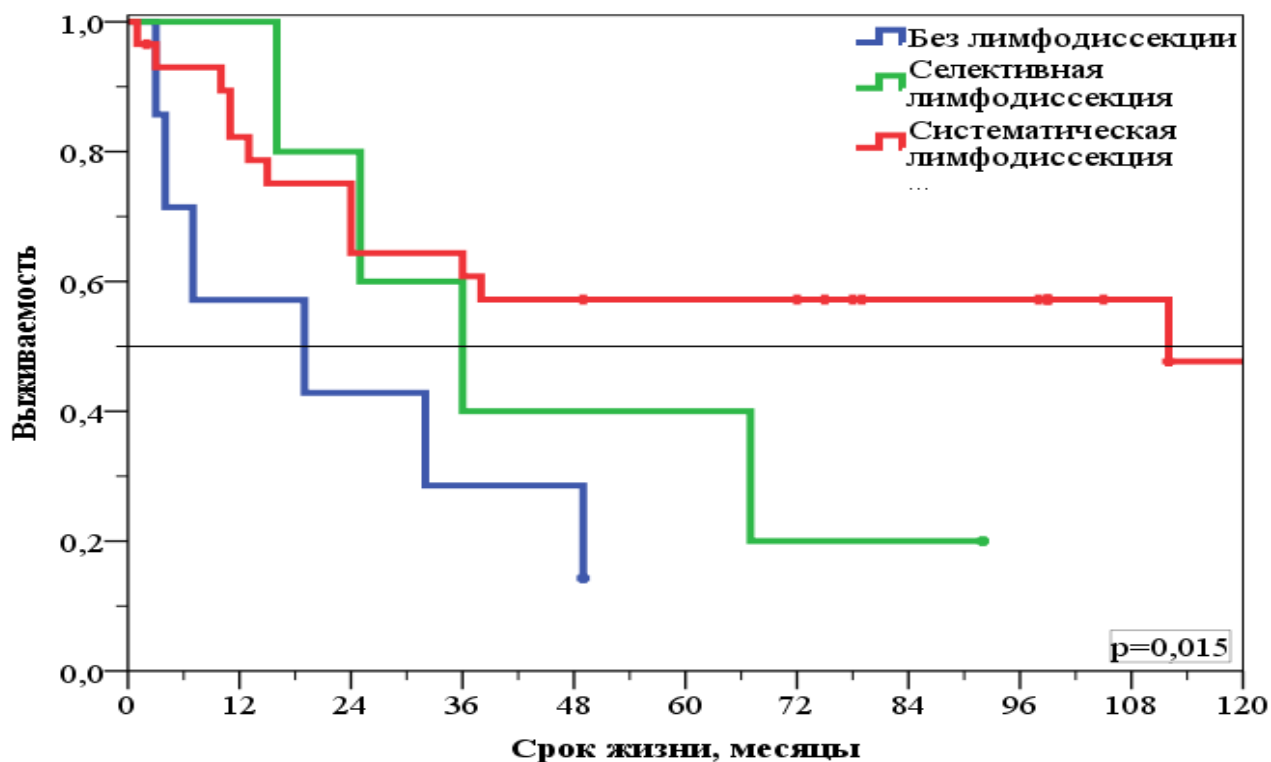


Рисунок 8 – Отдалённые результаты хирургического лечения больных МРЛ в зависимости от объёма лимфодиссекции

МРЛ 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.

При наличии противопоказаний к хирургическому методу лечения, должна быть проведена лучевая терапия.

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.

Послеоперационные осложнения и летальность

Различные осложнения зарегистрированы у 128 (16,4%) пациентов из всех прооперированных (781). Общее число осложнений, нередко сочетанных, составило 153. Из них 51,1% было «хирургических» и 48,4% «терапевтических» (Таблица 3).

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 – 40 и ТЛН – 30 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.

В двух случаях после лобэктомии проводили обтурацию бронха и активную аспирацию из плевральной полости. У обоих пациентов произошло рубцевание зоны несостоятельности. Двоим больным выполнены экстренные реторакотомии с ушиванием дефекта швов бронха. В одном случае произошло заживление раны бронха; во втором случае вновь развилась НШБ, что потребовало повторной операции с удалением остатка лёгкого до пневмонэктомии. Ещё у одного пациента при экстренной операции выполнен удалением остатка лёгкого до пневмонэктомии. Во всех случаях произошло заживление бронхильных швов.

Таблица 3 – 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%)

При НШБ после пневмонэктомии дренирование и санация плевральной полости, прижигание свища трихлоруксусной кислотой была применена у девяти пациентов. Только у двух пациентов произошло заживление зоны НШБ. У остальных семи сформировался бронхоплевральный свищ.

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. 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 эффективной у одиннадцати.

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 трансперикардальной 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 срочной реторакотомии.

Свернувшийся гемоторакс, как вариант исхода внутриплеврального 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 сопровождались 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.

Таким образом, радикальное хирургическое лечение рака лёгкого должно проводиться с соблюдением онкологических принципов. Только проведение радикальной операции в объёме лобэктомии, билобэктомии и пневмонэктомии с обязательной СЛД позволяет получить хорошие или удовлетворительные результаты. Поражение лимфоузлов средостения не является абсолютным противопоказанием к оперативному лечению, так как радикальное лечение рака лёгкого обязательно должно включать СЛД. 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).

Многофакторный анализ факторов прогноза продолжительности жизни после хирургического лечения больных НМРЛ

Нами выполнен многофакторный анализ для определения факторов, влияющих на прогноз течения НМРЛ.

Было выделено три группы факторов: опухоль-зависимые, пациент-зависимые и лечение-зависимые, 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.

Факторы прогноза были изучены путём исследования отдалённых результатов лечения среди 500 больных НМРЛ всех стадий заболевания, которые находились на лечении онкологических учреждений 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. 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.

В результате анализа было выделено одиннадцать статистически значимых факторов, которые определяли прогноз хирургического лечения НМРЛ (Таблица 4).

Таблица 4 – 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.

Факторами благоприятного десятилетнего прогноза на основании коэффициентов из статистически значимых прогностических признаков выделены:

1. Систематическая лимфодиссекция.

2. Количество удалённых при лимфодиссекции лимфоузлов (более двенадцати лимфоузлов).
3. Количество поражённых лимфоузлов – отсутствие поражения лимфоузлов.
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.
5. Индекс лимфогенного метастазирования – ноль (соотношение количества поражённых метастазами лимфоузлов к общему количеству удалённых лимфоузлов).
6. Высоккодифференцированная и умереннокодифференцированная гистопатология опухоли.
7. Распространение первичной опухоли – pT_1 .
8. Отсутствие регионального метастазирования – pN_0 .
9. IA и IB стадия заболевания по классификации TNM.
10. Применение хирургического метода лечения.
11. Возраст пациента моложе 51 года.

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 правильный 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 адьювантного лечения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. В экологически неблагополучном 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 неблагополучном 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 значимо улучшает отдалённые результаты.

6. Систематическая лимфодиссекция должна использоваться в обязательном порядке во всех случаях хирургического лечения НМРЛ I – III стадии, так как статистически значимо 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 РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. 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.

2. 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.

3. Аксарин, А.А. Роль объёма операции на легком и лимфатическом коллекторе в хирургическом лечении немелкоклеточного рака легкого I стадии / А.А. Аксарин // **Практическая медицина.** – 2013. – № 2(67) – С. 116-119.

4. 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.

5. **Аксарин, А.А.** Роль реабилитации в хирургическом лечении больных раком легкого / 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.

6. **Аксарин, А.А.** Непосредственные результаты хирургического лечения рака легкого / А.А. Аксарин, С.Д. Колесников, С.М. Копейка // **Московский хирургический журнал.** – 2013. – № 3(31) – С. 25-28.

7. **Аксарин, А.А.** Хилоторакс – редкое осложнение в хирургии рака легкого / А.А. Аксарин, М.Д. Тер-Ованесов // **Хирург.** – 2013. – №6. – С. 16-21.

8. **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.

9. **Аксарин, А.А.** Систематическая лимфодиссекция в хирургическом лечении рака легкого / А.А. Аксарин // **Сибирский онкологический журнал.** – 2013. – №5(59). – С. 50-53. [Scopus]

10. **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.

11. **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.

12. **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.

13. **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.

14. **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. [**Scopus**]

15. **Аксарин, 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.

16. **Аксарин, А.А.** 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. [**Scopus**]

17. **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.

18. **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. [**Scopus**]

19. **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.

20. **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.

21. **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.

22. **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.

23. **Аксарин, 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. – Т.20, №4. – С. 30-38. <https://doi.org/10.21294/1814-4861-2021-20-4-30-38> [**Scopus**]

24. **Аксарин, А.А.** 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> [**Scopus**]

25. **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> [**Scopus**]

26. **Аксарин, А.А.** 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>

27. **Aksarin A.** 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> [**Scopus**]

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-Мансийский автономный округ

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