© Коллектив авторов, 2014
УДК 616-006.6-033.2-06:616.24-006.6-031.81-089

А. В. Решетов[1], А. В. Елькин[1], Г. В. Николаев[2], О. Е. Какышева[1], Д. И. Коваленко[1]

ХИРУРГИЧЕСКОЕ ЛЕЧЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННЫХ ИЗОЛИРОВАННЫХ ВНУТРИЛЁГОЧНЫХ МЕТАСТАЗОВ

[1] ГБОУ ВПО «Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова» (ректор — д-р мед. наук О. Г. Хурцилава); [2] ФГУ «Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова» (дир. — проф. Е. В. Шляхто), Санкт-Петербург

Ключевые слова: внутрилёгочные метастазы, циторедукция, стернотомия

Введение. Внутрилёгочные метастазы, в том числе изолированные, встречаются нередко у пациентов с солидными опухолями [10]. В последние годы для лечения их все чаще используются хирургические методы [1, 2]. Но если вопрос о хирургическом удалении солитарных метастазов на сегодняшний день встречает мало противников [11, 13], то проблему лечения множественных внутрилёгочных метастазов можно считать более сложной [15]. По некоторым данным, при удалении 1–2 метастатических очагов из лёгких средняя выживаемость пациентов составляет 51 мес [16]. В то же время, при хирургическом лечении более чем 2 метастазов выживаемость не превышает 20 мес, что, в целом, не лучше, чем при нехирургических методах лечения [6]. Некоторые авторы [5, 8] сообщают, что число метастатических узлов мало влияет на результаты хирургического лечения, другие, напротив, получили данные, что наилучшие результаты достигаются у пациентов с солитарными поражениями [7].

Вместе с тем, на современном уровне развития онкологии применение новых схем химиотерапии и других методов позволяет достичь результатов, сравнимых с приводимыми в некоторых работах [12, 14], посвящённых хирургическому лечению. Некоторые авторы [3, 4, 7] вообще считают длительное выживание пациентов с внутрилёгочными метастазами не результатом хирургического лечения, а результатом отбора пациентов.

Таким образом, до настоящего времени вопрос о месте хирургических методов в комплексном лечении пациентов с множественными изолированными внутрилёгочными метастазами окончательно не решён.

Цель настоящего исследования — сравнительная оценка эффективности использования хирургического удаления множественных изолированных внутрилёгочных метастазов в комплексном лечении данной категории больных.

Материал и методы. Исследование проводили в период с 1996 по 2012 г. В него вошли 226 больных с изолированными внутрилёгочными метастазами солидных опухолей. Первичная локализация опухоли представлена в *табл. 1*. Условием включения в исследование были радикальное удаление первичной опухоли и наличие нескольких метастазов в лёгких (3 и более).

Пациенты были разделены на три группы в зависимости от схемы лечения внутрилёгочных метастазов. 1-ю группу составили пациенты (n=112), оперированные в объёме полной циторедукции. Все пациенты этой группы получали мультидисциплинарное лечение (кроме хирургического — системную противоопухолевую терапию). Во 2-ю группу входили больные (n=62), получавшие только системное лекарственное лечение, в 3-ю группу (n=52) — пациенты, получавшие только симптоматическую терапию по причине отказа от лечения или ошибок диагностики. Все пациенты в трёх группах имели удовлетворительный общий статус (0–2 балла) в соответствии с критериями ECOG-ВОЗ. Кроме того, как представлено в *табл. 2*, большого различия больных по клиническим параметрам в группах не было.

Больные были разделены на пациентов с односторонними (n=112) и двусторонними метастазами (n=114). У всех

Сведения об авторах:

Решетов Алексей Викторович (e-mail: reshetov@spbmapo.ru), *Елькин Алексей Владимирович* (e-mail: Aleksei.Elkin@spbmapo.ru), *Какышева Ольга Евгеньевна* (e-mail: shtepa-spb@mail.ru), *Коваленко Дмитрий Игоревич* (e-mail: nemeziimed@mail.ru), Северо-Западный государственный медицинский университет им. И. И. Мечникова, 191015, Санкт-Петербург, ул. Кирочная, 41;

Николаев Герман Викторович (e-mail: gnirolaev@list.ru), Федеральный центр сердца, крови и эндокринологии им. В. А. Алмазова, 197341, Санкт-Петербург, ул. Аккуратова, 2

Таблица 1

Первичная локализация опухоли у пациентов с множественными изолированными внутрилёгочными метастазами

Первичная локализация опухоли	Число больных			
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	Итого
Колоректальный рак (КРР)	33	14	8	55
Рак почки	22	10	7	39
Немелкоклеточный рак лёгкого (НМРЛ)	15	10	10	35
Рак молочной железы (РМЖ)	9	12	12	33
Меланома	9	6	6	21
Злокачественные опухоли матки	13	5	3	21
Саркомы	11	5	6	22
Всего	112	62	52	226

Таблица 2

Клиническая характеристика больных, включённых в исследование

Показатели	Число больных			Всего
	1-я группа	2-я группа	3-я группа	
Пол:				
мужчины	54	25	22	101
женщины	58	37	30	125
Возраст, лет:				
до 50	45	10	8	63
от 50 до 70	59	37	27	123
более 70	8	15	17	40
FDI, мес:				
12 и менее	39	34	8	81
13–36	42	19	21	82
более 36	31	9	23	63
Поражение:				
одностороннее	56	34	22	112
двустороннее	56	28	30	114
Число метастазов:				
3–10	79	36	33	148
более	33	26	19	78
Поражение лимфатических узлов:				
есть	34	15	7	56
нет	78	47	45	170
Операции:				
атипичные резекции	72	–	–	72
комбинированная лобэктомия	22	–	–	22
лобэктомия	10	–	–	10
пневмонэктомия	8	–	–	8

имелись множественные метастазы в лёгких (3 и более), среди них мы выделяли две группы: пациенты с количеством метастазов, доступным для адекватного обнаружения и удаления, и пациентов с массивным поражением лёгочной паренхимы — ближе к диссеминированному. Условно мы разделили эти группы по следующим числам метастатических узлов: от 3 до 10 (n=148) и от 11 и более (n=78). По возрасту различали группы: до 50 лет (n=63), от 50 до 70 лет (n=123) и более 70 лет (n=40). По длительности безрецидивного периода после удаления первичной опухоли (FDI) выделяли группу с данным показателем до 12 мес (n=81), от 12 до 36 мес (n=82) и 36 мес и более (n=63).

Мы не разделяли пациентов в зависимости от размеров опухолевого узла, так как они были множественные. Как показатель, косвенно отражающий величину общей опухолевой массы, учитывали объём выполненного вмешательства. Как правило, операции выполняли в объёме множественных резекций лёгочной ткани, наиболее часто — атипичные резекции. Этот объём предпочитали с учётом необходимости сохранения максимального количества лёгочной паренхимы (n=72). В связи с этим же анатомические резекции выполняли в крайнем случае, т.е. при таком количестве и размере опухолевых узлов, когда атипичные, даже экономные резекции приводят к дефекту, несовместимому с функцией доли или лёгкого. Как правило, это были лобэктомии (n=10) и лобэктомии с атипичными резекциями оставшейся части лёгкого (n=22). Редко выполняли пневмонэктомию (n=8).

Во всех наблюдениях интраоперационно выполняли ревизию лимфатического аппарата (самплинг) или лимфодиссекцию. У пациентов, лечившихся без хирургического вмешательства, поражение лимфатического аппарата определяли по данным КТ и позитронно-эмиссионной томографии. Вторичное лимфогенное метастазирование выявлено у 56 (24,8%) больных, у большинства при меланоме (МЛ) — 60%, колоректальном раке (КРР) и раке почки — 44,4 и 29.1% соответственно.

При обнаружении двустороннего поражения (n=56) часть пациентов оперировали одномоментно, удаляя метастазы с обеих сторон (n=23). У 33 больных метастазы удаляли последовательно с одной и другой стороны с интервалом между операциями 1–2 мес. При операциях по поводу односторонних метастазов операции выполняли одномоментно. У 8 пациентов односторонняя операция сопровождалась ревизией противоположного лёгкого и его корня с использованием

доступа через заднее средостение в наддиафрагмальной области (n=5) и через переднее средостение (n=3).

При одномоментных операциях в качестве оперативного доступа использовали продольную стернотомию (n=7), поперечную стернотомию (n=3) и последовательно боковые торакотомные доступы (n=13), при последовательных операциях — боковую торакотомию.

Все оперированные пациенты выписаны из стационара, летальных исходов не было. Сроки наблюдения за больными составили в среднем 34,5 мес (от 2 до 121).

Для оценки сроков жизни в различных группах больных использовали медиану выживаемости (M). Значимость различия функций выживания в различных группах больных, а также математические модели вероятности выживания к определённому времени в зависимости от рассматриваемых факторов определяли с использованием Log-ranc теста и рассчитывали с помощью математико-статистических процедур анализа выживания (Survival analysis). Графическая демонстрация в группах осуществлена с помощью кривых Каплана—Мейера. Построение моделей вероятности выживания (функций продолжительности жизни) в зависимости от факторов, влияющих на выживание, осуществляли методом регрессионного анализа (В.И.Юнкеров, С.Г.Григорьев, 2002). Для построения регрессионной модели избран метод пропорциональных рисков Кокса [Proportional Hasard (Cox) regression]. Для вычисления указанных критериев использовали компьютерную программу Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение. При исследовании продолжительности жизни выявлено, что она достоверно была выше (p=0,0005) в группе пациентов, подвергнутых хирургическому лечению в объёме полной циторедукции — M=34 мес. В группе, получавшей только комплексное системное лечение, медиана выживаемости составила 17 мес. В группе лечившихся только с использованием симптоматической терапии этот показатель оказался неожиданно высок — 24 мес. Результаты представлены на *рис. 1*.

Большая продолжительность жизни в группе пациентов с симптоматическим лечением, возможно, объясняется тем, что в нашем исследовании среди них было относительно большое количество (23%) пациентов с РМЖ в возрасте более 70 лет, когда заболевание протекает менее агрессивно. Кроме того, в группах лечившихся без хирургического удаления метастазов было относительно значительное количество (10 и 11,5%) пациентов с диссеминированной формой меланомы, плохо подающейся любому лечению, и больных с внутрилёгочными метастазами рака почки (16,1 и 13,4%). Последние, с одной стороны, чувствительны только к иммунно- или малодоступной таргетной терапии, с другой стороны — иногда медленно прогрессируют и без всякого лечения. При сравнительном анализе выживаемости в двух группах не получавших хирургического лечения различия между группами были недостоверны (p=0,641).

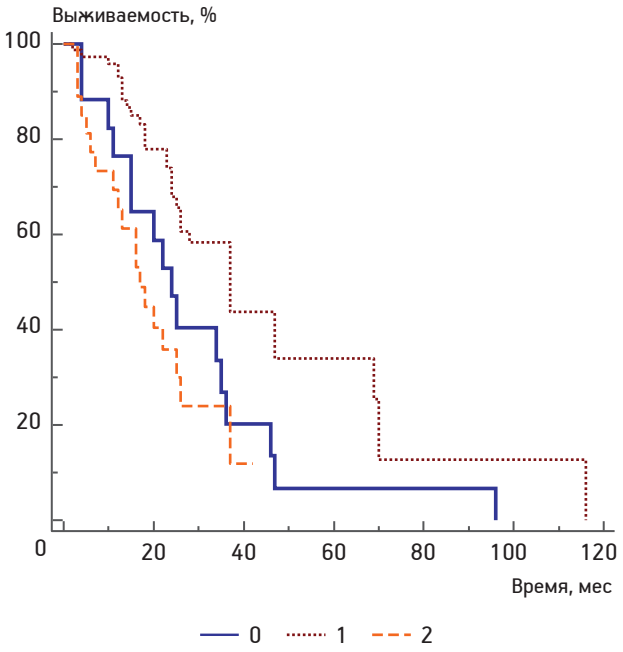

Рис 1. Кривая выживаемости Каплана—Мейера в обследуемых группах.

0 — пациенты, получившие только симптоматическое лечение; 1 — пациенты, получившие комплексное лечение (в том числе хирургическое); 2 — пациенты, получившие системное медикаментозное лечение

На выживаемость не влияло — в одном лёгком локализовались метастазы или в двух. Это относилось к оперированным пациентам и всей популяции обследованных больных (p=0,931 и p=0,643 соответственно). В обеих группах медиана выживаемости была больше у пациентов с двусторонним поражением (M=47 мес и M=36 мес) чем у пациентов с односторонним поражением (M=37 мес и M=26 мес). Возможно, это связано с тем, что наличие односторонних множественных метастазов свидетельствует лишь о том, что с другой стороны метастазы ещё не выявлены в силу малого размера или недостатков диагностики. Именно поэтому некоторые авторы считают необходимым при одностороннем поражении лёгких метастазами ревизовать противоположное лёгкое [17]. Для этого они предлагали использовать оперативный доступ — продольную стернотомию. Интраоперационно метастазы находили при этом на 25–40% чаще, чем при предоперационном обследовании [9].

Следует, однако, отметить, что в последние годы в связи с усовершенствованием лучевой диагностики необходимость в интраоперационном обследовании лёгочной ткани подвергается сомнению. Высокоразрешающая спиральная компьютерная томография позволяет выявлять образования до 2 мм в диаметре, которые с трудом определяются пальпаторно. Такие очаги не

всегда являются метастатическими, даже у онкологических больных. Метастатические же малые очаги часто успешно поддаются системному противоопухолевому лечению. Таким образом, их целесообразно наблюдать на фоне системного лечения и при необходимости оперировать вторым этапом. Тем не менее, в некоторых сомнительных случаях мы считаем целесообразным ревизовать противоположное лёгкое и, что не менее важно, лимфатический аппарат его корня. Однако для этого возможно использовать не довольно травматичную продольную стернотомию, а трансторакальный доступ через переднее или заднее средостение.

Другой возможной причиной того, что мы наблюдали тенденцию к большей продолжительности жизни у пациентов с двусторонним поражением, является то, что к нам попадали преимущественно те пациенты с двусторонним поражением лёгочной ткани, у которых потенциал злокачественности (индексом пролиферативной активности и т.д.) был меньше, чем при одностороннем поражении. Пациенты с двусторонним поражением лёгочной ткани и высоким потенциалом злокачественности в силу быстрого развития заболевания быстро становились инкурабельными и погибали, не попадая в поле зрения онколога.

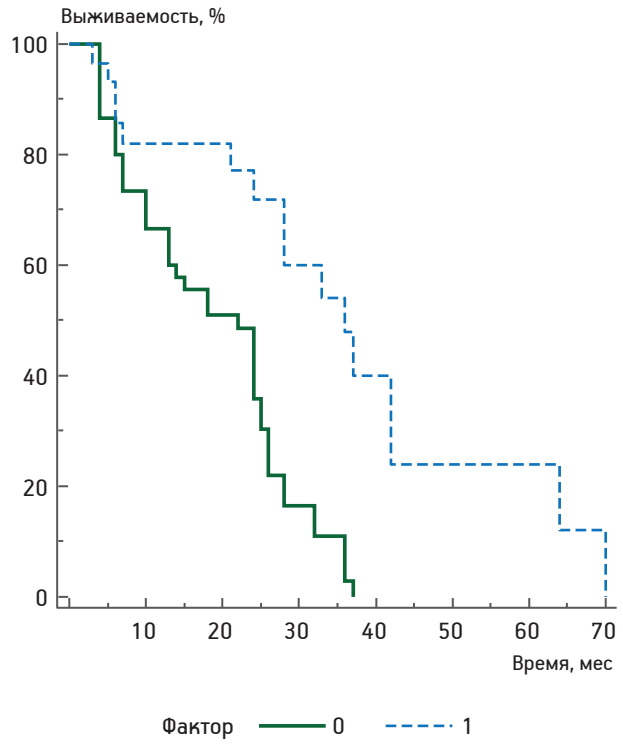

Рис 2. Кривая выживаемости Каплана—Мейера в зависимости от числа метастазов.

1 — пациенты с числом метастазов 10 и менее; 0 — пациенты с числом метастазов более 10

При анализе влияния числа метастазов на результаты лечения лучшие результаты достоверно (p=0,01) получены в группе пациентов с числом метастазов 10 и менее (*рис. 2*). Также на результаты лечения во всех группах пациентов достоверно влияло наличие вторичного лимфогенного метастазирования (p=0,003).

При одновариантном анализе достоверного влияния возраста больного и FDI на результаты лечения не обнаружено как в общей группе больных, так и в группе, получавших хирургическое лечение. Обращает на себя внимание тенденция к увеличению показателей выживаемости у пациентов с увеличением сроков FDI, что согласуется с данными некоторых авторов [7, 10, 11]. У оперированных больных влияние FDI интервала на выживаемость было максимальным. Мы связываем это с тем, что в нашей группе были больные, как правило, с медленным темпом роста метастатической опухоли. Последнее часто обуславливало её позднее проявление. Соответственно при рецидиве метастатического поражения и невозможности проведения повторных операций продолжительности роста опухолевой массы до значений, несовместимых с жизнью, была существенно больше. Косвенно это подтверждает тот факт, что у большинства оперированных пациентов отмечался в различные сроки рецидив метастатического процесса в лёгких (у 73 больных, из них 27 были подвергнуты повторным оперативным вмешательствам).

При множественных метастазах мы не нашли достоверной разницы в способах их удаления (p=0,2), хотя при анатомических резекциях результаты были несколько хуже (M=26 мес), чем при атипичных (M=37 мес). Возможно, это связано с тем, что анатомические резекции выполняли в крайних обстоятельствах, когда невозможна атипичная резекция. Наиболее часто этой причиной были большой размер метастатических узлов или их плотное расположение, когда наиболее вероятно появление вторичного лимфогенного метастазирования, достоверно ухудшающего прогноз.

При двусторонних метастазах лучшие результаты, хоть и недостоверно (p=0,73), были получены при последовательных операциях. Медиана выживаемости при последовательных операциях больше почти на 50%, чем при одномоментных. При одномоментных операциях более существенная разница, хотя также недостоверная (p=0,08), выживаемости отмечена в зависимости от доступа: срединная стернотомия — M=19 мес, билатеральные торакотомные доступы — M=32 мес. Это связываем с тем, что

Таблица 3

Медиана выживаемости (М) пациентов, оперированных по поводу множественных внутрилёгочных метастазов, в зависимости от природы первичной опухоли

Показатель	Природа опухоли						
	КРР	Почка	НМРЛ	РМЖ	Меланома	Саркомы	Матка
М, мес	37	37	27	61,5	12	40	61

при продольном стернотомическом доступе труднее выполнить ревизию и манипуляции на задних сегментах лёгкого. Компромиссным вариантом может служить поперечная стернотомия с минимальным торакотомным компонентом со стороны меньшего поражения, захватывающая передние сегменты.

При проведении одновариантного анализа выявлено, что на результаты при хирургическом лечении достоверно влияла природа опухоли (p=0,008). В *табл. 3* представлены медианы выживаемости оперированных пациентов. Неожиданно большую выживаемость объясняем, с одной стороны, хорошим общесоматическим состоянием пациентов в группах, а также тем, что в силу естественных причин в поле зрения хирурга попадают больные с относительно благоприятным течением метастатического процесса (отсутствием обширной диссеминации и быстрого прогрессирования опухолевого процесса).

Наибольшая выживаемость отмечена в группах, включающих опухоли, чувствительные к химио- и гормонотерапии, таких как опухоли матки, молочной железы. Наиболее низкие показатели были в группе пациентов с метастазами меланомы. По нашим данным, результаты комплексного лечения внутрилёгочных метастазов меланомы с использованием полной циторедукции не отличались от результатов лечения без использования хирургического метода.

При многофакторном анализе (p=0,03) на результаты хирургического лечения достоверно влияли только число метастазов (p=0,02, наличие или отсутствие вторичного лимфогенного метастазирования (p=0,004). В общей группе при построении модели Cox (p<0,001) исход заболевания был лучше у пациентов с применением хирургической циторедукции (p=0,009). Мы связываем это с тем, что в группе пациентов, подвергнутых хирургическому лечению, было больше пациентов с числом метастазов в лёгких до 10. Результаты лечения также существенно ухудшало наличие вторичного лимфогенного метастазирования (*рис. 3*). Остальные рассматриваемые факторы достоверного влияния на исход болезни не оказывали (p>0,05).

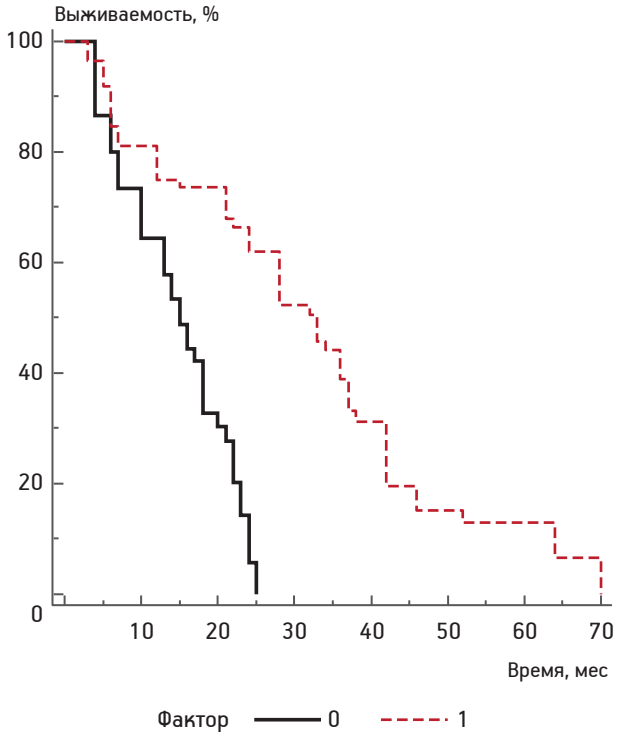

Рис 3. Кривая выживаемости Каплана—Мейера в группах пациентов с наличием или отсутствием вторичного лимфогенного метастазирования.

0 — пациенты со вторичным лимфогенным метастазированием; 1 — пациенты без вторичного лимфогенного метастазирования

Таким образом, в результате проведённого исследования мы делаем вывод, что хирургическое лечение, выполненное в объёме полной циторедукции, может быть рассмотрено как один из методов комплексного лечения пациентов с множественными изолированными внутрилёгочными метастазами. Оперативное лечение возможно вне зависимости от природы опухоли и FDI. Исключение составляют метастазы меланомы, хирургическое лечение которых не улучшает результат. Тем не менее, необходим тщательный подход к постановке показаний для операции, таким образом, чтобы не ухудшить качество жизни и не препятствовала проведению иных методов лечения (медикаментозной и лучевой терапии). Есть мнение, что хорошие результаты, представляемые во многих работах [3, 4, 7], являются не следствием циторедукции,

а тщательного отбора пациентов. Особенно осторожно следует относиться к пациентам с числом метастазов в лёгких более 10, эффект от циторедукции которых сомнителен. Недостатком нашего исследования, явилось относительно небольшое и разнородное число больных, не позволившее сформировать рандомизированные группы. Дальнейшие исследования с накоплением фактического материала должны прояснить роль циторедукции в комплексном лечении больных с множественными изолированными внутрилёгочными метастазами.

Выводы. 1. Хирургическое лечение в объёме полной циторедукции может быть использовано при множественных изолированных внутрилёгочных метастазах.

2. Показания к хирургическому вмешательству следует ставить индивидуально, с учётом числа метастазов, способности пациента перенести операцию и её влияние на качество жизни.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Пикин О. В. Метастатические опухоли лёгких (возможности диагностики и место хирургического метода в лечении): Дис. ... д-ра мед. наук. М., 2006. 228 с.
2. Чиссов В. И., Трахтенберг А. Х., Пикин О. В., Паршин В. Д. Метастатические опухоли лёгких. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 159 с.
3. Aberg T. Selection mechanisms as major determinants of survival after pulmonary metastasectomy // Ann. Thorac. Surg. 1997. Vol. 63, № 3. P. 611–612.
4. Aberg T., Malmberg K. A., Nilsson B., Nou E. The effect of metastasectomy: fact or fiction? // Ann. Thorac. Surg. 1980. Vol. 30, № 4. P. 378–384.
5. Assouad J., Petkova B., Berna P. et al. Renal cell carcinoma lung metastases surgery: pathologic findings and prognostic factors // Ann. Thorac. Surg. 2007. Vol. 84, № 4. P. 1114–1120.
6. Dedirmenci M., Karaca B., Gorumlu G. et al. Efficacy and safety of bevacizumab plus capecitabine and irinotecan regimen for metastatic colorectal cancer // Med. Oncol. 2010. Vol. 27, № 3. P. 585–591.
7. Kim S., Ott H. C., Wright C. D. et al. Pulmonary resection of metastatic sarcoma: prognostic factors associated with improved outcomes // Ann. Thorc. Surg. 2011. Vol. 92, № 5. P. 1780–1786.
8. Kycler W., Laski P. Surgical approach to pulmonary metastases from breast cancer // Breast J. 2012. Vol. 18, № 1. P. 52–57.
9. Margaritora S., Proziella V., D Andrilli A. et al. Pulmonary metastases: can accurate radiological evaluation avoid thoracotomic approach? // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2002. Vol. 21, № 6. P. 1111–1114.
10. Monterio A., Arce N., Bernardo J. et al. Surgical resection of lung metastases from epithelial tumors // Ann. Thorac. Surg. 2004. Vol. 77, № 2. P. 431–437.
11. Rena O., Papalia E., Oliaro A. et al.// Pulmonary metastases from epithelial tumours: late results of surgical treatment // Eur. J. Cardiotorac. Surg. 2006. Vol. 30, № 2. P. 217–222.
12. Siva S., MacManus M., Ball D. Stereotactic radiotherapy for pulmonary oligometastases: a systematic review // J. Thorac. Oncol. 2010. Vol. 5, № 7. P. 1091–1099.
13. Tonnies M., Kollmeier J., Bauer T. T. et al. Curative surgical treatment options for patients with non-small cell lung cancer (NSCLC) and solitary pulmonary metastasis // Pneumologie. 2012. Vol. 66, № 4. P. 218–223.
14. Van Cutsem E., Rivera F., Berry S. et al. Safety and efficacy of first-line bevacizumab with FOLFOX, XELOX, FOLFIRI and fluoropyrimidines in metastatic colorectal cancer: the BEAT study // Ann. Oncol. 2009. Vol. 20, № 11. P. 1842–1847.
15. Vodicka J., Spidlen V., Simanek V. et al. Surgical therapy of pulmonary metastases of colorectal cancer ten-year results // Rozhl. Chir. 2012. Vol. 91, № 2. P. 81–86.
16. Weiser M. R., Downey R. J., Leung D. H., Brennan M. F. Repeat resection of pulmonary metastases in patients with soft-tissue sarcoma // J. Am. Coll. Surg. 2000. Vol. 191, № 2. P. 184–190.
17. Younes R. N., Gross J. L., Deheinzelin D. Surgical resection of unilateral lung metastases: is bilateral thoracotomy necessary? // World J. Surg. 2002. Vol. 26, № 9. P. 1112–1116.

Поступила в редакцию 09.04.2014 г.

A. V. Reshetov[1], A. V. El'kin[1], G. V. Nikolaev[2], O. E. Kakysheva[1], D. I. Kovalenko[1]

SURGICAL TREATMENT OF MULTIPLE ISOLATED INTRAPULMONARY METASTASES

[1] I. I. Mechnikov North-Western State Medical University, Saint-Petersburg; [2] V. A. Almazov Federal centre of the heart, blood and endocrinology

An analysis of treatment results was made in 226 patients with multiple isolated intrapulmonary metastases of solid tumors. It appears that surgical removal of metastases was possible in patients with satisfactory functional resources and accurate evaluation in order to validate the indications for surgery. The operation shouldn't result in considerable reduction of quality of life and didn't prevent using other methods of treatment such as medicamental and radiation therapy. The indications to surgical intervention have to be set as individual in consideration of the number of metastases and potential of the patient to undergo the surgery.

Key words: *intrapulmonary metastases, cytoreduction, stereotomy*