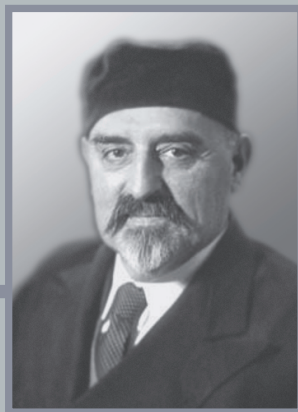


ISSN 2305-218X (Print)
ISSN 2309-4745 (Online)

ОНКОЛОГИЯ

Журнал
имени П.А. Герцена



Том 11
3'2022

Научно-практический журнал

МЕДИА  СФЕРА

Московский научно-исследовательский
онкологический институт им. П.А. Герцена
Издательство «Медиа Сфера»

«Онкология. Журнал им. П.А. Герцена» —
научно-практический рецензируемый
медицинский журнал
Выходит 6 раз в год

Журнал представлен в следующих международ-
ных базах данных и информационно-справоч-
ных изданиях: РИНЦ (Российский индекс
научного цитирования), Ulrich's Periodicals
Directory, Google Scholar.

Решением Высшей аттестационной комиссии (ВАК)
Министерства образования и науки РФ журнал
«Онкология. Журнал имени П.А. Герцена» включен
в Перечень ведущих рецензируемых научных журналов
и изданий, выпускаемых в Российской Федерации,
в которых рекомендована публикация основных резуль-
татов диссертационных исследований на соискание
ученых степеней доктора и кандидата наук.

Издательство «Медиа Сфера»:

127238 Москва,
Дмитровское ш., д. 46, корп. 2, этаж 4
Тел.: +7(495)482-43-29, +7(495)482-06-04
Факс: +7(495) 482-43-12
E-mail: info@mediasphera.ru
www.mediasphera.ru

Адрес для корреспонденции:

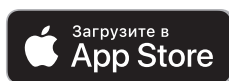
127238 Москва, а/я 54, Медиа Сфера
Отдел рекламы: +7(495)482-06-04
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Отдел подписки: +7(495)482-53-36
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Редакция не несет ответственности за содержание
рекламных материалов. Точка зрения авторов мо-
жет не совпадать с мнением редакции. К публика-
ции принимаются только статьи, подготовленные
в соответствии с правилами для авторов. Направ-
ляя статью в редакцию, авторы принимают условия
договора публичной оферты. С правилами для ав-
торов и договором публичной оферты можно озна-
комиться на сайте: www.mediasphera.ru. Полное или
частичное воспроизведение материалов, опублико-
ванных в журнале, допускается только с письмен-
ного разрешения издателя — издательства «Медиа
Сфера».

Адрес редакции:

125284 Москва,
2-й Боткинский проезд, д. 3
Московский научно-исследовательский
онкологический институт им. П.А. Герцена
Тел.: +7(495)945-86-55
E-mail: Herzen-onkol@mail.ru
Зав. редакцией И.Н. Соколова

Оригинал-макет изготовлен издательством
«Медиа Сфера».



Подписной индекс по каталогу «Почты России» — ПМ041

Подписано в печать 10.05.2022
Формат 60×90 1/8. Тираж 5000 экз.
Усл. печ. л. 9,5. Заказ 2976
Отпечатано в ООО «ПКФ СОЮЗ-ПРЕСС»

ОНКОЛОГИЯ

Журнал имени П.А. Герцена

Том 11

3'2022

НАУЧНО-ПРАКТИЧЕСКИЙ ЖУРНАЛ

РЕДАКЦИОННАЯ КОЛЛЕГИЯ

Главный редактор А.Д. Каприн, акад. РАН
Б.Я. Алексеев, д.м.н., проф. (зам. гл. редактора)
А.М. Беляев, д.м.н., проф.
А.В. Бойко, д.м.н., проф.
В.И. Борисов, д.м.н., проф.
О.И. Кит, член-корр. РАН
С.А. Красный, д.м.н., проф.
А.С. Мамонтов, д.м.н., проф. (отв. секретарь)
И.П. Мошуров, д.м.н.
Е.Р. Немцова, д.б.н.
Е.Г. Новикова, д.м.н., проф.
А.Е. Орлов, д.м.н.
С.Л. Поляков, д.м.н.
И.В. Решетов, акад. РАН
Н.С. Сергеева, д.м.н., проф.
В.А. Солодкий, акад. РАН
В.В. Старинский, д.м.н., проф. (зам. гл. редактора)
Г.А. Франк, акад. РАН
Р.Ш. Хасанов, член-корр. РАН
Е.В. Хмелевский, д.м.н., проф.
В.И. Чиссов, акад. РАН
Е.Л. Чойнзонов, акад. РАН
В.Д. Чхиквадзе, д.м.н., проф.
Ю.А. Шельгин, акад. РАН
С.А. Шинкарев, д.м.н.

Иностранные члены редколлегии

Kásler Miklós, Prof. (Hungary)
Nur Olgun, Prof. (Turkey)
Christoph Zielinski, Prof. (Austria)
Jack Welch, MD, PhD (USA)
Rafael Molina, MD (Spain)
Edvard L. Trimble, MD, MPH (USA)
Salim Nidal, MD (Israel)
Martin Flür, MD (Germany)
Radan Džodić, Prof. (Serbia)
Giovanni Apolone, MD (Italy)
Claudio Lombardo, Prof. (OEIC)

**P.A. Herzen Moscow Oncology
Research Institute**

Media Sphera Publishing Group

Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena
(P.A. Herzen Journal of Oncology) is a scientific-
and-practical peer-reviewed bimonthly journal
published since 2012.

The journal is indexed in RSCI (Russian Science
Citation Index), Ulrich's Periodicals Directory,
Google Scholar.

Media Sphera Publishing Group:

46-2, Dmitrovskoe sh., Moscow,
Russian Federation, 127238
Phone: +7(495)482-43-29
Fax: +7(495)482 43-12
E-mail: info@mediasphera.ru
URL: http://mediasphera.ru/
Advertising department:
Phone: +7(495)482-06-04
E-mail: reklama@mediasphera.ru
Subscription department:
Phone: +7(495)482-53-36
E-mail: zakaz@mediasphera.ru

Address of the Editorial Office:

P.A. Herzen Moscow Oncology Research
Institute, 3, 2nd Botkinsky Proezd,
Moscow 125284
Tel.: +7(495)945-86-55
E-mail: Herzen-onkol@mail.ru
Managing Editor: I.N. Sokolova

**In accordance with the resolution of the Higher
Attestation Commission of the Ministry of Edu-
cation and Science of the Russian Federation,
the Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena**
(P.A. Herzen Journal of Oncology) **was included**
in the List of Leading Peer-Reviewed Journals and
Periodicals issued in the Russian Federation where
the main results of Candidate and Doctor Theses
are recommended to be published.

The Editorial Board is not responsible for the con-
tent of advertising materials. Editorial opinion does
not always coincide with the opinion of the authors.
Only the articles prepared in compliance with Au-
thors' guidelines are accepted for publication. When
submitting an article to the Editorial Board, the au-
thors accept the terms and conditions of the public
offer agreement. Authors' guidelines and the pub-
lic offer agreement can be found on website www.
mediasphera.ru. Complete or partial reproduction
is allowed by written permission of the Publisher
(MEDIA SPHERA Publishing Group).



Onkologiya

Zhurnal imeni P.A. Gertsena

(P.A. Herzen Journal of Oncology)

Vol. 11 **3'2022**

A SCIENTIFIC-AND-PRACTICAL JOURNAL

EDITORIAL BOARD

Editor-in-Chief:

A.D. Kaprin, Acad. of the Russian Academy of Sciences
Prof. B.Ya. Alekseev, MD (Deputy Editor-in-Chief)

Prof. A.M. Belyaev, MD
Prof. A.V. Boiko, MD
Prof. V.I. Borisov, MD

O.I. Kit, Corr. Member of the Russian Academy of Sciences
Prof. S.A. Krasny, MD

Prof. A.S. Mamontov, MD (Executive Secretary)

I.P. Moshurov, MD
E.R. Nemtsova, PhD
Prof. E.G. Novikova, MD
A.E. Orlov, MD
S.L. Polyakov, MD

I.V. Reshetov, Acad. of the Russian Academy of Sciences
Prof. N.S. Sergeeva, MD

V.A. Solodky, Acad. of the Russian Academy of Sciences
Prof. V.V. Starinsky, MD (Deputy Editor-in-Chief)

G.A. Frank, Acad. of the Russian Academy of Sciences

R.Sh. Khasanov, Corr. Member of the Russian Academy of Sciences
Prof. E.V. Khmelevsky, MD

V.I. Chissov, Acad. of the Russian Academy of Sciences
E.L. Choinzonov, Acad. of the Russian Academy of Sciences
Prof. V.D. Chkhikvadze, MD

Yu.A. Shelygin, Acad. of the Russian Academy of Sciences
S.A. Shinkarev, MD

Foreign Members of the Editorial Board

Kásler Miklós, Prof. (Hungary)

Nur Olgun, Prof. (Turkey)

Christoph Zielinski, Prof. (Austria)

Jack Welch, MD, PhD (USA)

Rafael Molina, MD (Spain)

Edvard L. Trimble, MD, MPH (USA)

Salim Nidal, MD (Israel)

Martin Flür, MD (Germany)

Radan Džodić, Prof. (Serbia)

Giovanni Apolone, MD (Italy)

Claudio Lombardo, Prof. (OECD)

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

- Галкин В.Н., Есаков Ю.С., Ефтеев Л.А., Туквадзе З.Г., Базылюк А.В., Рагимов Ш.В., Кучевская О.А.*
Инвазивное медиастинальное стадирование немелкоклеточного рака легкого — непосредственные результаты и роль в определении тактики лечения 5
- Пикин О.В., Колбанов К.И., Рябов А.Б., Александров О.А., Глушко В.А., Воробьева Ю.Е.*
Комбинированный доступ в хирургическом лечении пациентов с опухолями внутригрудной локализации. 13
- Дробязгин Е.А., Чикинев Ю.В., Красильников С.Э.*
Опыт эндоскопической хирургии при лечении доброкачественных и злокачественных опухолей дыхательных путей 18

ОПЫТ РАБОТЫ

- Бухаров А.В., Державин В.А., Ядрина А.В., Ерин Д.А., Елхов Д.О., Алиев М.Д.*
Хирургическое лечение пациентов с метастатическим поражением грудины. 25
- Лисичкин И.А., Гончаров А.Н., Круглов Е.А., Унгуриян В.М., Воробьев Н.В., Крашенинников А.А.*
Освоение техники лапароскопической радикальной простатэктомии на примере регионального онкологического центра 31
- Гамаюнов С.В., Шегурова М.М., Овчинникова Е.Г., Шумская И.С., Клейментьева Т.П.*
Опыт применения атезолизумаба в комбинированной терапии мелкоклеточного рака легкого: анализ собственных данных 36

ОРГАНИЗАЦИЯ ЗДРАВООХРАНЕНИЯ

- Александрова Л.М., Мамонтов А.С., Каприн А.Д., Хасанов Р.Ш.*
Результативность вторичной профилактики злокачественных новообразований в условиях пандемии COVID-19 41

КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ

- Телегина Л.В., Пирогов С.С., Водолеев А.С., Карпова Е.С., Рябов А.Б., Каприн А.Д.*
Возможности комбинированной эндоскопической хирургии в лечении пациентки с редкой опухолью левого главного бронха 49
- Тер-Ованесов М.Д., Левицкий А.В., Авдалян А.М., Габоян А.С., Жук А.И., Кукош М.Ю., Проценко Д.Н.*
Редкий случай местнораспространенной первичной меланомы желудка с переходом на пищевод 53

ОБЗОРЫ

- Дмитриев В.Н., Лядов В.К., Лядова М.А., Шаманов А.В.*
Конституциональные особенности онкологических пациентов как предиктор эффективности иммунотерапии. 57

ЛЕКЦИЯ

- Колбанов К.И., Рябов А.Б., Пикин О.В., Глушко В.А.*
Международная классификация TNM и диагноз «рак легкого» 65

ORIGINAL ARTICLES

Galkin V.N., Esakov Yu.S., Efteev L.A., Tukvadze Z.G., Bazylyuk A.V., Ragimov Sh.V., Kuchevskaya O.A.
 Invasive mediastinal staging of non-small-cell lung cancer: immediate results and a role in determining treatment policy5

Pikin O.V., Kolbanov K.I., Ryabov A.B., Aleksandrov O.A., Glushko V.A., Vorobyeva Yu.E.
 Combined access in the surgical treatment of patients with intrathoracic tumors 13

Drobyazgin E.A., Chikinev Yu.V., Krasilnikov S.E.
 The experience of endoscopic surgery in the treatment of benign and malignant airway tumors 18

EXPERIENCE

Bukharov A.V., Derzhavin V.A., Yadrina A.V., Erin D.A., Elkhov D.O., Aliev M.D.
 Surgical treatment in patients with a sternal metastatic lesion25

Lisichkin I.A., Goncharov A.N., Kruglov E.A., Unguryan V.M., Vorobyev N.V., Krasheninnikov A.A.
 Adoption of the technique of laparoscopic radical prostatectomy on the example of the regional cancer center.31

Gamayunov S.V., Shegurova M.M., Ovchinnikova E.G., Shumskaya I.S., Kleimentyeva T.P.
 Experience with atezolizumab combination therapy for small cell lung cancer: analysis of the authors' own data36

HEALTHCARE ORGANIZATION

Aleksandrova L.M., Mamontov A.S., Kaprin A.D., Khasanov R.Sh.
 The effectiveness of secondary prevention of malignant neoplasms during the COVID-19 pandemic 41

CLINICAL OBSERVATIONS

Telegina L.V., Pirogov S.S., Vodoleev A.S., Karpova E.S., Ryabov A.B., Kaprin A.D.
 Possibilities of combined endoscopic surgery in the treatment of a female patient with a rare tumor of the left main bronchus.49

Ter-Ovanesov M.D., Levitsky A.V., Avdalyan A.M., Gaboyan A.S., Zhuk A.I., Kukosh M.Yu., Protsenko D.N.
 A rare case of locally advanced primary gastric melanoma with esophageal extension53

REVIEWS

Dmitriev V.N., Lyadov V.K., Lyadova M.A., Shamanov A.V.
 Cancer patients' constitutional features as a predictor of the efficiency of immunotherapy57

LECTURE

Kolbanov K.I., Ryabov A.B., Pikin O.V., Glushko V.A.
 International TNM classification and the diagnosis of lung cancer65

Инвазивное медиастинальное стадирование немелкоклеточного рака легкого — непосредственные результаты и роль в определении тактики лечения

© В.Н. ГАЛКИН, Ю.С. ЕСАКОВ, Л.А. ЕФТЕЕВ, З.Г. ТУКВАДЗЕ, А.В. БАЗЫЛЮК, Ш.В. РАГИМОВ, О.А. КУЧЕВСКАЯ

ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Рак легкого занимает ведущие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности. Исключение метастатического поражения внутригрудных лимфатических узлов при стадировании первичного немелкоклеточного рака легкого играет важную роль с точки зрения прогноза и определения тактики дальнейшего лечения.

Цель исследования. Проанализировать непосредственные результаты и клиническую эффективность медиастинального стадирования резектабельного рака легкого с использованием медиастиноскопии и видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии (ВАМЛА).

Материал и методы. В период с августа 2020 г. по декабрь 2021 г. проведен ретроспективный анализ непосредственных результатов медиастиноскопии и ВАМЛА у 15 и 45 пациентов соответственно. Медиана возраста составила 63 года (58; 69 лет) (возрастная группа от 42 до 77 лет), преобладали мужчины — 55:5. Центральный рак выявлен у 24 (40%) пациентов. Размер первичной опухоли варьировал от 8 до 107 мм с медианой 45 (32; 72) мм.

Результаты. Медиана количества удаленных лимфатических узлов при ВАМЛА составила 14,5 (10; 20). Метастатическое поражение внутригрудных лимфатических узлов подтверждено в 20 (33,3%) наблюдениях из 60 (95% ДИ 22,7—45,9%) с поражением коллекторов N2, N3 и N1 у 16 (26,7%), 3 (5%) и 1 (1,7%) пациентов соответственно. Стадия заболевания после инвазивного стадирования и до начала лечения была изменена у 26 (43,3%) из 60 пациентов (95% ДИ 31,6—55,9%) с повышением и понижением у 8 (13,3%; 95% ДИ 6,9—24,2%) и 18 (30%; 95% ДИ 19,9—42,5%) пациентов соответственно. После стадирующей операции на хирургическое лечение, химиотерапию и химиолучевую терапию маршрутизированы 27 (45%), 31 (51,7%) и 2 (3,3%) пациентов соответственно. Хирургическое лечение на первом этапе было выполнено в 27 наблюдениях, после неоадьювантной лекарственной терапии — 8 пациентам.

Заключение. Инвазивное медиастинальное стадирование играет важную роль в оценке локорегионарной распространенности немелкоклеточного рака легкого, оно позволяет выделить как пациентов, нуждающихся в комбинированном лечении, так и группу больных с первичной гипердиагностикой поражения внутригрудных лимфатических узлов, которым может быть предложено радикальное хирургическое лечение.

Ключевые слова: рак легкого, стадирование, медиастиноскопия, ВАМЛА.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Галкин В.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>

Есаков Ю.С. — <https://orcid.org/0000-0002-5933-924X>

Ефтеев Л.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9054-0742>

Туквадзе З.Г. — <https://orcid.org/0000-0002-4550-6107>

Базылюк А.В. — <https://orcid.org/0000-0003-0984-9783>

Рагимов Ш.В. — <https://orcid.org/0000-0003-1471-2255>

Кучевская О.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1568-8683>

Автор, ответственный за переписку: Есаков Ю.С. — e-mail: lungosurgery@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Галкин В.Н., Есаков Ю.С., Ефтеев Л.А., Туквадзе З.Г., Базылюк А.В., Рагимов Ш.В., Кучевская О.А. Инвазивное медиастинальное стадирование немелкоклеточного рака легкого — непосредственные результаты и роль в определении тактики лечения. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2022;11(3):5–12. <https://doi.org/10.17116/onkolog2022110315>

Invasive mediastinal staging of non-small-cell lung cancer: immediate results and a role in determining treatment policy

© V.N. GALKIN, YU.S. ESAKOV, L.A. EFTEEV, Z.G. TUKVADZE, A.V. BAZYLYUK, SH.V. RAGIMOV, O.A. KUCHEVSKAYA

City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow, Russia

ABSTRACT

Lung cancer occupies leading positions in the structure of cancer morbidity and mortality. The exclusion of metastatic intrathoracic lymph nodes when staging primary non-small-cell lung cancer (NSCLC) plays an important role in terms of prognosis and determination of further treatment policy.

Objective. To analyze the immediate results and clinical efficacy of mediastinal staging of resectable lung cancer, by using mediastinoscopy and video-assisted mediastinal lymphadenectomy (VAMLA).

Material and methods. In August 2020 to December 2021, the immediate results of mediastinoscopy and VAMLA were retrospectively analyzed in 15 and 45 patients, respectively. The median age was 63 years (58; 69 years); (the age group aged 42 to 77 years); there was a male preponderance (55:5). Central cancer was detected in 24 (40%) patients. The primary tumor size varied from 8 to 107 mm with a median of 45 (32; 72) mm.

Results. The median number of resected lymph nodes was 14.5 (10; 20) in the VAMLA group. Metastatic intrathoracic lymph nodes were confirmed in 20 (33.3%) of the 60 cases (95% CI 22.7-45.9%) with the affected N2, N3, and N1 collectors in 16 (26.7%), 3 (5%), and 1 (1.7%) patients, respectively. The disease stage after invasive staging and before treatment was changed in 26 (43.3%) of the 60 patients (95% CI 31.6-55.9%), with an increase or decrease in 8 (13.3%) (95% CI 6.9-24.2%) and 18 (30%) patients (95% CI 19.9-42.5%), respectively. After staging surgery, surgical treatment, chemotherapy, and chemoradiotherapy were used in 27 (45%), 31 (51.7%) and 2 (3.3%) patients, respectively. Surgical treatment was performed in 27 cases at the first stage and in 8 patients after neoadjuvant drug therapy.

Conclusion. Invasive mediastinal staging plays an important role in assessing the locoregional prevalence of NSCLC, allowing identification of both patients in need of combination treatment and a group of patients with primary overdiagnosis of intrathoracic lymph node involvement who can be offered radical surgical treatment.

Keywords: lung cancer, staging, mediastinoscopy, VAMLA.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Galkin V.N. — <https://orcid.org/0000-0002-6619-6179>

Esakov Yu.S. — <https://orcid.org/0000-0002-5933-924X>

Efteev L.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9054-0742>

Tukvadze Z.G. — <https://orcid.org/0000-0002-4550-6107>

Bazylyuk A.V. — <https://orcid.org/0000-0003-0984-9783>

Ragimov Sh.V. — <https://orcid.org/0000-0003-1471-2255>

Kuchevskaya O.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1568-8683>

Corresponding author: Esakov Y.S. — e-mail: lungurgery@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Galkin VN, Esakov YuS, Efteev LA, Tukvadze ZG, Bazylyuk AV, Ragimov ShV, Kuchevskaya OA. Invasive mediastinal staging of non-small-cell lung cancer: immediate results and a role in determining treatment policy. *P.A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena.* 2022;11(3):5–12. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog2022110315>

Рак легкого занимает лидирующие позиции в структуре онкологической заболеваемости и смертности [1, 2]. Несмотря на совершенствование лучевых методов диагностики, более 70% пациентов на момент первичного обращения к онкологу имеют распространенные и местнораспространенные формы заболевания, требующие мульти-модального лечения [3]. Стадирование немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) невозможно без точной информации о метастатическом поражении внутригрудных лимфатических узлов. Несмотря на широкий арсенал методов морфологической верификации лимфатических узлов средостения, их рутинное применение остается предметом дискуссии с точки зрения целесообразности, информативности и прогностической ценности полученных результатов [4]. В настоящей работе представлены результаты внедрения медиастинскопии и видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии (ВАМЛА) в алгоритм стадирования пациентов с первичным резектабельным НМРЛ.

Цель исследования — проанализировать непосредственные результаты и клиническую эффективность медиастинального стадирования резектабельного рака легкого с использованием медиастинскопии и видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ непосредственных результатов инвазивного медиастинального стадирования пациентов с НМРЛ в период с августа 2020 г. по декабрь 2021 г. Всего на стационарном лечении находились 485 пациентов, которым выполнено 234 радикальных, 38 паллиативных и 310 диагностических операций. По-

вторные госпитализации были необходимы 97 пациентам. Инвазивная диагностика с целью оценки распространенности опухоли по медиастинальным лимфатическим узлам (*n*-стадирование) проведена в 108 (22,3%) наблюдениях. Пациенты после трансбронхиальной эндосонографии (EBUS, *n*=45) исключены из анализа. Также исключены 2 пациента с ранее леченным НМРЛ, которым медиастинскопия выполнена с целью верификации прогрессирования в лимфатические узлы средостения, и 1 пациент после медиастинскопии из-за недостатка данных в первичной медицинской документации.

Таким образом, проведена оценка непосредственных результатов диагностики у 60 пациентов: после медиастинскопии и ВАМЛА в 15 и 45 наблюдениях соответственно. Методика выполнения медиастинскопии включала биопсию лимфатических узлов групп 7, 10R, 10L, 2–4R, 4L, 2L по Классификации Международной ассоциации исследования рака легкого (IASLC, 2008) [5]. По мере накопления опыта выполнения медиастинскопии с целью обеспечения лучшего контроля над операционным полем мы перешли на полное удаление лимфатических узлов указанных выше групп с окружающей клетчаткой в соответствии с протоколом проведения ВАМЛА, опубликованным М. Hürtgen и соавт. [6].

Возраст пациентов составил от 42 до 77 лет с медианой 63 года (58; 69 лет). Соотношение мужчин и женщин: 55:5. Центральный рак диагностирован у 24 (40%) пациентов. Размер первичной опухоли составил от 8 до 107 мм с медианой 45 (32; 72) мм. Распределение по локализации первичной опухоли: верхняя, средняя и нижняя доля правого легкого в 19, 6 и 11 наблюдениях, верхняя и нижняя доля левого легкого в 17 и 7 наблюдениях соответственно.

Таблица 1. Распределение частоты биопсии/удаления различных групп лимфатических узлов при медиастиноскопии и ВАМЛА**Table 1.** Frequency distribution of biopsy/resection of various groups of lymph nodes during mediastinoscopy and VAMLA

Операция	Группа лимфатических узлов						
	7	2R	4R	2L	4L	10R	10L
Медиастиноскопия (n=15)	15 (100)	10 (66,7)	14 (93,3)	1 (6,7)	11 (73,3)	4 (26,7)	1 (6,7)
ВАМЛА (n=45)	45 (100)	42 (93,3)	45 (100)	15 (33,3)	43 (95,6)	18 (40)	12 (26,7)

Таблица 2. Распределение пациентов в группах ВАМЛА и медиастиноскопии в зависимости от пораженных коллекторов лимфатических узлов**Table 2.** Distribution of patients in the VAMLA and mediastinoscopy groups according to the affected lymph node collectors

Метод верификации	Патоморфологическое стадирование, pN				Итого
	pN0	pN1	pN2	pN3	
Медиастиноскопия	10	0	4	1	15
ВАМЛА	30	1	12	2	45
Всего	40	1	16	3	60

Критерии отбора пациентов на инвазивное стадирование включали: центральный рак, размер периферической опухоли более 30 мм, медиастинальную лимфаденопатию (размер лимфатического узла более 10 мм по короткой оси) и/или повышенную метаболическую активность по данным ПЭТ-КТ ($SUV_{max} > 2,5$) [7–10].

Клиническое стадирование НМРЛ проводили на основании данных лучевых методов обследования (МСКТ грудной клетки, брюшной полости и/или ПЭТ-КТ; МРТ головного мозга и сцинтиграфию скелета выполняли по показаниям) с последующей оценкой статуса pN2 после инвазивной диагностики и окончательного патоморфологического стадирования у пациентов после радикального хирургического лечения.

Результаты

Медиана количества удаленных лимфатических узлов при ВАМЛА составила 14,5 (10; 20). В связи с наличием в группе ВАМЛА пациентов, которым лимфаденэктомия проведена с частичной фрагментацией лимфатических узлов, количество которых посчитано только при сохранении капсулы (n=34). Частота биопсии или удаления разных групп лимфатических узлов при медиастиноскопии и ВАМЛА представлена в **табл. 1**.

Распределение первичной опухоли по морфологической природе включало аденокарциному, плоскоклеточный рак, мелкоклеточный рак, нейроэндокринную опухоль и плеоморфную саркому в 23 (38,3%), 32 (53,3%), 1 (1,7%), 3 (5%) и 1 (1,7%) наблюдении соответственно.

Морфологическая верификация первичной опухоли до стадирующей операции получена у 51 (85%) пациента из 60 (95% ДИ 73,9–91,9%). Методы дооперационной верификации включали трансторакальную биопсию под контролем МСКТ (n=28), ФБС (n=23), включая криобиопсию (1). У двоих пациентов первичная опухоль верифицирована одновременно с плановой операцией после завершения медиастинального стадирования в течение одного наркоза. В 7 наблюдениях первичная опухоль до этапа медиастинального стадирования не была верифицирована в связи с локализацией (наиболее часто периферически в парамедиастинальных отделах легкого). У 5 пациентов из этой груп-

пы диагноз морфологически верифицирован на основании медиастинального стадирования как плоскоклеточный, аденокарцинома, мелкоклеточный и нейроэндокринный рак в 1, 1, 1 и 3 наблюдениях соответственно. Все пациенты из указанной подгруппы были направлены на химиотерапевтическое лечение. Два пациента оперированы после отрицательного результата медиастиноскопии в плановом порядке с интраоперационной верификацией диагноза.

Одним из оснований включения пациентов в группу инвазивного медиастинального стадирования была резектабельность первичной опухоли. Метастатическое поражение лимфатических узлов средостения при медиастиноскопии или ВАМЛА суммарно выявлено у 20 (33,3%) из 60 пациентов (95% ДИ 22,7–45,9%) с поражением коллекторов N2, N3 и N1 у 16 (26,7%), 3 (5%) и 1 (1,7%) пациента соответственно. При сравнении частоты обнаружения метастазов во внутригрудных лимфатических узлах при медиастиноскопии и ВАМЛА статистически значимой разницы в серии наблюдений получено не было ($p=0,99$, Mann–Whitney U-Test). Распределение пациентов в группах ВАМЛА и медиастиноскопии в зависимости от пораженных коллекторов лимфатических узлов представлено в **табл. 2**.

Необходимо отметить, что поражение коллектора N1 (в группе 10R) при патоморфологическом исследовании выявлено у 1 пациента, однако стадию заболевания (cN1) у пациентов с рентгенологическими признаками поражения лимфатических узлов групп 10–11 не меняли до радикальной операции в связи с отсутствием биопсии лимфатических узлов корня легкого (**табл. 3**).

На основании клинической оценки до стадирующей операции распределение по стадиям (TNM8) было следующим: IA2 – 2 (3,3%), IA3 – 1 (1,7%), Ib – 7 (11,7%), Pa – 4 (6,7%), Pb – 6 (10%), IIIA – 31 (51,7%), IIb – 5 (8,3%), IIc – 2 (3,3%), IV – 2 (3,3%); после стадирования: IA2 – 1 (1,7%), IA3 – 1 (1,7%), Ib – 11 (18,3%), Pa – 6 (10%), Pb – 12 (20%), IIIA – 19 (31,7%), IIb – 5 (8,3%), IIc – 3 (5%), IV – 2 (3,3%). Миграция стадии заболевания после инвазивной медиастинальной диагностики представлена на **рис. 1**.

Таким образом, стадия заболевания до начала лечения была изменена у 26 (43,3%) пациентов из 60 (95% ДИ 31,6–55,9%), из них в 8 (13,3%; 95% ДИ 6,9–24,2%) на-

Таблица 3. Соотношение клинического (cN) и морфологического (pN) стадирования лимфатических узлов средостения
Table 3. The ratio of clinical nodal (cN) and pathological nodal (pN) staging of mediastinal lymph nodes

Клиническое стадирование, cN	Патоморфологическое стадирование, pN				Итого
	pN0	pN1	pN2	pN3	
cN0	21	0	2	1	24
cN1	6	1	3	0	10
cN2	13	0	8	2	23
cN3	0	0	3	0	3
Всего	40	1	16	3	60

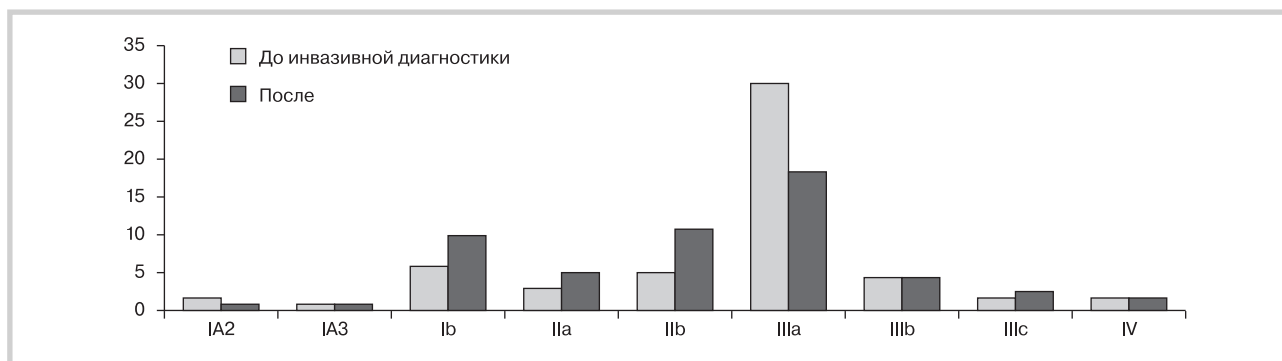


Рис. 1. Миграция стадии заболевания (по TNM8) после медиастиальной диагностики.

Fig. 1. Disease stage migration (according to TNM8) after mediastinal diagnosis

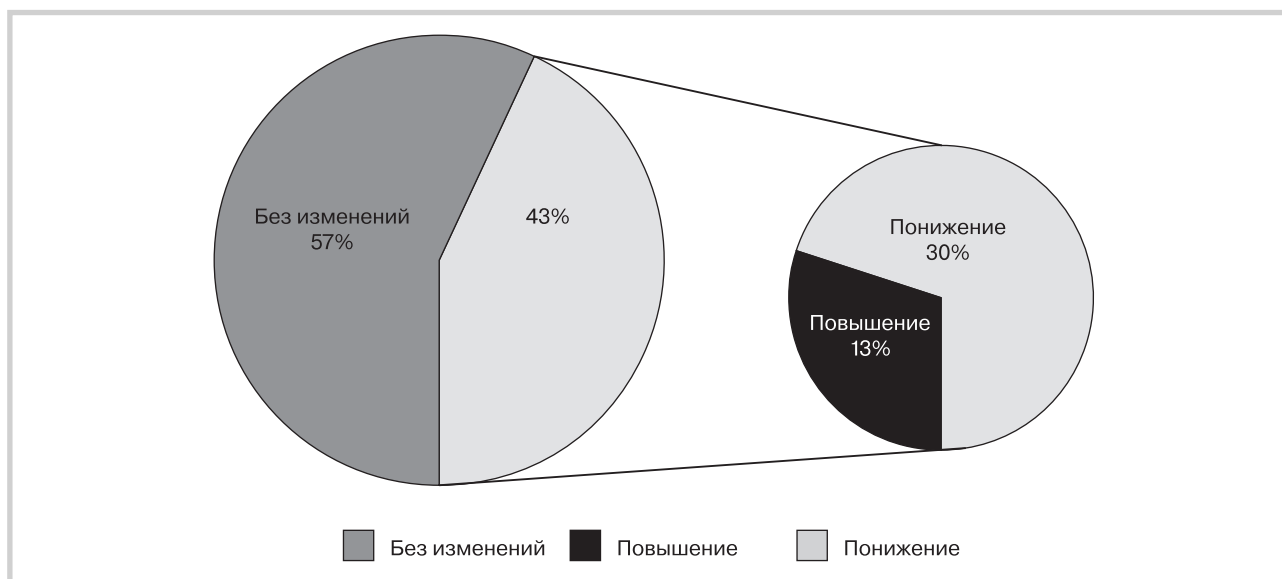


Рис. 2. Изменение стадии заболевания после инвазивной медиастиальной диагностики.

Fig. 2. Change in the disease stage after invasive mediastinal diagnosis

блюдениях отмечено повышение стадии, в 18 (30%; 95% ДИ 19,9–42,5%) — понижение (рис. 2).

После завершения диагностического этапа на первичное хирургическое лечение, химиотерапию и химиолучевую терапию были направлены 27 (45%), 31 (51,7%) и 2 (3,3%) пациента из 60 соответственно. До начала января 2022 г. операции выполнены 35 пациентам в объеме лоб-, билоб- и пневмонэктомии в 26 (74,3%), 5 (14,3%) и 4 (11,4%) наблюдениях соответственно. Все пневмон- и билобэктомии выполнены в открытом варианте, 5 (18,5%) лобэкто-

мий из 27 — торакоскопически. Операция на первом этапе лечения и после неoadъювантной химиотерапии проведена в 27 и 8 наблюдениях соответственно. Объем выполненных операций представлен в табл. 4.

В настоящем исследовании все диагностические операции выполнены двумя хирургами по единому протоколу. Время выполнения операций варьировало от 35 до 215 мин с медианой 82 (67; 95) мин без статистической разницы в группе медиастиноскопии и ВМЛЖА — 85 (70; 100) мин против 80 (65; 95) мин соответственно

Таблица 4. Объемы операций, выполненных на первом этапе лечения и после неoadъювантной химиотерапии (НАПХТ)
Table 4. Volumes of operations performed at the first stage of treatment and after neoadjuvant chemotherapy (NACT)

Этап лечения	Объем операции				Итого
	лобэктомия		билобэктомия	пневмонэктомия	
	открытая	VATS			
I этап	15	5	4	3	27
После НАПХТ	6	—	1	1	8
Всего	26		5	4	35

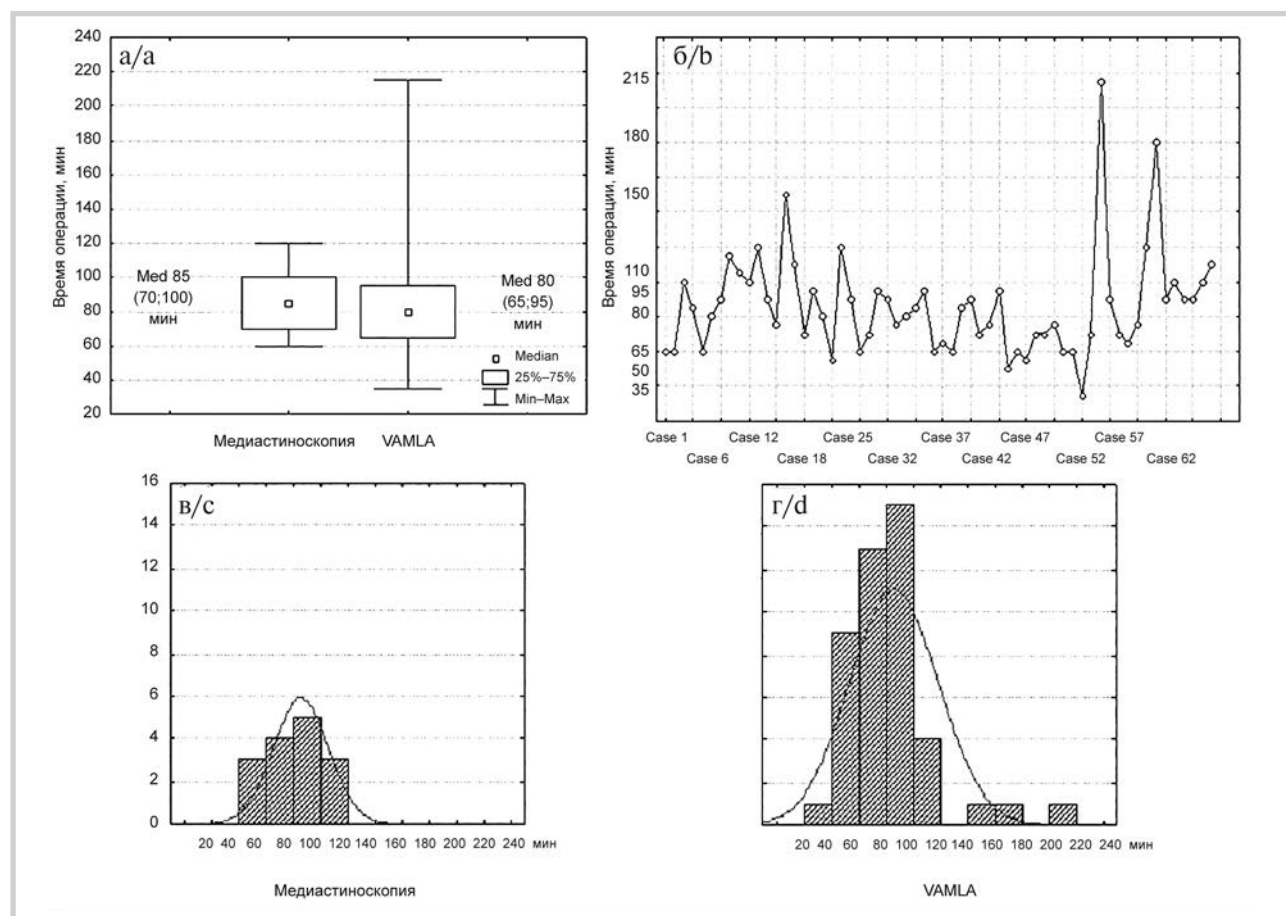


Рис. 3. Время выполнения и кривая обучения медиастинотомии и ВАМЛА.

а — медианы времени медиастинотомии и ВАМЛА; б — кривая обучения (время/порядковый номер операции); в—г — гистограмма распределения времени операции и количества процедур медиастинотомии (в) и ВАМЛА (г).

Fig. 3. The time of and the learning curve for mediastinoscopy and VAMLA.

а — the median time of mediastinoscopy and VAMLA; б — the learning curve (time/serial number of an operation); с—d — the histogram of the distribution of the operation time and the number of procedures for mediastinoscopy (с) and VAMLA (d).

(рис. 3). Время госпитализации составило от 2 до 15 сут с медианой 6 (4; 8) сут, длительность послеоперационного периода варьировала от 1 до 12 сут с медианой 2 (2; 4) сут. В представленной серии наблюдений не дренировали средостение при завершении операции.

Осложнения. У пациентов после проведения медиастинотомии осложнений не было. При выполнении ВАМЛА у 3 (6,7%; 95% ДИ 2,3—17,9%) из 45 пациентов отмечена травма левого возвратного гортанного нерва, клинически проявившаяся осиплостью. В одном наблюдении отмечено формирование серомы, которая была дренирована на амбулаторном этапе.

Обсуждение

НМРЛ объединяет широкую группу опухолей, различных по своему биологическому потенциалу, риску местного и регионарного прогрессирования, прогнозу [11]. Уровень и объем локорегионарной лимфогенной распространенности опухоли имеет важное значение с точки зрения стадирования заболевания, отдаленного прогноза, возможности достижения локального контроля над опухолью и определения тактики лечения [12]. Говоря о неинвазивных методах диагностики и стадирования НМРЛ, необходимо подчеркнуть, что критерии оценки медиастинальной лимфаденопатии по размеру лимфатических узлов сегодня носят

лишь ориентировочный характер для подбора оптимального метода дополнительной диагностики, в первую очередь за счет низкой специфичности исследования [7]. Так, чувствительность, специфичность, положительная (PPV) и отрицательная предсказательная точность (NPV) в отношении медиастинальной лимфаденопатии при НМРЛ по данным МСКТ составляет 57%, 82%, 56% и 83% соответственно [13].

Среди неинвазивных методов диагностики наибольшую чувствительность и прогностическую точность метастатического поражения лимфатических узлов сохраняет ПЭТ-КТ [9, 10]. В исследовании А. Виего и соавт. [14] сопоставлены результаты предоперационной ПЭТ-КТ и послеоперационного патофизиологического исследования у 76 пациентов с Ib—IIa стадией НМРЛ: увеличение стадии до pN1 было отмечено у 10 (13%) пациентов, в то время как occultных метастазов в коллекторе N2 выявлено не было, в связи с чем авторами сделан вывод о негативном предсказательном значении ПЭТ-КТ для N2 при стадии Ib—IIa, равном 100%. Важно подчеркнуть, что при размере первичного очага более 30 мм негативное предсказательное значение ПЭТ-КТ может существенно снижаться даже при первой стадии заболевания. Так, в метаанализе J. Wang и соавт. [15] при анализе 1122 пациентов с НМРЛ (T1-2N0, I стадия) значение NPV снижалось с 0,94 при опухоли размером менее 3 см (T1) до 0,89 при увеличении первичного очага более 3 см (T2). Риск occultного метастазирования в лимфатические узлы средостения значительно возрастает при центральном росте опухоли по сравнению с периферическим — с 2,9% до 21,6% [16]. Таким образом, критерии отбора пациентов на инвазивное медиастинальное стадирование (размер первичной опухоли более 30 мм, центральный рост, увеличение лимфатических узлов средостения более 10 мм по короткой оси и/или увеличение лимфатических узлов коллектора N1), сформулированные в 2007 г. Европейским обществом торакальных хирургов (ESTS), до настоящего времени актуальны [8].

Несмотря на то что инвазивное стадирование медиастинальных лимфатических узлов — общепринятый стандарт комплексной диагностики НМРЛ в европейской и американской клинической рекомендациях, до настоящего времени сохраняет актуальность дискуссия о целесообразности неoadъювантной химиотерапии при операбельном местнораспространенном раке легкого [17]. В метаанализе X.-N. Zhang, L. Huang [18] в 11 отобранных исследованиях проанализировано лечение 3263 пациентов с НМРЛ, которые были оперированы сразу ($n=1639$) или после проведения неoadъювантной химиотерапии ($n=1624$): при отсутствии статистически значимой разницы в 3-летней выживаемости в группе пациентов, оперированных после химиотерапии, отмечено преимущество в общей 5-летней (35,6% против 27,9%, RR 1,35; 95% ДИ 0,98—1,85; $p=0,07$) и 3-летней безрецидивной выживаемости (40,4% против 35,0%, RR 1,16; 95% ДИ 1,04—1,29; $p=0,01$) по сравнению с пациентами, оперированными без предшествующей терапии.

К преимуществам неoadъювантной химиотерапии принято относить лучшую переносимость лекарственного этапа лечения, более высокую частоту завершения всего курса терапии, меньшую выраженность системных осложнений терапии и, как следствие, лучший контроль над субклиническими очагами опухоли, что может потенциально повысить радикальность хирургического этапа [18, 19]. Последний аргумент особенно важен при выполнении органосохранного лечения при местнораспространенном первичном

НМРЛ. Аргументом против попыток проведения предоперационного лекарственного лечения традиционно служат относительно низкая эффективность химиотерапии в целом в отношении НМРЛ, удлинение сроков до радикального этапа лечения, риск прогрессирования заболевания на фоне проводимой терапии и переход заболевания в нерезектабельную форму [17]. Существование объективных преимуществ и недостатков неoadъювантной полихимиотерапии при НМРЛ сводят все существующие крупные исследования к необходимости мультидисциплинарного отбора пациентов при планировании предоперационной химиотерапии, что определяет актуальность оценки результатов стадирующих операций с точки зрения их клинической эффективности. В настоящем исследовании проведена оценка непосредственных результатов инвазивного стадирования первично-операбельных пациентов с НМРЛ с точки зрения последующего определения тактики лечения.

В представленной работе из 485 пациентов с первичным НМРЛ на стадирующие операции были отобраны 108 (22,3%; 95% ДИ 18,8—26,2%). Так, в исследовании В.Н. Kirmani и соавт. [20] из 312 первично-операбельных пациентов инвазивная диагностика (включая EBUS и EUS) была проведена 61 (19,6%) пациенту. На трансbronхиальную эндоскопическую (EBUS) направляли пациентов не только для стадирующих операций, но в том числе и для верификации первичной опухоли, поэтому из настоящего анализа эта группа пациентов была исключена. Важно отметить, что трансbronхиальная эндоскопическая биопсия играет важную роль в алгоритме стадирования пациентов с НМРЛ, имея как свои преимущества — в виде меньшей травматичности, так и недостатки — меньшую чувствительность и отрицательное предсказательное значение (NPV) [21—23]. Таким образом, при пересчете на всех радикально прооперированных пациентов в указанный период ($n=234$) доля пациентов, направленных на инвазивную медиастинальную диагностику (ВАМЛА + медиастиноскопия; $n=63$), составила 26,9% (95% ДИ 21,7—33%).

В нашем исследовании положительный статус N2/N3 выявлен у 20 (33,3%) из 60 пациентов, что соответствует аналогичным сериям наблюдений в работах G. Leschber и соавт., А.А. Скорохода и соавт., P. Lozekoot и соавт. [24—26], в которых статус pN2 после медиастиноскопии или ВАМЛА был подтвержден в 24%, 25,9% и 20—26% наблюдений соответственно.

По данным ряда исследований [25, 27, 28], информативность ВАМЛА может существенно отличаться от информативности медиастиноскопии. Так, в исследовании P. Lozekoot и соавт. [26] при сравнении результатов 269 ВАМЛА и 118 медиастиноскопий статус N2 был подтвержден в 20% и 26%, в то время как частота occultных pN2 после резекции легкого составила 4% и 11% соответственно. Чувствительность и негативное предсказательное значение (NPV) были выше в группе ВАМЛА по сравнению с медиастиноскопией — 0,82 и 0,96 против 0,62 и 0,89 соответственно [26]. В представленном исследовании статистически значимой разницы в частоте верификации метастатического поражения коллекторов N2 и N3 между группами медиастиноскопии и ВАМЛА получено не было, что можно наиболее вероятно связать с недостаточным объемом выборок.

Корректировка стадии заболевания на основании инвазивной диагностики по сравнению с клинической оценкой была проведена у 26 (43,3%) пациентов из 60. Важно отметить, что в 30% наблюдений стадия была изменена на более низкую,

чем до стадирующей операции, что играет особо важную роль в определении стратегии лечения этой группы пациентов.

Осложнений после медиастиноскопии не наблюдали, однако при выполнении ВАМЛА наиболее частым осложнением было повреждение возвратного гортанного нерва — у 3 (6,7%) пациентов. В аналогичных сериях наблюдений частота развития пареза возвратного нерва варьирует достаточно в широких пределах — от 0 до 14% [24—28]. В исследовании Р. Lozekoot и соавт. [26] показано, что при ВАМЛА риск развития осложнений увеличивается на 75% по сравнению с медиастиноскопией, преимущественно за счет риска повреждения возвратного гортанного нерва (на 66%).

Заключение

Видеоассистированная медиастинальная лимфаденэктомия обеспечивает лучшую информативность в отношении стадирования, позволяет выполнить оптимальную медиастинальную лимфодиссекцию вне зависимости от локализации первичной опухоли и сопряжена с относительно низким риском послеоперационных осложнений. Ин-

вазивное медиастинальное стадирование играет ключевую роль в оценке локорегионарной распространенности НМРЛ, позволяя выделить как группу пациентов, нуждающихся в комбинированном лечении, так и группу больных с первичной гипердиагностикой поражения внутригрудных лимфатических узлов, которым может быть предложено радикальное лечение.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — В.Н. Галкин, Ю.С. Есаков

Выполнение операций — Ю.С. Есаков, Л.А. Ефтеев
Сбор и обработка материала — Ю.С. Есаков, Л.А. Ефтеев, З.Г. Туквадзе, А.В. Базылюк, Ш.В. Рагимов, О.А. Кувечская

Статистическая обработка — Ю.С. Есаков

Написание текста — Ю.С. Есаков, З.Г. Туквадзе

Редактирование — В.Н. Галкин

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. Каприн AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, eds. *The state of cancer care for the population of Russia in 2019*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. (In Russ.).
- Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, Bray F. Cancer statistics for the year 2020: An overview. *Int J Cancer*. 2021 April 05. <https://doi.org/10.1002/ijc.33588>
- Coster JN, Groth SS. Surgery for locally advanced and oligometastatic non-small cell lung cancer. *Surg Oncol Clin N Am*. 2020;29(4):543-554. <https://doi.org/10.1016/j.j.soc.2020.07.001>
- Sergi Call, Ramon Rami-Porta. Cervical mediastinoscopy and video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy for the staging of non-small cell lung cancer. *Mediastinum*. 2019;3:31. <https://doi.org/10.21037/med.2019.07.01>
- Rusch VW, Asamura H, Watanabe H, Giroux DJ, Rami-Porta R, Goldstraw P; Members of IASLC Staging Committee. The IASLC lung cancer staging project: A proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2009;4(5):568-577. <https://doi.org/10.1097/JTO.0b013e3181a0d82e>
- Hürtgen M, Friedel G, Toomes H, Fritz P. Radical video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA) — technique and first results. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2002;21(2):348-351. [https://doi.org/10.1016/S1010-7940\(01\)01125-3](https://doi.org/10.1016/S1010-7940(01)01125-3)
- De Leyn P, Lardinois D, Van Schil PE, Rami-Porta R, Passlick B, Zielinski M, Waller DA, Lerut T, Weder W. ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2007;32(1):1. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.01.075>
- De Leyn P, Dooms C, Kuzdzal J, Lardinois D, Passlick B, Rami-Porta R, Turna A, Van Schil P, Venuta F, Waller D, Weder W, Zielinski M. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2014;45(5):787-798. <https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2007.01.075>
- Al-Jahdali H, Khan AN, Loutfi S, Al-Harbi AS. Guidelines for the role of FDG-PET/CT in lung cancer management. *J Infect Public Health*. 2012;5(Suppl 1):35-40. <https://doi.org/10.1016/j.jiph.2012.09.003>
- Silvestri GA, Gould MK, Margolis ML, Tanoue LT, McCrory D, Toloza E, Detterbeck F; American College of Chest Physicians. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Chest*. 2007;132(3 Suppl):178-201. <https://doi.org/10.1378/chest.07-1360>
- Chen Z, Fillmore CM, Hammerman PS, Kim CF, Wong KK. Non-small-cell lung cancers: A heterogeneous set of diseases. *Nat Rev Cancer*. 2014;14(8):535-546. <https://doi.org/10.1038/nrc3775>
- D'Andrilli A, Maurizi G, Venuta F, Rendina EA. Mediastinal staging: when and how? *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2020;68(7):725-732. <https://doi.org/10.1007/s11748-019-01263-8>
- Toloza EM, Harpole L, McCrory DC. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: A review of the current evidence. *Chest*. 2003;123(1 Suppl):137-146. https://doi.org/10.1378/chest.123.1_suppl.137S
- Buero A, Chimondeguy DJ, Auvieux R, Lyons GA, Pankl LG, Puchulo G, Quadrelli S. Utility of PET-CT in non-small cell lung cancer clinical stage IB-IIA according to AJCC 8th edition staging system: An alternative to invasive mediastinal staging? *Ecancermedicalscience*. 2021;15;15:1250. <https://doi.org/10.3332/ecancer.2021.1250>
- Wang J, Welch K, Wang L, Kong FM. Negative predictive value of positron emission tomography and computed tomography for stage T1-2N0 non-small-cell lung cancer: A meta-analysis. *Clin Lung Cancer*. 2012;13(2):81-89. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2011.08.002>
- Leiro-Fernández V, Fernández-Villar A. Mediastinal staging for non-small cell lung cancer. *Transl Lung Cancer Res*. 2021;10(1):496-505. <https://doi.org/10.21037/tlcr.2020.03.08>

17. Pisters KM, Vallières E, Crowley JJ, Franklin WA, Bunn PA Jr, Ginsberg RJ, Putnam JB Jr, Chansky K, Gandara D. Surgery with or without preoperative paclitaxel and carboplatin in early-stage non-small-cell lung cancer: Southwest Oncology Group Trial S9900, an intergroup, randomized, phase III trial. *J Clin Oncol*. 2010;28(11):1843-1849. <https://doi.org/10.1200/JCO.2009.26.1685>
18. Zhang X-N, Huang L. Neoadjuvant chemotherapy followed by surgery versus upfront surgery in non-metastatic non-small cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Oncotarget*. 2017;8:90327-90337. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.20044>
19. DeCamp MM Jr, Ashiku S, Thurer R. The role of surgery in N2 non-small cell lung cancer. *Clin Cancer Res*. 2005;11:5033-5037. <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-05-9013>
20. Kirmani BH, Rintoul RC, Win T, Magee C, Magee L, Choong C, Wells FC, Coonar AS. Stage migration: results of lymph node dissection in the era of modern imaging and invasive staging for lung cancer. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2013;43(1):104-109; discussion 109-110. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz296>
21. Fernández-Villar A, Mouronte-Roibás C, Botana-Rial M, Ruano-Raviña A. Ten years of linear endobronchial ultrasound: evidence of efficacy, safety and cost-effectiveness. *Arch Bronconeumol*. 2016;52(2):96-102. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2015.08.007>
22. Maconachie R, Mercer T, Navani N, McVeigh G; Guideline Committee. Lung cancer: diagnosis and management: summary of updated NICE guidance. *BMJ*. 2019;364:l1049. <https://doi.org/10.1136/bmj.l1049>
23. Sanz-Santos J, Serra M, Gallego M, Montón C, Cosío B, Sauleda J, Fernández-Villar A, García-Luján R, de Miguel E, Cordovilla R, Varela G, Cases E, Andreo F, Monsó E. Determinants of false-negative results in non-small-cell lung cancer staging by endobronchial ultrasound-guided needle aspiration. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2015;47(4):642-647. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezz296>
24. Leschber G, Holinka G, Linder A. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA) — a method for systematic mediastinal lymphnode dissection. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2003;24(2):192-195. [https://doi.org/10.1016/s1010-7940\(03\)00253-7](https://doi.org/10.1016/s1010-7940(03)00253-7)
25. Скороход А.А., Петров А.С., Козак А.Р., Атюков М.А., Нефедов А.О., Яблонский П.К. Эффективность и безопасность видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии в лечении немелкоклеточного рака легкого. *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. 2020;179(6):24-33. Skorokhod AA, Petrov AS, Kozak AR, Atjukov MA, Nefedov AO, Yablonskiy PK. Efficiency and safety of video-assisted mediastinal lymphadenectomy in the treatment of non-small cell lung cancer. *Grekov's Bulletin of Surgery*. 2020;179(6):24-33. (In Russ.). <https://doi.org/10.24884/0042-4625-2020-179-6-24-33>
26. Lozekoot P, Daemen J, van den Broek RR, Maessen JG, Gronenschild M, Vissers Y, Hulsewé K, de Loos ER. Surgical mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung carcinoma. *Transl Lung Cancer Res*. 2021;10(8):3645-3658. <https://doi.org/10.21037/tlcr-21-364>
27. Sayar A, Citak N, Metin M, Turna A, Pekçolaklar A, Kök A, Urer N, Celikten A, Ulukol Z N, Gürses A. Comparison of video-assisted mediastinoscopy and video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy for lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg*. 2011;59(12):793-798. <https://doi.org/10.1007/s11748-011-0819-8>
28. Call S, Obiols C, Rami-Porta R, Trujillo-Reyes JC, Iglesias M, Saumench R, Gonzalez-Pont G, Serra-Mitjans M, Belda-Sanchís J. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy for staging non-small cell lung cancer. *Ann Thorac Surg*. 2016;101(4):1326-1333. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2015.10.073>

Поступила 10.02.2022

Received 10.02.2022

Принята в печать 17.02.2022

Accepted 17.02.2022

Комбинированный доступ в хирургическом лечении пациентов с опухолями внутригрудной локализации

© О.В. ПИКИН, К.И. КОЛБАНОВ, А.Б. РЯБОВ, О.А. АЛЕКСАНДРОВ, В.А. ГЛУШКО, Ю.Е. ВОРОБЬЕВА

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Изучить непосредственные результаты использования переднего комбинированного доступа в лечении больных с опухолями торакальной локализации.

Материал и методы. В исследование включены 28 больных, которым с 2008 по 2021 г. выполнен комбинированный доступ при операциях по поводу опухоли внутригрудной локализации. Средний возраст больных составил 45 лет, причем варьировал от 18 лет до 71 года. До обращения в наше учреждение у 6 (21%) больных по месту жительства была выполнена неуспешная попытка удаления опухоли. Расположение опухоли в переднем средостении отмечено у 11 (40%), в среднем — у 2 (7%), в заднем — у 7 (25%), в правом гемитораксе — у 6 (21%), в левом — у 2 (7%), справа — у 15 (53%), слева — у 13 (47%) пациентов. Преобладали пациенты с нейрогенными опухолями средостения (7; 25%), новообразованиями тимуса (5; 17,8%) и больные раком легкого (4; 14,2%). Средний размер резецируемой опухоли составил 107±55 мм (95% ДИ 85—128 мм).

Результаты. У 15 (53%) из 28 больных операция носила комбинированный характер, чаще выполняли полиорганную резекцию. Радикальная операция выполнена у 97% пациентов. Осложненный послеоперационный период отмечен в целом у 6 (21%) пациентов, летальность составила 7%. Расширение объема вмешательства статистически достоверно коррелировало с большей кровопотерей и продолжительностью пребывания пациента в стационаре.

Заключение. Передние комбинированные доступы, сочетающие стернотомию, торакотомию и дополненные шейным разрезом, позволяют расширить возможности хирургического лечения больных с локализацией резектабельной опухоли в средостении и зоне верхней грудной апертуры.

Ключевые слова: комбинированный доступ, стернотомия, опухоли средостения, торакальная онкохирургия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Пикин О.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6871-6804>

Колбанов К.И. — <https://orcid.org/0000-0003-0536-7613>

Рябов А.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-1037-2364>

Александров О.А. — <https://orcid.org/0000-0002-4131-9179>

Глушко В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-1420-4579>

Воробьева Ю.Е. — <https://orcid.org/0000-0001-9924-6358>

Автор, ответственный за переписку: Александров О.А. — e-mail: oleg.alexandrov@icloud.com

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Пикин О.В., Колбанов К.И., Рябов А.Б., Александров О.А., Глушко В.А., Воробьева Ю.Е. Комбинированный доступ в хирургическом лечении пациентов с опухолями внутригрудной локализации. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2022;11(3):13–17. <https://doi.org/10.17116/onkolog20221103113>

Combined access in the surgical treatment of patients with intrathoracic tumors

© O.V. PIKIN, K.I. KOLBANOV, A.B. RYABOV, O.A. ALEKSANDROV, V.A. GLUSHKO, YU.E. VOROBYEVA

Herzen Moscow Research Oncology Institute, Branch of the National Medical Radiology Research Center, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To study the immediate results of using the combined anterior approach in the treatment of patients with thoracic tumors.

Material and methods. The investigation enrolled 28 patients, to whom a combination approach was applied during surgery for intrathoracic tumors in 2008 to 2021. The mean age of the patients was 45 years and ranged from 18 to 71 years. Before contacting the authors' Institute, 6 (21%) patients have failed attempts to remove the tumor. The latter was located in the anterior mediastinum in 11 (40%) patients, in an average of 2 (7%), in the posterior mediastinum in 7 (25%), in the right hemithorax in 6 (21%), in the left hemithorax in 2 (7%), on the right in 15 (53%) and on the left in 13 (47%). There was a preponderance of patients with neurogenic tumors of the mediastinum (7; 25%), neoplasms of the thymus (5; 17.8%), or cancer of the lung (4; 14.2%). The mean size of the resected tumor was 107±55 mm (95% CI 85-128 mm).

Results. The operation was combined in 15 (53%) of the 28 patients; multiple organ resections were more often performed. Radical surgery was done in 97% of patients. The complicated postoperative period was generally observed in 6 (21%) patients; the mortality rate was 7%. The expansion of the intervention volume statistically significantly correlated with a higher blood loss and length of hospital stay.

Conclusion. Anterior combined approaches combining sternotomy, thoracotomy, and those supplemented by a cervical incision allow expanding the possibilities of surgical treatment in patients with the resectable tumor localized in the mediastinum and the area of the superior thoracic aperture.

Keywords: combined access, stern thoracotomy, mediastinal tumors, thoracic surgical oncology.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Pikin O.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6871-6804>

Kolbanov K.I. — <https://orcid.org/0000-0003-0536-7613>; e-mail: kolbanovf@ya.ru

Ryabov A.B. — <https://orcid.org/0000-0002-1037-2364>

Aleksandrov O.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4131-9179>

Glushko V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-1420-4579>

Vorobyeva Yu.E. — <https://orcid.org/0000-0001-9924-6358>

Corresponding author: Aleksandrov O.A. — e-mail: oleg.alexandrov@icloud.com

TO CITE THIS ARTICLE:

Pikin OV, Kolbanov KI, Ryabov AB, Aleksandrov OA, Glushko VA, Vorobyeva YuE. Combined access in the surgical treatment of patients with intrathoracic tumors. *P.A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena*. 2022;11(3):13–17. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/onkolog20221103113>

Опухоли внутригрудной локализации — собирательное понятие, они включают новообразования собственно ткани средостения, вилочковой железы, а также органов, расположенных в данной анатомической зоне. С учетом разнообразия морфологических форм, расположения опухоли в отделах средостения, заинтересованности соседних органов и структур диагностика болезни и лечебная тактика имеют свои особенности. Хирургический метод лечения больных с локализованными новообразованиями средостения, верхушки легкого применим как в самостоятельном, так и комбинированном плане.

При локорегионарном распространении злокачественной опухоли легкого основным доступом считается трансторакальный, при новообразованиях средостения — трансстернальный [1–3]. Однако при гигантских опухолях, занимающих весь объем гемиторакса, а также когда необходимо выполнить комбинированные операции, стандартный доступ не всегда обеспечивает адекватный хирургический обзор и возможность радикальной резекции [4]. Так, при распространении опухоли средостения на паренхиму и/или структуры корня легкого нередко используют доступ *hemi-clamshell*, включающий частичную Г-образную стернотомию и торакотомию с соответствующей стороны [5]. В 1979 г. А. Masaoka и соавт. [6] предложили использовать передний комбинированный доступ к опухолям верхушки легкого. Выполняя поперечную цервикотомию у основания шеи с пересечением кивательной, грудиноподъязычной и грудинощитовидной мышц, верхнюю срединную стернотомию и переднюю торакотомию в четвертом межреберье, авторы получали широкий доступ к опухоли, подключичной артерии и плечевому сплетению, что также позволяло визуализировать задние отрезки ребер и тела позвонков. Предложенный в последующем P.G. Darteville и соавт. [7] передний трансцервикально-торакальный доступ существенно улучшил возможности радикального хирургического лечения больных с опухолями, расположенными в верхней грудной апертуре. Однако травматизм операции ассоциировался с тяжелыми нарушениями подвижности плеча и эстетической деформацией, особенно при резекции медиального края ключицы и структур грудной стенки. Одним из вариантов трансклавикулярного доступа является L-образный цервикоторакотомный трансстернальный по Grunenwald, позволяющий улучшить функциональные особенности операции, не ущемляя онкологический радикализм вмешательства [8]. При опухо-

лях верхушки легкого с распространением на структуры верхней грудной апертуры Н. Parisis и V. Young предпочитают модернизированный L-образный доступ, который сочетает хирургические приемы, предложенные P.G. Darteville и соавт. [7], D. Grunenwald, L. Spaggiari [8] и U. Klima и соавт. [9]. После шейного разреза авторы срединно рассекали только рукоятку грудины, а далее выполняли торакотомию по второму межреберью [10]. Комбинация стерноторакотомии с шейным доступом целесообразна и при расположении опухоли в верхнем средостении с выходом в надключичную зону. При данном распространении неоплазии имеется потенциальная возможность вовлечения в процесс анатомических структур, расположенных в данной зоне [11]. С учетом топического расположения опухоли комбинированный доступ может быть изменен. При этом разрез на шее выполняют стандартно, параллельно внутреннему краю грудиноключичной мышцы, а частичную стернотомию заканчивают на уровне III ребра, что и определяет уровень последующей торакотомии [12, 13].

Как известно, лечебно-тактические ошибки возможны как на этапе обследования пациента, так и в процессе лечения. Выбор адекватного доступа играет важную роль в определении успеха хирургического лечения [14]. По данным некоторых авторов [15], неправильный выбор операционного доступа приводит к неоправданным эксплоративным вмешательствам у 12% больных.

В данной работе мы провели анализ непосредственных результатов собственных наблюдений по применению комбинированных доступов в торакальной онкохирургии.

Материал и методы

В исследование включены 28 больных, которым с 2008 по 2021 г. в торакальном отделении МНИОИ им. П.А. Герцена выполнено хирургическое лечение опухоли внутригрудной локализации из комбинированного доступа. Средний возраст пациентов составил 45 лет и варьировал от 18 лет до 71 года. Около трети (29%) больных старше 60 лет. Распределение по полу относительно равно: 16 (57%) женщин, 12 (43%) мужчин.

С учетом клинко-рентгенологической классификации расположение опухоли в переднем средостении отмечено у 11 (40%), в среднем — у 2 (7%), в заднем — у 7 (25%), в правом гемитораксе — у 6 (21%), в левом — у 2 (7%) пациентов.

Согласно выработанному плану лечения, 9 пациентам проведено неoadъювантное лечение. У 2 больных с герминогенной опухолью средостения, у 6 с местнораспространенной тимомой и у 1 с рецидивом плоскоклеточного рака легкого операции предшествовала полихимиотерапия (ПХТ) по стандартным схемам лечения.

Следует отметить, что хирургическое вмешательство в анамнезе выполнено у 10 (40%) больных: у 6 из них пытались удалить опухоль по месту жительства, операции завершены биопсией. В наше учреждение обратились 4 пациента по поводу рецидива опухоли после выполненной операции.

По данным планового морфологического исследования операционного материала в целом преобладали нейрогенные опухоли (табл. 1), а с учетом локализации в переднем средостении — новообразования вилочковой железы.

Средний размер удаленной опухоли составил 107 ± 55 мм (95% ДИ 85—128 мм), максимальный достигал 210 мм.

Результаты

Радикальная операция выполнена у 27 (97%) больных. При фиброме-десмоид с распространением на ребра и структуры средостения операция носила паллиативный, декомпрессионный характер.

Основными показаниями к комбинированному доступу мы считали распространение опухоли на структуры верхней апертуры грудной клетки, обширное вовлечение паренхимы и/или корня легкого при опухолях средостения, распространение за срединную линию тела при опухолях гемиторакса больших размеров.

При расположении опухоли в верхнем этаже средостения либо в верхней апертуре выполняли доступ по Grunenwald. С одинаковой частотой производили торакотомии по второму и четвертому межреберью — по 10 (35%) пациентов в каждой группе соответственно. У 4 (14%) больных торакотомия выполнена по пятому межреберью, у 3 (10%) — по первому, у 1 (3%) — по третьему. Таким образом, в целом стернотомии дополняли торакотомией справа у 15 (53%), слева у 13 (47%) пациентов. Сторону операции выбирали в соответствии с расположением наибольшего компонента опухоли.

У большинства больных (15 (53%) из 28) операция носила комбинированный характер, чаще (60%) выполняли резекцию перикарда (табл. 2). В целом резекция легочной ткани вплоть до пневмонэктомии потребовалась 47% больных. При выявлении метастатических очагов на плевре осуществляли различные объемы плеврэктомии. Двум больным местнораспространенным раком легкого с инвазией в верхнюю полую вену произведена ее краевая резекция. Обе операции выполнены в органосохранном объеме с бронхопластическим компонентом.

Резекция блуждающего нерва была выполнена 3 больным: у 2 из них опухоль легкого располагалась слева и вовлекала клетчатку парааортальной области. Диафрагмальный нерв резецирован с одной из сторон у 3 пациентов, при этом пластику диафрагмы одномоментно не выполняли. В нашей группе больных не отмечено клинически значимой релаксации диафрагмы после данных операций.

У больных, которым произведено комбинированное удаление опухоли, операция длилась дольше и отмечалась большая кровопотеря. Число послеоперационных койко-дней увеличивалось как в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), так и в стационаре в целом (табл. 3).

Таблица 1. Гистологическая структура опухолей

Table 1. Histological pattern of tumors

Вид опухоли	Количество больных	
	абс.	%
Нейрогенная опухоль	7	25
Рак легкого (плоскоклеточный)	4	14
Доброкачественная опухоль	4	14
Тимома	3	11
АВ	1	3,5
В1	1	3,5
В3	1	3,5
Нейроэндокринная опухоль тимуса	1	3,5
Эпителиальная опухоль тимуса (рак)	1	3,5
Герминогенная опухоль средостения	2	7
Лимфома Ходжкина	2	7
Солитарная фиброзная опухоль плевры	2	7
Десмоидная фиброма (агрессивный фиброматоз)	1	3,5
Метастатическая опухоль	1	3,5

Таблица 2. Объем резекции при комбинированных операциях

Table 2. The resection volume in combined operations

Объем резекции	Количество больных	
	абс.	%
Перикард	9	60
Грудная стенка	4	27
Блуждающий нерв	3	20
Диафрагмальный нерв	3	20
Пневмонэктомия	1	7
Лобэктомия	3	20
Билобэктомия	1	7
Атипичная резекция легкого	2	13
Верхняя полая вена	2	13
Диафрагма	2	13
Костальная плевра	4	27

Осложненный послеоперационный период отмечен в целом у 6 (21%) больных. В 2 (33%) случаях тяжесть осложнения соответствовала II степени по шкале Clavien—Dindo, что потребовало антибиотикотерапии при пневмонии оперированного легкого и применения антикоагулянтных препаратов по поводу тромбоза подключичной вены. У других 2 (33%) пациентов осложнения соответствовали IIIa степени. В 1 случае был установлен плевральный дренаж по поводу пневмоторакса, в другом проводили местное лечение расхождения швов послеоперационной раны.

Послеоперационная летальность составила 7%, умерли 2 пациента. В 1 случае у больной местнораспространенным раком тимуса для выполнения радикального объема операции выполнена полиорганная резекция: перикарда, блуждающего и диафрагмального нерва, левой плечеголовой вены, верхней доли левого легкого. В послеоперационном периоде отмечен острый тромбоз системы верхней полой вены, распространяющийся на правую плечеголовную вену. В условиях временного шунтирования правой плечеголовой вены и правого предсердия выполнена лобэктомия, однако пациентка умерла на 1-е сутки от развития

Таблица 3. Сравнительная оценка некоторых статистических показателей хирургического лечения

Table 3. Comparative estimation of some statistical indicators of surgical treatment

Показатель	Комбинированная резекция				p
	при наличии фактора		при отсутствии фактора		
	Me	Q ₁ –Q ₃	Me	Q ₁ –Q ₃	
Продолжительность, мин	310	250–360	240	142–280	0,01*
Кровопотеря, мл	500	400–900	200	75–325	<0,001*
Число койко-дней в ОРИТ	2	1–2	1	1–1,5	0,01*
Всего койко-дней	14	9–16	8	7–10	0,02*

Примечание. * — различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

острой полиорганной недостаточности. Во втором случае смерть пациента наступила от прогрессирующей дыхательной недостаточности на 20-е сутки после комбинированной операции. У данного больного после неoadьювантной ПХТ было выполнено удаление опухоли средостения с резекцией перикарда, диафрагмы, грудной стенки и левого легкого. Послеоперационный период осложнился гемотораксом, потребовавшим выполнения реторакотомии, удаления свертков крови и остановки кровотечения.

В связи с относительно небольшим числом осложнений не было обнаружено каких-либо корреляций с клиническими особенностями болезни: гистологической структурой опухоли, стороной операции, объемом резекции, характером опухоли (первичная, рецидивная).

Обсуждение

Проведенный анализ непосредственных результатов хирургического лечения больных с опухолями внутригрудной локализации при применении комбинированных стерноторакотомных доступов позволил охарактеризовать некоторые статистические показатели. Тип выполненной операции, ее объем, причины и структура послеоперационных осложнений, послеоперационная летальность, а также длительность пребывания пациента в реанимации и сроки госпитализации в целом не отличаются от показателей, полученных в аналогичных исследованиях.

Так, А. Fujiwara и соавт. [5] представили ретроспективный анализ хирургического лечения 14 пациентов со злокачественной опухолью вилочковой железы (у 8 тимомы, у 6 рак тимуса) с использованием доступа hemi-clamshell. Показанием к подобной тактике была необходимость резекции легкого порой за счет инвазии опухоли во внутрилегочные сосуды. У 5 из 13 пациентов потребовалась атипичная резекция паренхимы, у 8 — лоб/билобэктомия. С учетом распространенности опухоли у 7 больных выполнено удаление диссеминатов, у 10 — резекция диафрагмального нерва. Радикальные операции составили 93%. Послеоперационных летальных исходов не отмечено. Авторы считают, что данный хирургический доступ позволяет улучшить результаты лечения больных местнораспространенной опухолью тимуса за счет выполнения комбинированных радикальных операций, а также при необходимости осуществить пликацию диафрагмы.

Обобщая данные литературы о больных с нейроэндокринными опухолями тимуса, P.L. Filosso и соавт. [16] сделали вывод, что резекция первичной опухоли с заинтересованными структурами средостения должна выполняться всегда как компонент комбинированного лечения. Срединная стернотомия является «золотым стандартом»

при массивной опухоли, а в случае инвазии магистральных сосудов, легких или отсевами по плевре может быть использована передняя, латеральная или заднебоковая торакотомия отдельно или в комбинации со стернотомией. Частота резектабельности в среднем составляла 86%, варьируя от 28 до 100%.

Анализируя результаты хирургического этапа комбинированного лечения 94 больных с опухолью верхушки легкого за 15-летний период своей работы, P. Solli и соавт. [17] констатировали сохраняющуюся высокую 90-дневную и 30-дневную летальность (9,6% и 5,3% соответственно). Незначительные послеоперационные осложнения (длительная негерметичность паренхимы легкого, обострение бронхита, пневмония, нарушение сердечного ритма, корригируемая анемия) возникли у 37,2% пациентов, серьезные (кровотечение, респираторный дистресс-синдром, хилоторакс, эмпиема плевры, инсульт) наблюдались у 15 (16%). Применение различных вариантов комбинированного стерноторакотомного доступа позволило добиться радикальности операции у 90,4% больных. Медиана пребывания больного в отделении интенсивной терапии составила 1 день, в стационаре — 9 дней.

Расположение опухоли в проекции апертуры грудной клетки даже при доброкачественной ее природе создает дополнительные технические сложности хирургу за счет расположения сосудисто-нервных структур в ограниченном пространстве [12]. Авторы отмечают, что использование комбинированного переднего доступа даже при опухолях 70 мм позволяло выполнить радикальный объем вмешательства без развития осложнений. По данным А.В. Подобеда и соавт. [11], при данной локализации опухоли средняя длительность операций, выполненных авторами, у 24 пациентов составила 282,7 мин, интраоперационная кровопотеря — 325 мл. Значимые послеоперационные осложнения регистрировали в 12,3% случаев. Среднее время пребывания в стационаре — 14 сут, послеоперационной 90-дневной летальности не наблюдалось.

Заключение

Передние комбинированные доступы, сочетающие стернотомию, торакотомию и дополненные шейным разрезом, позволяют расширить возможности хирургического лечения больных с локализацией местнораспространенной опухоли в средостении и зоне верхней грудной апертуры. При планировании комбинированных операций с резекцией соседних структур и органов подобный хирургический подход обусловлен необходимостью безопасно выполнить радикальный объем вмешательства без серьезных послеоперационных осложнений. Обширные хирурги-

ческие операции, осуществленные порой как компонент комбинированного лечения, повышают шанс улучшения отдаленных результатов у больных с опухолями торакальной локализации.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — О.В. Пикин, А.Б. Рябов

Сбор клинического материала и статистическая обработка — О.А. Александров

Поиск источников литературы, текстовое оформление — К.И. Колбанов, О.А. Александров, Ю.Е. Воробьева
Научное редактирование — К.И. Колбанов, В.А. Глушко

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Трахтенберг А.Х., Пикин О.В., Колбанов К.И., Рябов А.Б. *Атлас онкологических операций при злокачественных опухолях легкого, трахеи и средостения*. М.: Практическая медицина; 2014.
Trakhtenberg AKh, Pikin OV, Kolbanov KI, Ryabov AB. *Atlas of oncological operations for malignant tumors of the lung, trachea and mediastinum*. М.: Prakticheskaya meditsina; 2014. (In Russ.).
2. Petersen PM, Kalhauge A, Brandt B, Santoni-Rhugiu E, et al. Management of thymomas and thymic carcinomas. *Ugeskr Laeger*. 2020;182(2):V08190462.
3. Shintani Y, Funaki S, Ose N, Kanou T, Fukui E, et al. Surgical management of thymic epithelial tumors. *Surg Today*. 2021;51(3):331-339.
<https://doi.org/10.1007/s00595-020-02070-y>
4. Limmer S, Merz H, Kujath P. Giant thymoma in the anterior-inferior mediastinum. *Interact Cardiovasc Thorac Surg*. 2010;10(3):451-453.
<https://doi.org/10.1510/icvts.2009.225557>
5. Fujiwara A, Funaki S, Ose N, Kanou T, Kanzaki R. Surgical resection for advanced thymic malignancy with pulmonary hilar invasion using hemi-clamshell approach. *J Thorac Dis*. 2018;10(12):6475-6481.
<https://doi.org/10.21037/jtd.2018.11.73>
6. Masaoka A, Ito Y, Yasumitsu T. Anterior approach for tumor of the superior sulcus. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1979;78(3):413-415.
7. Dartevelle PG, Chapelier AR, Macchiarini P, Lenot B, Cerrina J, Ladurie FL, Parquin FJ, Lafont D. Anterior transcervical-thoracic approach for radical resection of lung tumors invading the thoracic inlet. *J Thorac Cardiovasc Surg*. 1993;105(6):1025-1034.
8. Grunenwald D, Spaggiari L. Transmanubrial osteomuscular sparing approach for apical chest tumors. *Ann. Thorac Surg*. 1997;63:563-566.
[https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(96\)01023-5](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(96)01023-5)
9. Klima U, Lichtenberg A, Haverich A. Transmanubrial approach repropoed: reply. *Ann Thorac Surg*. 1999;68:1888.
[https://doi.org/10.1016/S0003-4975\(99\)00889-9](https://doi.org/10.1016/S0003-4975(99)00889-9)
10. Parissis H, Young V. Treatment of pancoast tumors from the surgeons prospective: re-appraisal of the anterior-manubrial sternal approach. *J Cardiothorac Surg*. 2010;5:102.
<https://doi.org/10.1186/1749-8090-5-102>
11. Подобед А.В., Малькевия В.Т., Пивоварчик С.Н. Частичная цервикостернотомия в хирургическом лечении внелегочных опухолей верхней апертуры. *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова*. 2021;9:19-26.
<https://doi.org/10.17116/hirurgia202109119>
Podobed AV, Malkeviya VT, Pivovarchik SN. Partial cervicosternotomy for resection of non-bronchogenic tumors of the thoracic outlet. *Khirurgiya. Zhurnal im. N.I. Pirogova*. 2021;(9):19-26. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/hirurgia202109119>
12. Ladas G, Rhys-Evans PH, Goldstraw P. Anterior cervical-transsternal approach for resection of benign tumors at the thoracic inlet. *Ann Thorac Surg*. 1999;67(3):785-789.
[https://doi.org/10.1016/s0003-4975\(98\)01323-x](https://doi.org/10.1016/s0003-4975(98)01323-x)
13. Пикин О.В., Рябов А.Б., Колбанов К.И., Степанов В.О. *Опухоли средостения*. М.: Практическая медицина; 2019.
Pikin OV, Ryabov AB, Kolbanov KI, Stepanov VO. *Mediastinal tumors*. М.: Prakticheskaya meditsina; 2019. (In Russ.).
14. Трахтенберг А.Х., Багров В.А. *Ошибки в диагностике и лечении первичных опухолей средостения*. В кн.: Ошибки в клинической онкологии. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009.
Trakhtenberg AKh, Bagrov VA. *Errors in the diagnosis and treatment of primary mediastinal tumors*. In: *Errors in clinical oncology*. М.: GEOTAR-Media; 2009. (In Russ.).
15. Пикин О.В., Александров О.А. Диагностические и лечебно-тактические ошибки у больных с опухолями средостения. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2020;9(1):72-78.
<https://doi.org/10.17116/onkolog2020901172>
Pikin OV, Aleksandrov OA. Diagnostic and therapeutic tactical errors in patients with mediastinal tumors. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2020;9(1):72-78. (In Russ.).
<https://doi.org/10.17116/onkolog2020901172>
16. Filosso PL, Ruffini E, Solidoro P, Roffinella M, Lausi PO, et al. Neuroendocrine tumors of the thymus. *J Thorac Dis*. 2017;9(Suppl 15):1484-1490.
<https://doi.org/10.21037/jtd.2017.10.83>
17. Solli P, Casiraghi M, Brambilla D, Maisonneuve P, Spaggiari L. Surgical treatment of superior sulcus tumors: A 15-year single-center experience. *Semin Thorac Cardiovasc Surg*. 2017;29(1):79-88.
<https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2017.01.010>

Поступила 27.01.2022

Received 27.01.2022

Принята в печать 02.02.2022

Accepted 02.02.2022

Опыт эндоскопической хирургии при лечении доброкачественных и злокачественных опухолей дыхательных путей

© Е.А. ДРОБЯЗГИН¹⁻³, Ю.В. ЧИКИНЕВ^{1,2}, С.Э. КРАСИЛЬНИКОВ^{1,3}

¹ФГБОУ ВО «Новосибирский государственный медицинский университет» Минздрава России, Новосибирск, Россия;

²ГБУЗ НСО «Государственная Новосибирская областная клиническая больница», Новосибирск, Россия;

³ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России, Новосибирск, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценка возможности эндоскопического лечения пациентов с опухолями бронхов.

Материал и методы. Эндоскопическая диагностика и эндоскопические оперативные вмешательства проведены у 41 пациента с опухолями трахеи и бронхов: доброкачественные опухоли выявлены у 29 (70,7%), злокачественные — у 12 (29,3%) пациентов. Среди пациентов 30 мужчин и 11 женщин в возрасте от 17 до 70 лет (средний возраст 51,51±14,28 года).

Результаты. При лечении пациентов с доброкачественными опухолями эндоскопическую операцию выполняли, используя метод механического удаления или петлевой электроэксцизии. У пациентов со злокачественными опухолями в 50% случаев (у 6 больных) применен метод стентирования. При этом у 4 больных установлены саморасправляющиеся металлические стенты, у 2 — силиконовые стенты типа Dumon. У остальных 6 больных были применены другие методы эндоскопической хирургии. Осложнений в процессе вмешательства не отмечено. Повторные операции выполнены у 3 (7,3%) пациентов из-за рецидива опухоли.

Заключение. Эндоскопические вмешательства у пациентов с доброкачественными и злокачественными опухолями бронхов позволяют эффективно и относительно безопасно восстанавливать и поддерживать проходимость дыхательных путей, принципиально изменяя (вплоть до полного излечения при доброкачественных опухолях) или значительно улучшая качество жизни пациентов.

Ключевые слова: эндоскопическая хирургия, рак легкого, видеобронхоскопия, стентирование бронха, ригидная бронхоскопия.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Дробязгин Е.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3690-1316>

Чикинев Ю.В. — <https://orcid.org/0000-0002-6795-6678>

Красильников С.Э. — <https://orcid.org/0000-0003-0687-0894>

Автор, ответственный за переписку: Дробязгин Е.А. — e-mail: evgenyidrob@inbox.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Дробязгин Е.А., Чикинев Ю.В., Красильников С.Э. Опыт эндоскопической хирургии при лечении доброкачественных и злокачественных опухолей дыхательных путей. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2022;11(3):18–24.

<https://doi.org/10.17116/onkolog20221103118>

The experience of endoscopic surgery in the treatment of benign and malignant airway tumors

© Е.А. DROBYAZGIN¹⁻³, YU.V. CHIKINEV^{1,2}, S.E. KRASILNIKOV^{1,3}

¹Novosibirsk State Medical University, Novosibirsk, Russia;

²State Novosibirsk Regional Clinical Hospital, Novosibirsk, Russia;

³Meshalkin National Medical Research Center, Novosibirsk, Russia

ABSTRACT

Objective. To evaluate the possibility of endoscopic treatment in patients with bronchial tumors

Material and methods. Endoscopic diagnosis and endoscopic surgical interventions were made in 41 patients with tracheal or bronchial tumors: benign and malignant ones were identified in 29 (70.7%) and 12 (29.3%) cases, respectively. Among the patients there were 30 males and 11 females aged 17 to 70 years (mean age 51.51±14.28 years).

Results. Endoscopic surgery using mechanical removal or loop electro-surgical excision was performed in the treatment of patients with benign tumors. Stenting was used in 6 (50%) patients with malignant tumors. At the same time, self-expandable metallic stents were installed in 4 patients; Dumon silicone stents were placed in 2 patients. Other endoscopic surgical techniques were used in the remaining 6 patients. No complications were noted after the intervention. Reoperations were done in 3 (7.3%) patients due to tumor recurrence.

Conclusion. Endoscopic interventions in patients with benign and malignant bronchial tumors can effectively and relatively safely restore and maintain airway patency, fundamentally changing (up to a complete cure in benign tumors), or substantially improving their quality of life.

Keywords: endoscopic surgery, lung cancer, video-assisted bronchoscopy, bronchial stenting, rigid bronchoscopy.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Drobyazgin E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3690-1316>Chikinev Yu.V. — <https://orcid.org/0000-0002-6795-6678>Krasilnikov S.E. — <https://orcid.org/0000-0003-0687-0894>Corresponding author: Drobyazgin E.A. — e-mail: evgenyidrob@inbox.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Drobyazgin EA, Chikinev YuV, Krasilnikov SE. The experience of endoscopic surgery in the treatment of benign and malignant airway tumors. *P.A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena*. 2022;11(3):18–24. (In Russ.).<https://doi.org/10.17116/onkolog20221103118>

Проблема диагностики и лечения пациентов с опухолевой патологией бронхов продолжает оставаться актуальной. Симптомы обструкции бронхиального дерева являются ведущими в клинической картине и определяют соответственно тяжесть состояния больного [1–5]. Доброкачественные опухоли с эндобронхиальным типом роста могут привести к окклюзии бронха, вызывать такие клинические симптомы, как кровохарканье, одышку, стрidor, инфекционные осложнения, потребовать экстренного и срочного эндоскопического или хирургического вмешательства [6–8].

Злокачественные опухоли бронхиального дерева, так же как и опухоли трахеи, классифицируют как первичные и вторичные. В одной трети случаев при раке легкого имеет место внутрипросветный рост опухоли, что является неблагоприятным признаком и серьезно ухудшает качество жизни [2, 9]. К вторичным злокачественным опухолям бронхов относятся метастатические опухоли, в частности метастазы рака органов пищеварительного тракта, молочной железы, почки и меланомы, с частотой встречаемости 2–28% и возникновением симптомов, характерных для первичных опухолей бронхов [10–14]. Из-за возникновения обструкции дыхательных путей независимо от характера опухоли ее удаление является методом выбора для облегчения респираторных симптомов, восстановления и поддержания проходимости дыхательных путей. Если ранее для лечения этих пациентов применялись хирургические методы, то в течение последних 30–40 лет все чаще появляются публикации о применении эндоскопических методик [3, 4], которые стали «золотым стандартом» радикального лечения при доброкачественных эндобронхиальных опухолях [1]. Эндоскопические вмешательства являются основными для восстановления и поддержания проходимости бронхов [3, 8, 14, 15–17] и могут быть выполнены с использованием ригидных, гибких бронхоскопов, а также при комбинации этого оборудования [16].

Способ удаления опухоли и анестезии продолжает оставаться предметом дискуссии, зависит от природы опухоли, состояния пациента, вида интервенции (радикальное или паллиативное вмешательство), материально-технического оснащения отделения, опыта специалиста и включает не только механическое удаление [1–3, 15, 18], эксцизию опухоли с помощью петли для полипэктомии [19, 20], реканализацию с применением высокоэнергетических лазеров [4] или аргоноплазменной коагуляции [1, 18], криодействие [6], стентирование [18], но и комбинации методик [3, 14, 19, 21]. Все это позволяет восстановить проходимость бронхиального дерева, не прибегая к стентированию [22–24]. Для длительного поддержания проходимости возможна установка стента после удаления с различными методами анестезии [25–29].

Важным моментом, указывающим на высокий профиль безопасности этих вмешательств, является низкая частота

интра- и послеоперационных осложнений [1, 3, 14, 15, 22, 30] в том числе таких, как пневмоторакс, пневмомедиастинум, эмфизема средостения, которые составляют не более 1,4%.

Цель исследования — оценка возможности эндоскопического лечения пациентов с опухолями бронхов.

Материал и методы

На базе клиники кафедры госпитальной и детской хирургии НГМУ в отделении торакальной хирургии ГБУЗ НСО «ГНОКБ» и центре онкологии и нейрохирургии ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр им. акад. Е.Н. Мешалкина» Минздрава России в период с 2003 по июль 2021 г. на обследовании и лечении находился 41 пациент с опухолями бронхов. У большинства пациентов (29; 70,7%) диагностированы доброкачественные опухоли. Другую группу составили 12 (29,3%) больных со злокачественными опухолями бронхов, при этом у 7 выявлен первичный рак легкого, у 5 — метастатические опухоли бронхов. Среди пациентов 30 мужчин и 11 женщин в возрасте от 17 до 70 лет (средний возраст $51,51 \pm 14,28$ года).

У 32 (78%) пациентов в клинической картине преобладали жалобы, связанные с различной степенью дыхательной недостаточности, у 9 (22%) жалоб не было (табл. 1).

Всем пациентам выполнены ларинготрахеобронхоскопия и рентгеновская спиральная компьютерная томография органов грудной клетки для определения не только локализации опухоли, протяженности, степени сужения, но и дальнейшей тактики эндоскопического лечения (рис. 1, 2). У 24 (58,5%) пациентов выявлены косвенные рентгенологические признаки опухоли бронха: гиповентиляция — у 15, ателектаз легкого, доли или сегмента — у 8, обструктивный пневмонит — у 1 (табл. 2).

У большинства пациентов (37; 90,24%) опухоль имела сферическую или полусферическую форму. Широкое ос-

Таблица 1. Распределение пациентов в зависимости от жалоб*

Table 1. Distribution of patients according to complaints*

Жалоба	Количество пациентов	
	абс.	%
Кашель	30	73,17
Одышка при физической нагрузке	17	41,46
Одышка в покое	12	29,3
Свистящее дыхание	9	22,0
Гипертермия	8	19,5
Кровохарканье	6	14,6
Чувство дискомфорта в грудной клетке	5	12,2
Всего	41	100

Примечание. * — у части пациентов было несколько жалоб.

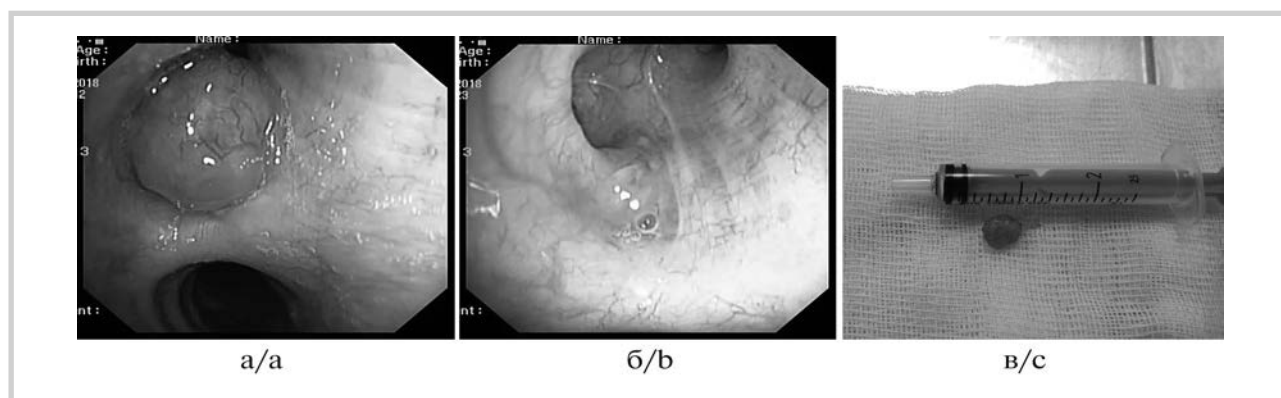


Рис. 1. Опухоль правого верхнедолевого бронха.

а — экзофитная опухоль в просвете верхнедолевого бронха справа (эндофотограмма); б — верхнедолевой бронх после удаления опухоли (просвет полностью свободен); в — удаленная опухоль.

Fig. 1. Right upper lobe bronchial tumor.

а — endophytic tumor in the right upper bronchial lumen (endo photo); б — the upper lobe bronchus after tumor removal (the lumen is completely free); в — the tumor removed.

Таблица 2. Распределение пациентов в зависимости от локализации опухолевого поражения

Table 2. Distribution of patients according on the tumor location

Локализация поражения	Количество пациентов	
	абс.	%
Бронхи правого легкого		
правый главный	5 (2*)	12,2 (2,4*)
верхнедолевой	6	14,6
промежуточный	5	12,2
среднедолевой	3	7,3
нижнедолевой	3	7,3
кардиальный сегментарный	1	2,4
Бронхи левого легкого		
левый главный	7 (2*)	17,1 (2,4*)
верхнедолевой	5	12,2
верхнезональный	1	2,4
V _{III}	1	2,4
V _{I+II}	1	2,4
бронх пирамиды	1	2,4
V _{VIII}	1	2,4
V _{III} и V _{VI}	1	2,4
Всего	41	100

Примечание. * — опухоль распространялась на карину бифуркации трахеи и боковую стенку трахеи.

Таблица 3. Распределение пациентов в зависимости от диаметра опухоли

Table 3. Distribution of patients according to the tumor diameter

Видимый диаметр опухоли, мм	Количество пациентов	
	абс.	%
2—3	6	14,6
4—6	10	24,4
7—9	9	21,9
10—12	6	14,6
12—15	6	14,6
15—18	4	9,8
Всего	41	100



Рис. 2. Компьютерная томограмма: опухоль в просвете верхнедолевого бронха слева. Обтурация просвета на 2/3.

Fig. 2. Computed tomography scan: the tumor in the left upper bronchial lumen. 2/3 obturation of the lumen.

нование выявлено у 18 пациентов, основание по типу ножки — у 19 пациентов (табл. 3).

При этом опухоль в 20 (48,9%) случаях перекрывала просвет бронха более чем на 1/2, в 7 (17,1%) — просвет трахеи также на 1/2. У 1 пациентки опухоль имела форму «клапана», который периодически закрывал просвет главного бронха противоположного легкого, что сопровождалось эпизодами асфиксии. У 3 (7,3%) пациентов стеноз бронха был обусловлен инфильтративным характером роста опухоли. В 1 (2,4%) случае (при опухоли переднего средостения — тимоме) отмечалось сдавление бронха извне с прорастанием опухоли в просвет бронха (табл. 4).

Результаты

У всех пациентов эндоскопические операции являлись основными и носили радикальный характер у 31 (75,6%) и паллиативный у 10 (24,4%) пациентов (табл. 5). В 12 (29,3%)

Таблица 4. Распределение пациентов по типу опухолевого поражения и патоморфологической верификации опухоли
Table 4. Distribution of patients according to the type of a tumor lesion and morphopathological verification of the type of a tumor

Тип опухолевого поражения	Гистологический тип опухоли	Количество пациентов		
		абс.	%	
Первичный	Доброкачественная	аденома	13	31,7
		папиллома	4	9,8
		гемангиома	1	2,4
		шваннома (неврилеммома)	1	2,4
		гамартома	9	22
		липома	1	2,4
	Злокачественная	нейроэндокринная G1	2	2,4
		нейроэндокринная G3	3	7,3
		эпителиально-миоэпителиальная карцинома	2	4,8
		аденокарцинома	1	2,4
		тимома*	1	2,4
Метастатический	метастаз лейомиосаркомы	1	2,4	
	метастаз рака почки	2	4,8	
Всего		41	100	

Примечание. * — у пациентки была опухоль средостения (тимома), которая сдавливала просвет левого главного бронха, вызывая его сужение (патоморфологическая верификация проведена при торакоскопии и биопсии).



Рис. 3. Опухоль правого главного бронха со стентированием силиконовым стентом типа Dumon.

а — опухоль правого главного бронха до удаления (эндофотограмма); б — результат стентирования — полное расправление стента.

Fig. 3. The tumor of the right main bronchus with the inserted Dumon silicone stent.

а — the right main bronchus tumor before its removal (endophoto); б — the result of stenting — complete stent expansion.

случаях по клинической картине (дыхательная недостаточность), данным эндоскопического и лучевых методов исследования диагностирован стеноз главного бронха II—III степени, что требовало проведения экстренного или отсроченного вмешательства.

Выбор способа анестезии зависел от локализации, размеров новообразования и состояния пациента. В большинстве случаев (35; 85,4%) операции выполнялись в условиях общей анестезии с интубацией трахеи тубусом ригидного бронхоскопа, в 1 (2,4%) случае — через ларингеальную маску. У 5 (12,2%) пациентов вмешательство проведено с использованием гибкого эндоскопа. В этой ситуации была применена местная анестезия с нейролептанальгезией.

Все вмешательства у пациентов разделены на монометоды и комбинации методик. Так, у 12 пациентов с добро-

качественными опухолями бронхов выполнялась электроэксцизия, у 10 — механическое удаление тубусом ригидного бронхоскопа или биопсийными щипцами, у 1 — аргоноплазменная коагуляция опухоли. Комбинированное удаление выполнено у 6 пациентов (электроэксцизия в сочетании с механическим удалением опухоли — у 3, механическое удаление и аргоноплазменная коагуляция — у 3).

Электроэксцизия опухоли как монометод использована у 6 пациентов. Во всех случаях опухоль была полностью удалена петлей.

У 6 пациентов со злокачественными опухолями выполнена установка стентов (в том числе после аргоноплазменной коагуляции опухоли или ее эксцизии петлей). В 4 случаях стент установлен в левый главный бронх, в 2 — в правый главный бронх (рис. 3, 4). После электроэксцизии опухо-

Таблица 5. Распределение пациентов по виду вмешательства*

Table 5. Distribution of patients by the type of an intervention*

Вид вмешательства	Количество пациентов	
	абс.	%
Одиночное		
электроэксцизия опухоли	18	43,9
механическое удаление опухоли	10	24,4
аргоноплазменная коагуляция опухоли	1	2,4
стентирование бронха саморасправляющимся металлическим стентом	4 (3*)	9,8 (7,3*)
Комбинация методов		
электроэксцизия и механическое удаление	3	7,3
механическое удаление и аргоноплазменная коагуляция	3	7,3
электроэксцизия и стентирование бронха	1	2,4
аргоноплазменная коагуляция и стентирование бронха и трахеи	1	2,4

Примечание. * — проксимальный край стента располагался в трахее.

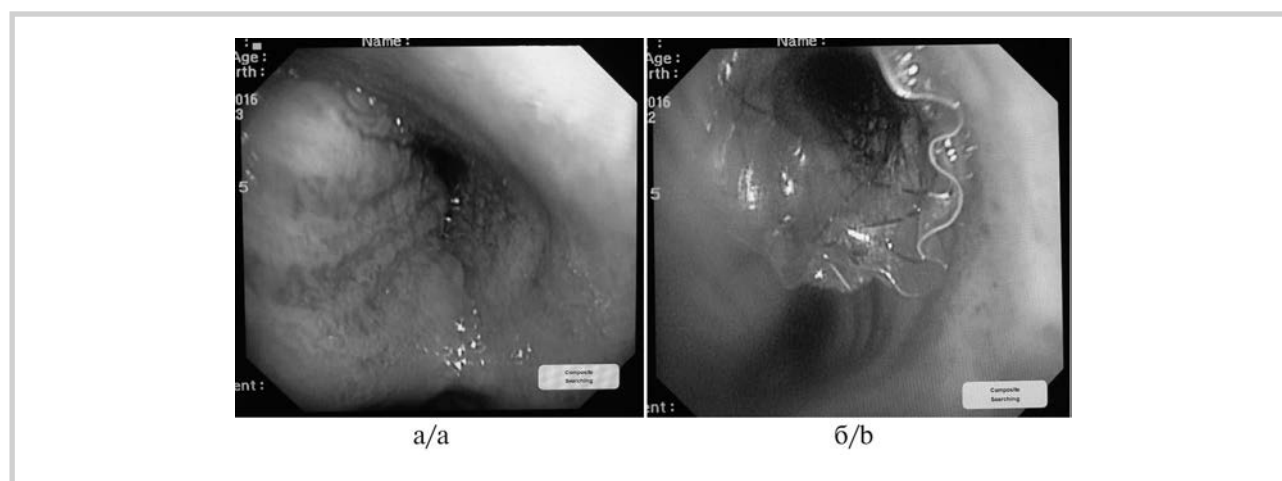


Рис. 4. Стентирование левого главного бронха саморасправляющимся металлическим стентом.

а — стеноз левого главного бронха II—III степени за счет перибронхиального и эндобронхиального роста опухоли (эндософотограмма); б — результат стентирования.

Fig. 4. Placement of a self-expandable metallic stent in the left main bronchus.

а — grades II-III left main bronchial stenosis due to peribronchovascular and endobronchovascular tumor growth (endophoto); б — the result of stenting.

ли (1) и аргоноплазменной коагуляции (1) применялись силиконовые стенты типа Dumon (ОАО «Медсил») длиной 4 см и 6 см и размером 9'15 мм и 10'16 мм (см. рис. 3). При опухолях главного бронха с переходом на трахею ставились полностью покрытые металлические стенты диаметром 12 мм, 14 мм и 16 мм и длиной 4 см и 8 см. У этих пациентов стент был раскрыт таким образом, что его дистальный край находился в главном бронхе, а проксимальный край — в трахее, на 1—2 см выше границы роста опухоли (см. рис. 4). Эндоскопическая реканализация не проводилась из-за полного либо перекрытого на $\frac{4}{5}$ просвета главного бронха противоположного легкого. При установке силиконовых стентов вмешательство проводилось с применением ригидного бронхоскопа и высокочастотной ИВЛ. В случаях установки саморасправляющихся металлических стентов процедура выполнялась под нейролептанальгезией и местной анестезией.

Удалось расширить просвет бронха в 100% наблюдений. У 3 пациентов при удалении опухоли возникло кровотечение, интенсивность которого была умеренной. При размещении стентов осложнений как в процессе установки, так и в раннем послеоперационном периоде не было.

Повторные вмешательства потребовались 3 пациентам с метастатическими опухолями через 6 мес и 8 мес после первой операции из-за продолженного роста опухоли. Выполнена повторная эксцизия.

Обсуждение

Выполненные вмешательства направлены на радикальное удаление опухоли или применялись с паллиативной целью — для восстановления и поддержания проходимости бронхиального дерева, что подтверждено данными публикаций [1, 3—5, 7, 10, 12].

Все опухоли, не только на узком основании, но и размером до 15 мм, удалены с применением эндоскопических методов. Просвет частично или полностью восстановлен в 100% случаев, частота интра- и послеоперационных осложнений — 7,3%, что соответствует данным других авторов [1, 4, 7, 9, 12—14, 18, 21], а все возникшие осложнения устранены с использованием эндоскопических методов.

При этом у большинства (29) пациентов с доброкачественными опухолями использован только один метод

удаления (электроэксцизия или механическое удаление), предпочтение отдавалось электроэксцизии. У пациентов со злокачественными опухолями бронхов применялись в основном комбинации методик из-за безусловных преимуществ, позволяющих максимально удалить опухоль или восстановить проходимость бронха, в том числе и без установки стента, что совпадает с данными исследователей [2, 3]. Стентирование проводилось для длительного поддержания проходимости бронхов и улучшения качества жизни у пациентов со злокачественными опухолями, что, по мнению [2], является оптимальным.

Большинство вмешательств (31; 75,6%) выполнено под общей анестезией с использованием высокочастотной ИВЛ через тубус ригидного бронхоскопа при помощи гибкого бронхоскопа. При этом интубация трахеи тубусом ригидного бронхоскопа выполнялась именно для обеспечения адекватной вентиляции. По нашему мнению, данная методика является оптимальной, в том числе из-за возможности быстрой аспирации крови и бронхиального секрета. Кроме того, применение гибкого бронхоскопа позволяет беспрепятственно удалить опухоль из любого бронха, в частности при их расположении на шпорах верхнедолевых бронхов, что совпадает с мнением Н. Гао и К. Мадан и соавт. [21, 24].

Удаление опухолей с помощью гибкого бронхоскопа через интубационную трубку или ларингеальную маску применена у 6 (14,6%) пациентов с хорошим клиническим результатом при размерах опухоли до 5 мм.

Восстановление проходимости главных бронхов у 5 пациентов осуществлялось с использованием аргоноплазменной коагуляции (в комбинации с другими методами), которая высокоэффективна, в том числе при протяженных опухолях трахеобронхиального дерева, из-за гемостатического эффекта. Это может стать альтернативой применению лазера в связи с низкими затратами и рисками осложнений, что совпадает с мнением [1].

Выбор способа анестезии при стентировании бронха и трахеи зависел от используемого стента: ригидная бронхоскопия применена при установке силиконового стента, так как обеспечивает оптимальный процесс вентиляции; при установке саморасправляющегося металлического

стента применена седация или местная анестезия с нейролептанальгезией, что совпадает с мнениями [26—29].

Важный момент при оценке результатов вмешательства — зарегистрированная частота возникновения рецидивов, которые при доброкачественных опухолях бронхов отсутствовали, частота интраоперационных осложнений составила 7,3%, что ниже, чем у L. Dalar и соавт. [4], все это указывает на высокую безопасность эндоскопических вмешательств.

Заключение

Эндоскопические внутрипросветные вмешательства у пациентов с доброкачественными и злокачественными опухолями бронхов позволяют эффективно и относительно безопасно восстановить и поддерживать проходимость дыхательных путей. Выбор способа удаления опухоли является мультифакторным и зависит от оснащения лечебного учреждения, предпочтения врача-эндоскописта, морфологии, особенностей роста опухоли, от ее локализации, предполагаемого характера вмешательства (радикальный, паллиативный, симптоматический) и безопасности. Для длительного поддержания проходимости главных бронхов у пациентов со злокачественными опухолями при невозможности оперативного вмешательства и проведения лечения, при наличии сопутствующих заболеваний показано стентирование, которое позволяет избежать этапных эндоскопических вмешательств, каждое из которых может быть потенциально опасным из-за возможных осложнений.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — Е.А. Дробязгин, Ю.В. Чикинев, С.Э. Красильников
Сбор и обработка материала — Е.А. Дробязгин
Статистическая обработка — Е.А. Дробязгин
Написание текста — Е.А. Дробязгин
Редактирование — С.Э. Красильников, Ю.В. Чикинев

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Gasparini S, Bonifazi M. Management of endobronchial tumors. *Curr Opin Pulm Med*. 2016;22(3):245-251. <https://doi.org/10.1097/MCP.0000000000000259>
- Guibert N, Mazieres J, Marquette CH, Rouviere D, Didier A, Hermant C. Integration of interventional bronchoscopy in the management of lung cancer. *Eur Respir Rev*. 2015;24(137):378-391. <https://doi.org/10.1183/16000617.00010014>
- Телегина Л.В., Пирогов С.С., Тазабаев Т.И.-А., Хороненко В.Э., Гамеева Е.В., Володеев А.С., Карпова Е.С. Применение внутрипросветной эндоскопической хирургии при нерезектабельной опухоли трахеи и бронхов. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2020;9(5):40-44. <https://doi.org/10.17116/onkolog2020905140>
- Dalar L, Ozdemir C, Sokucu SN, Nur Urer H, Altin S. Bronchoscopic Treatment of Benign Endoluminal Lung Tumors. *Can Respir J*. 2019;2019:5269728. <https://doi.org/10.1155/2019/5269728>
- Barros Casas D, Fernández-Bussy S, Folch E, Flandes Aldeyturriaga J, Majid A. Non-malignant central airway obstruction. *Arch Bronconeumol*. 2014;50(8):345-354. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2013.12.012>
- Sim KJ, Choi JH, Oh JY, Cho JY, Moon ES, Min HS, Lee BH, Park SM, Hur GY, Lee SY, Shim JJ, Kang KH, Min KH. Two cases of diagnosis and removal of endobronchial hamartoma by cryotherapy via flexible bronchoscopy. *Tuberc Respir Dis (Seoul)*. 2014;76(3):141-145. <https://doi.org/10.4046/trd.2014.76.3.141>
- Scarlata S, Graziano P, Lucantoni G, Battistoni P, Batzella S, Dello Jacono R, Antonelli Incalzi R, Galluccio G. Endoscopic treatment of primary benign central airway tumors: Results from a large

- consecutive case series and decision making flow chart to address bronchoscopic excision. *Eur J Surg Oncol.* 2015;41(10):1437-1442. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2015.08.157>
8. Arısoy A, Ekin S, Gunbatar H, Sertogullarından B, Huseyin A, Bulut G, Yıldız H, Erten R, Demirkiran H. Endobronchial tumors presenting as asthma. *Respir Care.* 2014;59(8):115-117. <https://doi.org/10.4187/respcare.02871>
 9. Rosell A, Stratakos G. Therapeutic bronchoscopy for central airway diseases. *Eur Respir Rev.* 2020;29(158):190178. <https://doi.org/10.1183/16000617.0178-2019>
 10. Dalar L, Özdemir C, Sökücü SN, Karasulu L, Altın S. Bronchoscopic palliation to treat endobronchial metastasis of the tracheobronchial tree. *Respir Investig.* 2016;54(2):116-120. <https://doi.org/10.1016/j.resinv.2015.09.001>
 11. Ikemura K, Lin DM, Martyn CP, Park JW, Seder CW, Gattuso P. Endobronchial Metastasis from Extrapulmonary Neoplasms: Analysis of Clinicopathologic Features and Cytological Evaluation by Bronchial Brushing. *Lung.* 2017;195(5):595-599. <https://doi.org/10.1007/s00408-017-0017-2>
 12. Doğan D, Turan D, Özgül MA, Çetinkaya E. The role of interventional pulmonology in endobronchial metastasis of renal cell carcinoma. *Tuberk Toraks.* 2019;67(3):211-218. <https://doi.org/10.5578/tt.68407>
 13. Chrysikos S, Karampitsakos T, Tzouveleki A, Dimakou K. Endobronchial metastasis from renal cell carcinoma as a reason for recurrent pulmonary infections. *Adv Respir Med.* 2018;86(5):245-248. <https://doi.org/10.5603/ARM.2018.0039>
 14. Лисовой В.А., Бурдюков М.С., Пылев А.Л., Нечипай А.М., Романов Д.С. Эндоскопическое восстановление проходимости магистральных бронхов левого легкого при их полной обструкции метастатической нерезектабельной злокачественной опухолью. *Эндоскопическая хирургия.* 2020;26(4):41-48. Lisovoy VA, Burdyukov MS, Pylev AL, Nechipay AM, Romanov DS. Endoscopic Restoration of the left main bronchi for unresectable metastatic cancer complete obstruction. *Endoskopicheskaya khirurgiya.* 2020;26(4):41-48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/endoscop20202604141>
 15. Scarlata S, Fuso L, Lucantoni G, Varone F, Magnini D, Antonelli Incalzi R, Galluccio G. The technique of endoscopic airway tumor treatment. *J Thorac Dis.* 2017;9(8):2619-2639. <https://doi.org/10.21037/jtd.2017.07.68>
 16. Chung HS, Lee KM, Eom JS, Kim I, Park S, Ahn J, Kim A, Lee CH, Lee G, Lee MK. Bronchoscopic management of solitary bronchial myelolipoma: A case report. *BMC Pulm Med.* 2019;19(1):151. <https://doi.org/10.1186/s12890-019-0910-y>
 17. Hustache-Castaing R, Ghrenassia G, Raherison C, Peloni JM, Thumerel M, Jougon J. Hamartochondroma: An unusual cause of endobronchial obstruction in smoking patients. *Rev Mal Respir.* 2020;37(6):492-496. <https://doi.org/10.1016/j.rmr.2020.03.008>
 18. Guibert N, Mhanna L, Droneau S, Plat G, Didier A, Mazieres J, Hermant C. Techniques of endoscopic airway tumor treatment. *J Thorac Dis.* 2016;8(11):3343-3360. <https://doi.org/10.21037/jtd.2016.11.49>
 19. Miller SM, Bellinger CR, Chatterjee A. Argon plasma coagulation and electrocautery for benign endobronchial tumors. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2013;20(1):38-40. <https://doi.org/10.1097/LBR.0b013e318282d3ca>
 20. Fernandez-Bussy S, Labarca G, Descalzi F, Pires Y, Santos M, Folch E, Majid A. Endobronchial chondromas. *Respir Care.* 2014;59(12):193-196. <https://doi.org/10.4187/respcare.02673>
 21. Gao H, Ding X, Wei D, Cheng P, Su X, Liu H, Zhang T. Endoscopic management of benign tracheobronchial tumors. *J Thorac Dis.* 2011;3(4):255-261. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2011.09.02>
 22. Соколов В.В., Телегина Л.В. Современные возможности эндобронхиальной хирургии и фотодинамической терапии при злокачественных опухолях трахеи и бронхов. *Российский онкологический журнал.* 2010;3:46-49. Sokolov VV, Telegina LV. Sovremennye vozmozhnosti endobronkhial'noy khirurgii i fotodinamicheskoy terapii pri zlokachestvennykh opukholyakh trakhei i bronkhov. *Russian Journal of Oncology.* 2010;3:46-49. (In Russ.).
 23. Телегина Л.В. Эндобронхиальная хирургия при стенозирующих злокачественных опухолях трахеи и крупных бронхов: Дисс. ... д-ра мед. наук. М. 2017. Telegina LV. Endobronkhial'naya khirurgiya pri stenoziruyushchikh zlokachestvennykh opukholyakh trakhei i krupnykh bronkhov: Diss. ... d-ra med. nauk. M. 2017. (In Russ.).
 24. Madan K, Agarwal R, Bal A, Gupta D. Bronchoscopic management of a rare benign endobronchial tumor. *Rev Port Pneumol.* 2012;18(5):251-254. <https://doi.org/10.1016/j.rppneu.2012.02.003>
 25. Kim JH, Jeong GM, Park KH, Han SE, Lee JM, Park CY, Ra SW, Seo KW, Jegal Y, Lee T. Large Endobronchial Hamartoma Successfully Resected by Snare Through Flexible Bronchoscopy. *Ann Thorac Surg.* 2015;100(3):1107-1109. <https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2014.11.063>
 26. Batra H, Yarmus L. Indications and complications of rigid bronchoscopy. *Expert Rev Respir Med.* 2018;12(6):509-520. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1473037>
 27. Khan A, Hashim Z, Gupta M, Lal H, Agarwal A, Nath A. Rigid bronchoscopic interventions for central airway obstruction — An observational study. *Lung India.* 2020;37(2):114-119. https://doi.org/10.4103/lungindia.lungindia_454_19
 28. Ayub II, Kannan K, Dhenesh R, Thiagarajan A. Tracheal stenting under flexible bronchoscopy for large tracheoesophageal malignant lymphadenopathy. *Lung India.* 2017;34(3):278-282.
 29. McGrath E, Warriner D, Anderson P. The insertion of self expanding metal stents with flexible bronchoscopy under sedation for malignant tracheobronchial stenosis. *Arch Bronconeumol.* 2012;48(2):43-48. <https://doi.org/10.1016/j.arbres.2011.09.008>
 30. Pandey K, Vaidya PJ, Kate AH, Chavhan VB, Jaybhaye P, Patole K, Deshpande RK, Chhajed PN. J Bronchoscopic and surgical management of rare endobronchial tumors. *Cancer Res Ther.* 2016;12(2):1093-1097. <https://doi.org/10.4103/0973-1482.186692>

Поступила 12.12.2021

Received 12.12.2021

Принята в печать 10.01.2022

Accepted 10.01.2022

Хирургическое лечение пациентов с метастатическим поражением грудины

© А.В. БУХАРОВ, В.А. ДЕРЖАВИН, А.В. ЯДРИНА, Д.А. ЕРИН, Д.О. ЕЛХОВ, М.Д. АЛИЕВ

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Одна из значимых проблем современной онкологии — лечение пациентов с метастатическим поражением костей. Прогноз предполагаемой продолжительности жизни, связанный с гистологической структурой злокачественной опухоли, является основным и решающим фактором при определении подходящего варианта хирургического лечения. В зависимости от распространения опухолевого процесса операции могут носить радикальный или паллиативный характер. Важной задачей при этом становится сохранение качества жизни больного. В связи с этим в современной онкоортопедии широкое распространение получили реконструктивно-пластические операции.

Цель исследования. Оценка результатов хирургического лечения пациентов с метастазами злокачественных опухолей в груди.

Материал и методы. Представлен анализ лечения 14 пациентов, которым выполнено хирургическое лечение по поводу метастатического поражения элементов грудины. У большинства больных имелись метастазы рака почки — у 6 (43%) пациентов. У 5 (36%) локализация опухоли ограничивалась рукояткой грудины, у 5 (36%) — только телом грудины, у 3 (28%) больных отмечено комбинированное поражение тела и рукоятки грудины.

Результаты. Медиана выживаемости составила 17 мес. Улучшение качества жизни по шкале Karnofsky и EGOG после операции отмечено у большинства — у 30 (86%) больных. Рецидив опухоли выявлен у 1 (7%) больного через 10 мес после операции. Осложнения диагностированы у 2 (14%) больных. Тактические ошибки выявлены у 1 (7%) пациента.

Заключение. Активная хирургическая тактика при метастатическом поражении грудины и благоприятном онкологическом прогнозе позволяет улучшить качество жизни больного и при солитарном поражении продлить его жизнь. Использование новой программы выработки тактики лечения BoneMetaLaif позволит сократить вероятность ошибки в выборе метода онкоортопедического пособия и увеличить эффективность лечения.

Ключевые слова: метастазы в грудной стенке, хирургическое лечение, онкологический прогноз.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Бухаров А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-2976-8895>

Державин В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-4385-9048>

Ядрина А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-7944-3108>

Ерин Д.А. — <https://orcid.org/0000-0002-3501-036X>

Елхов Д.О. — <https://orcid.org/0000-0001-5772-4067>

Алиев М.Д. — <https://orcid.org/0000-0003-2706-4138>

Автор, ответственный за переписку: Ядрина А.В. — e-mail: anna_16.06@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Бухаров А.В., Державин В.А., Ядрина А.В., Ерин Д.А., Елхов Д.О., Алиев М.Д. Хирургическое лечение пациентов с метастатическим поражением грудины. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022;11(3):25–30. <https://doi.org/10.17116/onkolog20221103125>

Surgical treatment in patients with a sternal metastatic lesion

© A.V. BUKHAROV, V.A. DERZHAVIN, A.V. YADRINA, D.A. ERIN, D.O. ELKHOV, M.D. ALIEV

Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch of the National Medical Radiology Research Center, Moscow, Russia

ABSTRACT

Treatment of patients with bone metastases is one of the significant problems of modern oncology. The prognosis of a life expectancy associated with the histological pattern of a malignant tumor is the major and decisive factor in determining the appropriate surgical treatment option. According to how cancer spreads, surgery can be radical or palliative. An important task in this process is to preserve the quality of life of a patient. In this connection, reconstructive plastic surgery has become common in modern orthopedic oncology.

Objective. To assess the results of surgical treatment in patients with sternal metastases.

Material and methods. The treatment of 14 patients who had undergone surgery for metastatic lesions of sternal elements was analyzed. Kidney cancer metastases were present in most patients ($n=6$ (43%)). The tumor was limited to the presternum in 5 (36%) patients and only to the body of the sternum in 5 (36%); and a combined lesion of the body and manubrium of the sternum was noted in 3 (28%) patients.

Results. The median survival time was 17 months. Postsurgical improvement in quality of life according to the Karnofsky and EGOG scales was observed in the majority of patients ($n=30$ (86%)). Tumor recurrence was identified in 1 (7%) patient at 10 months after surgery. Complications were diagnosed in 2 (14%) patients. Tactical errors were detected in 1 (7%) patient.

Conclusion. Active surgical tactics for sternal metastatic lesions and a favorable prognosis for cancer can improve quality of life in a patient and prolong his life in case of a solitary lesion. The use of the new BoneMetaLife program for treatment policy development will reduce the likelihood of errors in choosing a method of orthopedic oncology support and increase the efficiency of treatment.

Keywords: chest metastases, surgical treatment, cancer prognosis.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Bukharov A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-2976-8895>

Derzhavin V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-4385-9048>

Yadrina A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-7944-3108>

Erin D.A. — <https://orcid.org/0000-0002-3501-036X>

Elkhov D.O. — <https://orcid.org/0000-0001-5772-4067>

Aliev M.D. — <https://orcid.org/0000-0003-2706-4138>

Corresponding author: Yadrina A.V. — e-mail: anna_16.06@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Bukharov AV, Derzhavin VA, Yadrina AV, Erin DA, Elkhov DO, Aliev MD. Surgical treatment in patients with a sternal metastatic lesion.

P.A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena. 2022;11(3):25–30. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/onkolog20221103125>

Одной из наиболее частых зон метастазирования при многих злокачественных опухолях (рак молочной, щитовидной, предстательной желез, рак легкого и т.д.) являются кости. Метастазы в скелете, по данным статистики, регистрируются более чем у 1 500 000 больных и занимают 3-е место по частоте встречаемости после метастатического поражения легких и печени [1–3].

По частоте метастатического поражения костей скелета грудная стенка занимает 3-е место после позвоночника и костей таза [4]. При этом данная локализация опухолевого процесса, как правило, не приводит к существенному снижению качества жизни, так как возникающие патологические переломы ребер не сопряжены с инвалидизацией и ограничением подвижности пациента [5–7]. Только болевой синдром, связанный с метастатическим поражением грудины и ребер, и распад опухоли с кровотечением могут существенно снижать качество жизни больных [8, 9]. В связи с этим в нашем исследовании не было пациентов с паллиативными вмешательствами на грудной стенке. Всем больным выполнялись резекции грудной стенки по поводу метастатического поражения с целью ликвидации солитарного опухолевого поражения при ожидаемой продолжительности жизни более 1 года.

Материал и методы

В исследование включены 14 пациентов, которым выполнено хирургическое лечение по поводу метастатического поражения грудины. Из них у 5 (36%) локализация опухоли ограничивалась рукояткой грудины, у 5 (36%) — только телом грудины, у 3 (28%) больных имелось комбинированное поражение тела и рукоятки грудины.

Из 14 больных 8 (57%) — мужчины, 6 (43%) — женщины. У всех имелось солитарное метастатическое поражение.

Исходя из ожидаемой продолжительности жизни больного и распространенности опухолевого процесса, тактика хирургического лечения вырабатывалась на общедисциплинарном консилиуме с участием онкоортопеда, химиотерапевта и радиолога (рис. 1). В настоящее время используется программное обеспечение на мобильных устройствах BoneMetaLaif.

Для замещения образовавшихся после удаления метастатической опухоли дефектов грудной стенки исполь-

зовались различные варианты перемещенных лоскутов и имплантатов.

Имплантаты для замещения дефектов грудины использовались у всех больных, из них у 4 — титановая или вилкриловая сетка, у 5 — костный цемент (как правило, в сочетании с серпяжной проволокой). По 2 пациента были в группах с пластикой эндопротезами (рис. 2) и сосудистыми протезами. У 1 больного использована консервированная твердая мозговая оболочка.

Пластика перемещенными лоскутами использовалась у 12 (86%) пациентов для укрытия различных имплантатов. Наиболее часто применялся торакодорсальный лоскут — у 5 больных, реже — лоскут из большой грудной мышцы — у 4, перемещенный сальниковый лоскут — у 2, ректоабдоминальный лоскут — у 1 пациента (табл. 1).

Распределение пациентов с метастатическим поражением грудины по гистологическому типу опухоли представлено в табл. 2.

Из табл. 2 следует, что у большинства пациентов, которым выполнялась резекция грудной стенки по поводу метастатического поражения грудины, имелись метастазы рака почки — у 6 (43%) больных, по 2 (14,5%) пациента были в группах с метастазами колоректального рака и рака пищевода. Остальные гистологические формы встретились у 1 (7%) пациента.

Среднее время хирургического вмешательства при метастатическом поражении грудины составило 135 (80–280) мин, медиана кровопотери — 600 (150–1500) мл. Все пациенты активизированы на 2–3-и сутки после операции.

Результаты

Хирургическое лечение по поводу метастатического поражения грудной стенки выполнено 14 пациентам. Качество жизни почти у половины данной группы пациентов существенно не страдало, а выраженный болевой синдром беспокоил 7 (50%) больных. Основной целью лечения пациентов с метастазами в грудной стенке являлось продление жизни больного в результате удаления солитарного метастатического очага.

За время наблюдения из 14 пациентов после резекций грудной стенки по поводу метастатического поражения умерли 8 (57%) пациентов. Медиана наблюдения состави-



Рис. 1. Алгоритм хирургического лечения пациентов с солитарным метастатическим поражением грудной стенки.

Fig. 1. Surgical treatment algorithm for patients with solitary chest metastatic lesions.

ла 16 (7–34) мес. Рецидив опухоли выявлен у 1 (7%) больного через 10 мес после операции.

Медиана выживаемости после хирургических вмешательств по поводу метастатического поражения грудной стенки составила 17 мес, она представлена на рис. 3.

При изучении отдаленных результатов лечения группы пациентов после резекции грудной стенки по поводу метастатического поражения выявлено, что общая 1-летняя выживаемость составила 72%, 2-летняя — 43%, 5-летняя — 14%.

Следует отметить наиболее высокие результаты выживаемости в данной группе пациентов по сравнению пациентами, у которых метастазы локализуются в других костях (длинные кости, позвоночник, кости таза). Это связано с отбором пациентов только с солитарным метастатическим поражением и при наибольшей радикальности выполненных хирургических вмешательств, о чем говорят низкие цифры рецидивных опухолей (7%).

Несмотря на то что основной целью хирургического лечения больных с метастазами в грудине является увеличение продолжительности жизни, также оценены результаты качества жизни пациентов и влияние операций на болевой синдром.

Из 7 больных с болевым синдромом 5 (72%) снизили дозу или полностью отказались от приема обезболивающих препаратов после резекции грудной стенки по поводу метастатического поражения (использовалась шкала Watkins). У 2 (28%) больных хирургическое вмешательство не позволило уменьшить прием анальгетиков.

Полное исчезновение или уменьшение болевого синдрома по визуально-аналоговой шкале после резекции грудной стенки отмечено у 6 (86%) больных. Интенсивность болей не изменилась у 1 (14%) пациента.

Улучшение качества жизни по шкале Karnofsky и EGOG после операции отмечено у большинства — у 6 (86%) больных, у 1 (25%) пациента качество жизни не изменилось.

Осложнения после резекции грудной стенки по поводу метастатического поражения диагностированы у 2 (14%) больных. Все они носили инфекционный характер и у 1 купированы консервативными мероприятиями. Однако 1 пациентка умерла через 7 сут после операции от нарастающей

Таблица 1. Виды реконструкции грудной стенки

Table 1. Types of chest reconstruction

Вариант пластики	Число пациентов
Перемещенные лоскуты:	
сальник	2
торакодорсальный лоскут	5
ректоабдоминальный лоскут	1
лоскут из большой грудной мышцы	4
Имплантаты:	
титановая или викариловая сетка	4
сосудистые протезы	2
эндопротезы	2
консервированная твердая мозговая оболочка	1
костный цемент и проволоочный серкляж	5

Таблица 2. Морфологическое строение опухоли

Table 2. The morphological pattern of a tumor

Морфологическое строение	Количество пациентов, абс. (%)
Метастаз рака:	
молочной железы	1 (7)
почки	6 (43)
легкого	1 (7)
щитовидной железы	1 (7)
колоректального рака	2 (14,5)
пищевода	2 (14,5)
мочевого пузыря	1 (7)
Всего	14 (100)

сердечно-легочной недостаточности на фоне присоединившейся пневмонии.

Тактическая ошибка выявлена у 1 (7%) пациента, она связана с прогрессированием онкологического заболевания в виде появления новых метастатических очагов в течение 6 мес после операции, что и стало причиной смерти. Таким образом, у 1 пациента, учитывая короткую продолжительность жизни, не было необходимости выполнять обширную резекцию грудной стенки с реконструктивно-пластическим компонентом, можно было ограничиться лишь проведением консервативных методов противоопухолевого лечения (лучевая и лекарственная терапия). В данной ситуации неверный предоперационный прогноз ожидаемой продолжительности жизни привел к снижению эффективности лечения.

При ретроспективном анализе тактики лечения всех 14 (100%) пациентов с метастазами в грудине по программе BoneMetaLaif рекомендации программного обеспечения совпали с необходимым объемом хирургического вмешательства (корректность программы) в зависимости от продолжительности жизни у всех пациентов. Таким образом, использование разработанной программы позволило бы у одного больного избежать тактической ошибки и не выполнять резекцию грудной стенки, ограничившись проведением лучевой терапии.

Обсуждение

Основной целью лечения пациентов с метастазами в грудной стенке является продление жизни больного

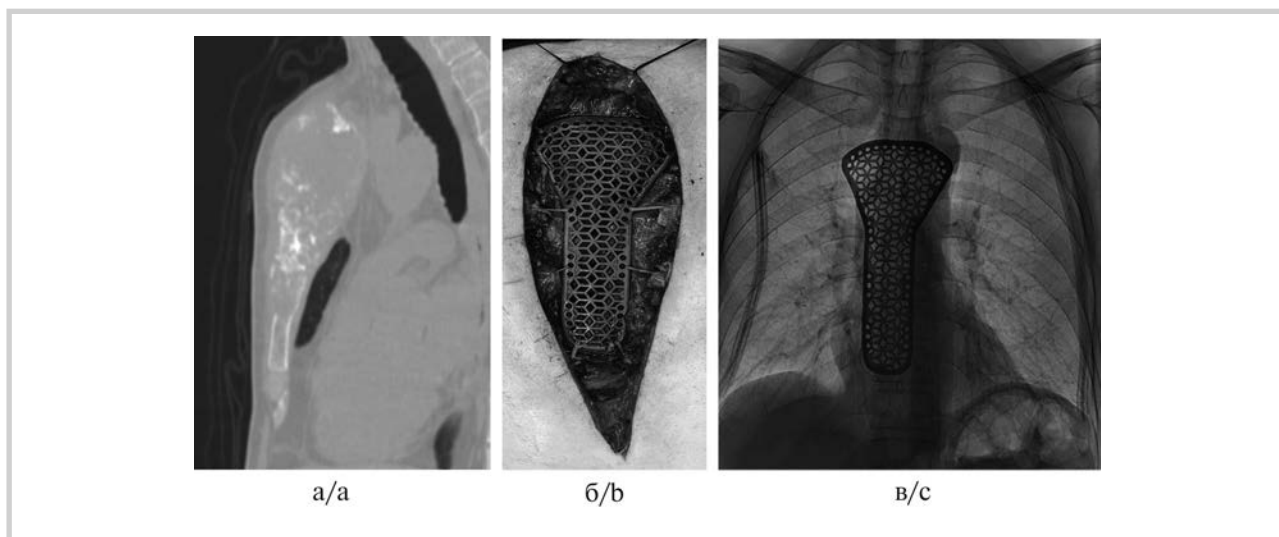


Рис. 2. Этапы лечения пациента с поражением грудины.

а — компьютерная томограмма грудной полости в сагиттальной проекции: тотальное метастатическое поражение тела и рукоятки грудины; б — интраоперационное фото: послеоперационный дефект грудной стенки (удалено тело и рукоятка грудины) замещен титановым имплантатом, изготовленным индивидуально на 3D-принтере; в — послеоперационная рентгенограмма грудной полости: дефект грудной стенки с замещением титановым имплантатом.

Fig. 2. Treatment stages in a patient with sternal involvement.

а — sagittal computed tomography of the thoracic cavity: total metastatic lesion of the body and sternal manubrium; б — intraoperative image: postoperative chest defect (the body and the handle of the sternum were removed) was replaced with a 3D printed titanium implant; в — postoperative thoracic radiograph: chest defect replaced with a titanium implant.

в результате удаления солитарного метастатического очага, так как качество жизни у данной группы пациентов, как правило, существенно не страдает [10].

При множественном метастатическом поражении симптомные опухолевые очаги в ребрах и грудине эффективно лечатся консервативными методами (анальгетическая и лучевая терапия, лекарственное противоопухолевое лечение) [11].

Хирургические вмешательства, выполняемые больным с метастатическим поражением костей, могут носить радикальный характер при солитарном поражении скелета и паллиативный при множественных метастазах [12, 13].

Большинство авторов показали эффективность радикального хирургического лечения у пациентов с солитарным метастатическим поражением, например рака почки, которое достоверно улучшает общую выживаемость, а паллиативные операции, в свою очередь, позволяют улучшить качество жизни у 60–95% больных. Однако сформированные во время операции дефекты грудной стенки приводят к нарушению функции внешнего дыхания и присоединению пневмонии. Количество осложнений в хирургии грудной стенки достаточно высоко, в связи с этим необходимо более взвешенно относиться к отбору больных для этого метода лечения [14].

Выбор тактики лечения больных с метастазами в костях должен быть основан на прогнозе предполагаемой продолжительности жизни (степень распространенности онкологического заболевания и сопутствующая патология). Только при благоприятном прогнозе заболевания и предполагаемой продолжительности жизни более 1 года пациенту рекомендовано применение радикального хирургического вмешательства [15].

Определение ожидаемой продолжительности жизни больного — сложный и актуальный вопрос современной он-

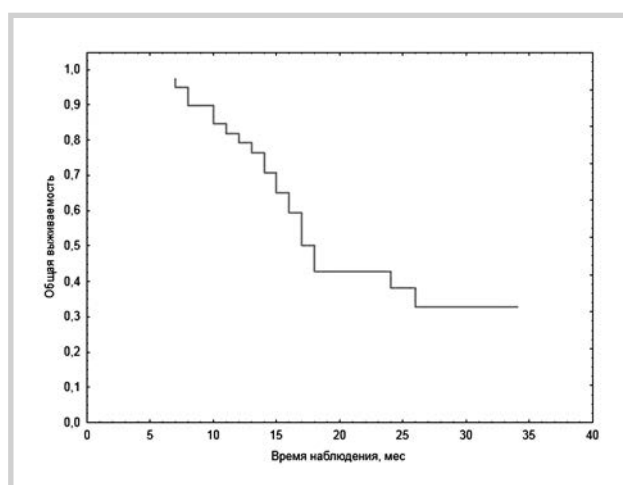


Рис. 3. Диаграмма выживаемости пациентов после резекции грудины по поводу метастатического поражения.

Fig. 3. Diagram of patient survival rates after sternal resection for metastatic lesions.

кологии, который требует дополнительного поиска для создания единого алгоритма определения тактики хирургического лечения [10, 16, 17]. Необходимо избегать обширных оперативных вмешательств при низкой ожидаемой продолжительности жизни пациента [15, 18–20].

Тактика хирургического лечения выработывалась на междисциплинарном консилиуме с использованием современных шкал прогноза, что, однако, не позволило у 1 (7%) пациента избежать тактической ошибки в принятии решения по выполнению обширного хирургического вмешательства на грудной стенке в случае, когда в этом не было необходимости.

Ретроспективное использование программного обеспечения BoneMetaLaif показало 100% корректность работы, а в результате анализа ситуации у больного, когда была выявлена тактическая ошибка в выборе хирургического вмешательства, программа BoneMetaLaif дает правильные рекомендации по консервативному лечению, учитывая низкую ожидаемую продолжительность жизни. Соответственно, можно сделать вывод, что при использовании разработанного программного обеспечения можно было бы избежать данной тактической ошибки.

Заключение

Благодаря достижениям современных методов лекарственного лечения и диагностики онкологических заболеваний стоит отметить общее увеличение не только продолжительности жизни онкологических больных с диссеминированными формами рака, но, следовательно, и количества пациентов с костными метастазами. Активная хирургическая тактика у больных при метастатическом поражении грудины и благоприятном онкологическом прогнозе позволяет улучшить качество жизни и при солитарном пораже-

нии продлить их жизнь. В исследовании резекция грудной стенки по поводу метастатического поражения позволила 2 (14%) пациентам прожить более 5 лет, несмотря на диссеминацию опухолевого процесса.

Настоящее исследование показало, что использование новой программы выработки тактики лечения — BoneMetaLaif, основанной на прогнозе продолжительности жизни пациента и алгоритмах хирургического вмешательства, позволяет сократить вероятность ошибки в выборе метода онкоортопедического пособия и увеличить его эффективность.

Участие авторов:

Концепция и дизайн исследования — А.В. Бухаров, В.А. Державин, А.В. Ядрина, М.Д. Алиев
Сбор и обработка материала — Д.А. Ерин, Д.О. Елхов
Статистическая обработка — А.В. Ядрина
Написание текста — А.В. Ядрина, Д.А. Ерин, Д.О. Елхов
Редактирование — А.В. Ядрина

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, eds. *The state of cancer care for the population of Russia in 2019*. M.: MNIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2020. (In Russ.).
- Ratasvuori M, Wedin R, Keller J, Nottrott M, Zaikova O, Bergh P, et al. Insight opinion to surgically treated metastatic bone disease: Scandinavian Sarcoma Group Skeletal Metastasis Registry report of 1195 operated skeletal metastasis. *Surg Oncol*. 2013;22:132-138. <https://doi.org/10.1016/j.suronc.2013.02.008>
- Wang F, Zhang H, Yang L, Yang XG, Zhang HR, Li JK, Qiao RQ, Hu YC. Epidemiological Characteristics of 1196 patients with spinal metastases: A retrospective study. *Orthop Surg*. 2019;11(6):1048-1053. <https://doi.org/10.1111/os.12552>
- Вишневецкий А.А., Рудаков С.С., Миланов Н.О. *Хирургия грудной стенки. Руководство*. М.: Видар; 2005. Vishnevsky AA, Rudakov SS, Milanov NO. *Chest wall surgery: a guide*. M.: Vidar; 2005. (In Russ.).
- Ларин И.А., Тарасов В.А., Хубулава Г.Г., Гаврилов Е.К. Возможности оперативного лечения больных с обширными злокачественными поражениями грудной стенки. *Клиническая медицина*. 2015;93(7):40-45. Larin IA, Tarasov VA, Khubulava GG, Gavrillov EK. Possibilities of surgical treatment of patients with extensive malignant lesions of the chest wall. *Clinical Medicine*. 2015;93(7):40-45. (In Russ.).
- Bauer HC. Controversies in the surgical management of skeletal metastases. *J Bone Joint Surg Br*. 2005;87(5):608-617. <https://doi.org/10.1302/0301-620X.87B5.16021>
- Kosmin M, Padhani AR, Gogbashian A, Woolf D, Ah-See ML, Ostler P, Sutherland S, Miles D, Noble J, Koh DM, Marshall A, Dunn J, Makris A. Comparison of whole-body MRI, CT, and bone scintigraphy for response evaluation of cancer therapeutics in metastatic breast cancer to bone. *Radiology*. 2020;297(3):622-629. <https://doi.org/10.1148/radiol.2020192683>
- Wang D, Bai Y, Huo Y, Ma C. FDG PET predicts the effects of ¹³¹I and prognosis for patients with bone metastases from differentiated thyroid carcinoma. *Cancer Manag Res*. 2020;12:13223-13232. <https://doi.org/10.2147/CMAR.S284188>
- Liu D, Wu J, Lin C, Andriani L, Ding S, Shen K, Zhu L. Breast subtypes and prognosis of breast cancer patients with initial bone metastasis: A population-based study. *Front Oncol*. 2020;10:580112. <https://doi.org/10.3389/fonc.2020.580112>
- Еhne J, Tsgozis P. Current concepts in the surgical treatment of skeletal metastases. *World J Orthop*. 2020;11(7):319-327. <https://doi.org/10.5312/wjo.v11i7.319>
- Алиев М.Д. Онкоортопедия вчера, сегодня, завтра. *Вестник Московского онкологического общества*. 2013;5:3-4. Aliev MD. Oncoorthopedics yesterday, today, tomorrow. *Bulletin of the Moscow Oncological Society*. 2013;5:3-4. (In Russ.).
- Бухаров А.В., Державин В.А., Ерин Д.А., Ядрина А.В., Алиев М.Д. Хирургическое лечение метастатического поражения костей таза. *Современная онкология*. 2020;22(4):72-76. Bukharov AV, Derzhavin VA, Erin DA, Yadrina A, Aliev MD. Surgical treatment of metastatic lesions of the pelvic bones. *Sovremennaya onkologiya*. 2020;22(4):72-76. (In Russ.).
- Lun DX, Xu LN, Wang F, Yang XG, Yu XC, Zhang GC, Hu YC. Prognostic differences in patients with solitary and multiple spinal metastases. *Orthop Surg*. 2019;11(3):443-450. <https://doi.org/10.1111/os.12470>
- Pradeep S, Hedne N, Vidhyadharan S, Rajiv S. Sternal metastectomy in a case of papillary thyroid carcinoma. *BMJ Case Rep*. 2020;13(10):e235967.
- Ryan C, Stoltzfus KC, Horn S, Chen H, Louie AV, Lehrer EJ, Trifiletti DM, Fox EJ, Abraham JA, Zaorsky NG. Epidemiology of bone metastases. *Bone*. 2020;158:115783. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2020.115783>
- Forsberg JA, Eberhardt J, Boland PJ, Wedin R, Healey JH. Estimating survival in patients with operable skeletal metastases: An application of a Bayesian belief network. *PLoS One*. 2011;6:e19956. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0019956>

17. Бухаров А.В., Алиев М.Д., Державин В.А., Ядрина А.В. Стратегия персонализированного хирургического лечения онкологических больных с метастазами в костях. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2020;9(3):61-65.
Bukharov AV, Aliev MD, Derzhavin VA, Yadrina AV. Strategy for personalized surgical treatment of cancer patients with bone metastases. *P.A. Herzen Journal of Oncology*. 2020;9(3):61-5. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog2020903161>
18. Hernandez RK, Wade SW, Reich A, Pirolli M, Liede A, Lyman GH. Incidence of bone metastases in patients with solid tumors: analysis of oncology electronic medical records in the United States. *BMC Cancer*. 2018;18(1):44. <https://doi.org/10.1186/s12885-017-3922-0>
19. Katagiri H, Okada R, Takagi T, Mitsuru Takahashi, Murata H, Harada H, Nishimura T, Asakura H, Ogawa H. New prognostic factors and scoring system for patients with skeletal metastasis. *Cancer Med*. 2014;3:1359-1367.
20. Mandal CC. Osteolytic metastasis in breast cancer: effective prevention strategies. *Expert Rev. Anticancer Ther*. 2020;20(9):797-811. <https://doi.org/10.1080/14737140.2020.1807950>

Поступила 23.02.2022

Received 23.02.2022

Принята в печать 23.03.2022

Accepted 23.03.2022

Освоение техники лапароскопической радикальной простатэктомии на примере регионального онкологического центра

© И.А. ЛИСИЧКИН¹, А.Н. ГОНЧАРОВ¹, Е.А. КРУГЛОВ¹, В.М. УНГУРЯН¹, Н.В. ВОРОБЬЕВ^{2, 3}, А.А. КРАШЕНИННИКОВ²

¹ОГБУЗ «Костромской онкологический диспансер», Кострома, Россия;

²Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Первый Московский государственный медицинский университет им. И.М. Сеченова» Минздрава России (Сеченовский Университет), Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить частоту осложнений, длительность операции, непосредственные и онкологические результаты при внедрении технологии минимально инвазивной радикальной простатэктомии на примере регионального онкологического центра.

Материал и методы. Проведен ретроспективный анализ базы данных пациентов, оперированных минимально инвазивным доступом по поводу рака предстательной железы. По данной методике выполнено 50 операций, пациенты были разделены на 2 хронологические группы в зависимости от времени освоения хирургической технологии: 1-я группа — 1—30-я операция, 2-я группа — 31—50-я операция. Проанализированы следующие показатели: продолжительность операции, объем кровопотери, частота положительного хирургического края, осложнений, летальность, продолжительность уретрального дренирования, длительность пребывания в стационаре после операции.

Результаты. При анализе основных предоперационных показателей не выявлено существенных различий. Достоверно значимые различия ($p < 0,05$) установлены относительно продолжительности операции ($245,25 \pm 36,43$ мин против $217,55 \pm 29,7$ мин), объема интраоперационной кровопотери ($390,5 \pm 210,18$ мл против $212,67 \pm 128,11$ мл) и частоты интраоперационных (20% против 5%) и послеоперационных (20% против 5%) осложнений. В 1-й и 2-й группах не было достоверных различий ($p > 0,05$) в продолжительности уретрального дренирования ($14,2 \pm 4,97$ сут против $12,2 \pm 3,7$ сут), длительности пребывания в стационаре после операции (16 сут против 11 сут) и частоте положительного хирургического края (13,3% против 10%).

Заключение. Внедрение технологии минимально инвазивной радикальной простатэктомии относительно безопасно и возможно в условиях регионального онкологического стационара. Несмотря на то что кривая обучения в региональной больнице еще не достигнута, результаты сопоставимы с данными, представленными в источниках литературы.

Ключевые слова: рак предстательной железы, лапароскопия, лапароскопическая радикальная простатэктомия, кривая обучения.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Лисичкин И.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0191-2242>

Гончаров А.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-2216-0393>

Круглов Е.А. — <https://orcid.org/0000-0002-6709-1395>

Унгуриян В.М. — <https://orcid.org/0000-0003-2094-0596>

Воробьев Н.В. — <https://orcid.org/0000-0001-5597-9533>

Крашенинников А.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9854-7375>

Автор, ответственный за переписку: Лисичкин И.А. — e-mail: lisen1199@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Лисичкин И.А., Гончаров А.Н., Круглов Е.А., Унгуриян В.М., Воробьев Н.В., Крашенинников А.А. Освоение техники лапароскопической радикальной простатэктомии на примере регионального онкологического центра. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2022;11(3):31–35. <https://doi.org/10.17116/onkolog20221103131>

Adoption of the technique of laparoscopic radical prostatectomy on the example of the regional cancer center

© I.A. LISICHKIN¹, A.N. GONCHAROV¹, E.A. KRUGLOV¹, V.M. UNGURYAN¹, N.V. VOROBYEV^{2, 3}, A.A. KRASHENINNIKOV²

¹Kostroma Oncology Dispensary, Kostroma, Russia;

²Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch of the National Medical Radiology Research Center, Moscow, Russia;

³Sechenov First Moscow State Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To estimate the frequency of complications and the duration of surgery and to assess the immediate and oncological results when introducing the technology of minimally invasive radical prostatectomy, by using the example of a regional cancer center.

Material and methods. The database of patients operated on applying a minimally invasive approach to prostate cancer was retrospectively analyzed. This procedure was used to perform 50 operations; the patients were divided into 2 chronological groups depending on the time of adopting the surgical technology: 1) the 30th operation; 2) the 31st to 50th operations. The investigators analyzed the following indicators: the duration of surgery; the volume of blood loss, the frequency of a positive surgical margin, complications, mortality rates, the duration of urethral drainage, and the length of hospital stay after surgery.

Results. The analysis of the main preoperative parameters revealed no substantial differences. There were significant important differences ($p < 0.05$) in the duration of surgery (245.25 ± 36.43 min versus 217.55 ± 29.7 min), the volume of intraoperative blood loss (390.5 ± 210.18 ml versus 212.67 ± 128.11 ml), and the frequency of intraoperative (20% versus 5%) and postoperative (20% versus 5%) complications. Groups 1 and 2 showed no significant differences ($p > 0.05$) in the duration of urethral drainage (14.2 ± 4.97 days versus 12.2 ± 3.7 days), the length of hospital stay after surgery (16 days versus 11 days), and the frequency of a positive surgical margin (13.3% versus 10%).

Conclusion. Introduction of minimally invasive radical prostatectomy technology is relatively safe and possible in a regional oncology hospital. Although the learning curve in the regional hospital has not yet been reached, the results are comparable to those reported in the literature.

Keywords: prostate cancer, laparoscopy, laparoscopic radical prostatectomy, learning curve.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Lisichkin I.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0191-2242>
Goncharov A.N. — <https://orcid.org/0000-0002-2216-0393>
Kruglov E.A. — <https://orcid.org/0000-0002-6709-1395>
Unguryan V.M. — <https://orcid.org/0000-0003-2094-0596>
Vorobyev N.V. — <https://orcid.org/0000-0001-5597-9533>
Krashennnikov A.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9854-7375>
Corresponding author: Lisichkin I.A. — e-mail: lisen1199@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Lisichkin IA, Goncharov AN, Kruglov EA, Unguryan VM, Vorobyev NV, Krashennnikov AA. Adoption of the technique of laparoscopic radical prostatectomy on the example of the regional cancer center. *P.A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena.* 2022;11(3):31–35. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog20221103131>

В мире ежегодно диагностируется около 1,6 млн случаев рака предстательной железы (РПЖ), который является причиной смерти 366 тыс. мужчин ежегодно [1]. В России РПЖ занимает 2-е место, что соответствует 14,5% от всех диагностированных злокачественных новообразований у мужчин [2]. Радикальная простатэктомия (РПЭ) — «золотой стандарт» лечения локализованного РПЖ в отношении онкологических, функциональных результатов и частоты осложнений [3, 4]. Лапароскопическая радикальная простатэктомия (ЛРПЭ) — сложная процедура с длительной кривой обучения, которая требует знания анатомии предстательной железы и владения лапароскопическими навыками. В публикациях, касающихся опыта ЛРПЭ, сообщается о высокой частоте осложнений на этапах освоения методики [5]. По данным литературы [6, 7], для достижения оптимальных периоперационных показателей при ЛРПЭ требуется 200–250 самостоятельно выполненных операций, а значительное сокращение времени операции, кровопотери, частоты осложнений наблюдается уже после 30 процедур. При этом исследования в отношении кривой обучения, как правило, проводятся в крупных стационарах «большого потока» с хорошо подготовленной операционной бригадой и под наблюдением эксперта.

Цель исследования — оценить частоту осложнений, время операции, онкологические результаты при внедрении технологии минимально инвазивной РПЭ на примере регионального онкологического центра.

Материал и методы

Проведен ретроспективный анализ данных 50 пациентов с РПЖ, оперированных на базе ОГБУЗ «Костромской

онкологический диспансер» с октября 2019 г. по сентябрь 2021 г. Всем пациентам выполняли операции с применением эндовидеохирургической техники. Все вмешательства производила одна хирургическая бригада, врачи которой предварительно прошли необходимую стажировку. Состав бригады включал специалиста, имеющего опыт открытых вмешательств, и специалиста, выполнявшего лапароскопию.

Провели анализ следующих показателей: характеристика опухолевого процесса (в соответствии с классификацией TNM), время операции, объем интраоперационной кровопотери, частота положительного хирургического края, осложнений, летальность, время удаления уретрального катетера и продолжительность пребывания в стационаре после операции.

Пациентам выполняли минимально инвазивную радикальную простатэктомию трансперитонеальным доступом. Для определения показаний к тазовой лимфодиссекции использовали номограмму MSKCC [8]. Пациент находился в положении Тренделенбурга. Порт для 30° лапароскопа 10 мм устанавливали по срединной линии на 1 см выше пупка, размещали по два рабочих порта в правой и левой подвздошной области (5 мм, 5 мм, 12 мм и 5 мм).

На первом этапе выполняли тазовую лимфодиссекцию, на втором — экстрафасциальную простатэктомию (wide excision). Везикуретральный анастомоз формировали по одноузловой методике (van Velthoven). В зону операции устанавливали дренаж. На 7-е сутки проводили ретроградную цистографию, при несостоятельности анастомоза следующий контроль осуществляли через 7 сут.

По данной методике было выполнено 50 операций, пациенты разделены на 2 хронологические группы в зави-

Таблица 1. Общая характеристика обследуемых групп

Table 1. General characteristics of the surveyed groups

Показатель	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=20)
Средний возраст, годы	63,25±4,47	66,33±2,45
Объем предстательной железы (МРТ), см ³	38,95±15,02	35,9±9,29
ПСА, нг/мл	10,2±5,62	11,47±6,09
cT2	29	19
cT3	1	1
Шкала Глисона:		
7 баллов и менее	29	18
8 баллов и более	1	2

Таблица 2. Непосредственные результаты хирургического лечения

Table 2. Immediate results of surgical treatment

Показатель	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=20)
Время операции, мин	245,25±36,43	217,55±29,7
Кровопотеря, мл	390,5±210,18	212,67±128,1
Число послеоперационных койко-дней	16	11
Длительность уретрального дренирования, сут	14,2±4,97	12,2±3,7
R1	4 (13,3%): 1 — T2 3 — T3	2 (10%): 2 — T3

Таблица 3. Интраоперационные осложнения

Table 3. Intraoperative complications

Осложнение	1-я группа (n=30)	2-я группа (n=20)
Травма прямой кишки	2	0
Кровотечение (конверсия доступа)	3 (2)	1 (0)
Повреждение запирающего нерва (конверсия доступа)	1 (1)	0

симости от времени освоения хирургической технологии: 1-я группа — 1—30-я операция, 2-я группа — 31—50-я операция. Общая характеристика обследуемых групп представлена в табл. 1.

При анализе основных предоперационных показателей не было существенных различий. Статистический анализ двух групп проводили при помощи программы SPSS. Результаты считали статистически достоверными при $p < 0,05$.

Результаты и обсуждение

Как показал сравнительный анализ непосредственных результатов хирургического лечения (табл. 2), достоверно значимая разница ($p < 0,05$) была выявлена в продолжительности операции (245,25±36,43 мин против 217,55±29,7 мин) и объеме интраоперационной кровопотери (390,5±210,18 мл против 212,67±128,11 мл). В 1-й и 2-й группах не было достоверных различий ($p > 0,05$) в длительности уретрального дренирования и времени пребывания в стационаре после операции. Положительный хирургический край имел место в 4 (13,3%) случаях (T2 — 1, T3 — 3) против 2 (10%) случаев (T3 — 2) соответственно.

Уровень интраоперационных осложнений достоверно был выше ($p < 0,05$) в 1-й группе (6; 20%) по сравнению со 2-й группой (1; 5%). Конверсия доступа имела место в 3 (10%) случаях в 1-й группе, во 2-й группе конверсии не было (табл. 3).

Частота послеоперационных осложнений была достоверно выше ($p < 0,05$) в 1-й группе (6; 20%) по сравнению со 2-й группой (1; 5%). При анализе учитывали осложнения, которые требовали повторных хирургических вмешательств (более III по Clavien—Dindo). В 1-й группе: кровотечение в 2 случаях, травма прямой кишки в 2 случаях (в 1 случае сформировался пузырно-прямокишечный свищ), травма мочеочника в 1 случае, в послеоперационном периоде имел место летальный исход вследствие тромбоэмболии легочной артерии. Во 2-й группе спаечная кишечная непроходимость возникла в 1 случае.

Данные, представленные в работе [9], относительно длительности операции на этапах освоения методики составляют 278 (180—500) мин, по нашим результатам — 245,25±36,43 мин в 1-й группе против 217,55±29,7 мин во 2-й группе, что соответствует приведенным в литературе.

Объем кровопотери, согласно данным литературы [10], составил 583 (398—695) мл. В нашей серии в 1-й группе средняя кровопотеря была 390,5±210,18 мл, во 2-й группе — 212,67±128,11 мл, что сопоставимо с источниками литературы.

Согласно серии ЛРПЭ, представленной в литературе [11, 12] относительно кривой раннего обучения, частота интраоперационных осложнений составляет 1,6—6,2%, а частота осложнений в послеоперационном периоде — 5—23,7%. Средняя частота интраоперационных осложнений в нашем исследовании составила 14% (20% против 5%).

Хирургические результаты улучшились после 30 проведенных вмешательств в 1-й группе вместе с растущим опытом хирургов. Также мы добились снижения частоты осложнений во 2-й группе, что соответствует данным в опубликованной литературе.

Показатели конверсии, указанные для ЛРПЭ, на этапе освоения варьируют от 1,2 до 12%. Основными причинами, по данным авторов [13, 14], являются кровотечение и травма прямой кишки. Основным источником кровотечения был дорсальный венозный комплекс либо сосудисто-нервный пучок [13]. В нашей серии конверсия была в 3 (10%) случаях в 1-й группе (общий коэффициент конверсии 6%), причиной являлось неконтролируемое кровотечение из дорсального венозного комплекса и повреждение запирающего нерва. Кровотечение возникало на этапе мобилизации верхушки железы. Позднее мы пришли к выводу, что апикальная мобилизация не требуется на начальном этапе операции, и сразу переходили к мобилизации основания предстательной железы. Когда железа удерживается за счет апикальной части, пересечение дорсального венозного комплекса с поочередной коагуляцией при помощи использования биполярной энергии в совокупности с повышением давления карбоксиперитонеума приводит к контролю кровотечения. Повреждение запирающего нерва в виде его частичного пересечения ($\frac{3}{5}$ диаметра) возникло на этапе тазовой лимфодиссекции. Был выполнен шов нерва.

Повреждение прямой кишки является одним из наиболее опасных осложнений ЛРПЭ и регистрируется в 1–2% случаев [12, 15]. Как правило, это связано с местнораспространенными случаями РПЖ либо с изменениями после неoadъювантной антиандрогенной терапии [15, 16]. Общепринято считать, что наиболее оптимальным является интраоперационное ушивание дефекта, если травма обнаружена во время операции [17]. В нашей серии было 2 случая повреждения прямой кишки, размер дефекта был около 15 мм, наложен двухрядный узловый шов (викрил 3/0). Также в 2 случаях дефект прямой кишки выявлен в послеоперационном периоде, на 3- и 5-е сутки. Была сформирована протективная колостома, а также выполнено пролонгированное уретральное дренирование в течение 21 сут.

Послеоперационные осложнения ЛРПЭ хорошо классифицируются по Clavien—Dindo. В одном из первых исследований с использованием этой системы для оценки осложнений, связанных с применением лапароскопических технологий в урологических операциях, авторы сообщили об общей частоте осложнений, составившей 22,1% [18],

в том числе 15% после ЛРПЭ. Мы оценивали количество послеоперационных осложнений, которые требовали повторного оперативного вмешательства (более III по Clavien—Dindo), в общей сложности составившее 6 (12%), при этом частота осложнений была аналогична данным, опубликованным в литературе (во время проведения ранних серий ЛРПЭ) [7, 11, 19].

Травма мочеточника — редкое осложнение при ЛРПЭ, частота возникновения, по имеющимся данным, составляет 0,13–0,5% [13, 20]. Травма мочеточника выявлена в 1 (2%) случае при тазовой лимфодиссекции. Дефект был установлен в послеоперационном периоде, наложено пункционная нефростома. Через 3 мес выполнено оперативное вмешательство — формирование уретеронеостоанастомоза.

Лимфорея обычно возникает при ЛРПЭ после тазовой лимфаденэктомии, ее частота составляет 0,2–2,2% [13, 21]. Длительная лимфорея после операции возникла у 1 пациента, что связано с расширенной лимфаденэктомией. Лимфорея потребовала длительного дренирования полости малого таза и сохранялась в течение 12 сут.

Считается, что частота переливания крови при ЛРПЭ составляет 3–31%. [11, 14]. В нашей серии интраоперационная гемотрансфузия не проводилась. Гемотрансфузия в послеоперационном периоде потребовалась в 1 (3%) случае в 1-й группе, что составляет 2% от общего числа.

По данным литературы [11, 22], показатели частоты выявления положительного хирургического края достигали плато после 200–250 случаев, при этом они были выше для местнораспространенных процессов. Наши результаты были лучше при локализованных опухолях (T2) по сравнению с данными литературы, однако в случае местнораспространенных опухолей (T3) показатели у нас были ниже указанных в мировых источниках (13,3% и 10% соответственно).

Заключение

Таким образом, как показало наше исследование, частота периоперационных осложнений и непосредственных результатов ЛРПЭ сопоставимы с данными мировых источников. Внедрение минимально инвазивных технологий в хирургию РПЖ относительно безопасно и возможно в условиях регионального онкологического стационара.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rider JR, Wilson KM, Sinnott JA, Kelly RS, Mucci LA, Giovannucci EL. Ejaculation frequency and risk of prostate cancer: Updated results with an additional decade of follow-up. *Eur Urol*. 2016;70:974.
- Pernar CH, Ebot EM, Wilson KM, Mucci LA. The epidemiology of prostate cancer. *Cold Spring Harb Perspect Med*. 2018 Jan 08. pii: a030361. <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a030361.8/>
- Hegarty J, Beirne PV, Walsh E, Comber H, Fitzgerald T, Kazer MW. Radical prostatectomy versus watchful waiting for prostate cancer. *Cochrane Database Syst Rev*. 2010;11.
- Hamdy FC, Donovan JL, Lane JA, Mason M, Metcalfe C, Holdring P, Davis M, Peters TJ, Turner EL, et al. 10-Year outcomes after monitoring, surgery, or radiotherapy for localized prostate cancer. *N Engl J Med*. 2016;375:1415.
- Good DW, Stewart GD, Stolzenburg JU, McNeill SA. Analysis of the pentafecta learning curve for laparoscopic radical prostatectomy. *World J Urol*. 2014;32:1225-1233. <https://doi.org/10.1007/s00345-013-1198-9>
- Guillonnet B, Vallancien G. Laparoscopic radical prostatectomy: the Montsouris experience. *J Urol*. 2000;163:418-422. [https://doi.org/10.1016/S0022-5347\(05\)67512-X](https://doi.org/10.1016/S0022-5347(05)67512-X)

7. Mitre AI, Chammas MF Jr, Rocha JE Jr, Duarte RJ, Ebaid GX, Rocha FT. Laparoscopic radical prostatectomy: The learning curve of a low volume surgeon. *Sci World J.* 2013;2013. <https://doi.org/10.1155/2013/974276>
8. Klar M, Jochmann A, Foeldi M, Stumpf M, Gitsch G, Stickeler E, Watermann D. The MSKCC nomogram for prediction the likelihood of non-sentinel node involvement in a German breast cancer population. *Breast Cancer Res Treat.* 2008;112(3):523-531. <https://doi.org/10.1007/s10549-007-9884-1>
9. Rassweiler J, Sentker L, Seemann O, Hatzinger M, Stock C, Frede T. Rassweiler J, Sentker L, Seemann O, Hatzinger M, Stock C, Frede T. Heilbronn laparoscopic radical prostatectomy. *Eur Urol.* 2001;40(1):54-64. <https://doi.org/10.1159/000049749>
10. Akdere H, Aktöz T, Arıkan MG, Atakan İH, Veneziano D, Gözen AS. Embarking with laparoscopic radical prostatectomy and dealing with the complications and collateral problems: A single-center experience. *Turk J Urol.* 2020;46(1):37-43.
11. Gregori A, Simonato A, Lissiani A, Bozzola A, Galli S, Gaboardi F. Laparoscopic radical prostatectomy: perioperative complications in an initial and consecutive series of 80 cases. *Eur Urol.* 2003;44:190-194. [https://doi.org/10.1016/S0302-2838\(03\)00261-6](https://doi.org/10.1016/S0302-2838(03)00261-6)
12. Eden CG, Cahill D, Vass JA, Adams TH, Dauleh MI. Laparoscopic radical prostatectomy: the initial UK series. *BJU Int.* 2002;90:876-882. <https://doi.org/10.1046/j.1464-410X.2002.03049.x>
13. Guillonneau B, Rozet F, Cathelineau X, Lay F, Barret E, Doublet JD, et al. Perioperative complications of laparoscopic radical prostatectomy: The Montsouris 3-year experience. *J Urol.* 2002;167:51-56. <https://doi.org/10.1097/00005392-200201000-00014>
14. Rassweiler J, Sentker L, Seemann O, Hatzinger M, Rumpelt HJ. Laparoscopic radical prostatectomy with the Heilbronn technique: An analysis of the first 180 cases. *J Urol.* 2001;166:2101-2108. <https://doi.org/10.1097/00005392-200112000-00020>
15. Katz R, Borkowski T, Hoznek A, Salomon L, de la Taille A, Abbou CC. Operative management of rectal injuries during laparoscopic radical prostatectomy. *Urology.* 2003;62:310-313. [https://doi.org/10.1016/S0090-4295\(03\)00326-1](https://doi.org/10.1016/S0090-4295(03)00326-1)
16. Bhayani SB, Pavlovich CP, Strup SE, Dahl DM, Landman J, Fabrizio MD, et al. Laparoscopic radical prostatectomy: A multi-institutional study of conversion to open surgery. *Urology.* 2004;63:99-102. <https://doi.org/10.1016/j.urology.2003.08.018>
17. Blumberg JM, Lesser T, Tran VQ, Aboseif SR, Bellman GC, Abbas MA. Management of rectal injuries sustained during laparoscopic radical prostatectomy. *Urology.* 2009;73:163-166.
18. Permpongkosol S, Link RE, Su LM, Romero FR, Bagga HS, Pavlovich CP, et al. Complications of 2,77 and removed the clip 5 urological laparoscopic procedures: 1993 to 2005. *J Urol.* 2007;177:580-585. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2006.09.031>
19. Rassweiler J, Sentker L, Seemann O, Hatzinger M, Stock C, Frede T. Heilbronn laparoscopic radical prostatectomy. Technique and results after 100 cases. *Eur Urol.* 2001;40:54-64. <https://doi.org/10.1159/000049749>
20. Teber D, Gozen AS, Cresswell J, Canda AE, Yencilek F, Rassweiler J. Prevention and management of ureteral injuries occurring during laparoscopic radical prostatectomy: The Heilbronn experience and a review of the literature. *World J Urol.* 2009;27:613-618. <https://doi.org/10.1007/s00345-009-0428-7>
21. Hruza M, Weiss HO, Pini G, Gozen AS, Schulze M, Teber D, et al. Complications in 2200 consecutive laparoscopic radical prostatectomies: standardised evaluation and analysis of learning curves. *Eur Urol.* 2010;58:733-741. <https://doi.org/10.1016/j.eururo.2010.08.024>
22. Secin FP, Savage C, Abbou C, de La Taille A, Salomon L, Rassweiler J, et al. The learning curve for laparoscopic radical prostatectomy: An international multicenter study. *J Urol.* 2010;184:2291-2296. <https://doi.org/10.1016/j.juro.2010.08.003>

Поступила 07.12.2021

Received 07.12.2021

Принята в печать 25.01.2022

Accepted 25.01.2022

Опыт применения атезолизумаба в комбинированной терапии мелкоклеточного рака легкого: анализ собственных данных

© С.В. ГАМАЮНОВ, М.М. ШЕГУРОВА, Е.Г. ОВЧИННИКОВА, И.С. ШУМСКАЯ, Т.П. КЛЕЙМЕНТЬЕВА

ГБУЗ НО «Нижегородский областной клинический онкологический диспансер», Нижний Новгород, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить данные, касающиеся эффективности лекарственной терапии в клинической практике Нижегородского областного клинического онкологического диспансера (НОКОД), и сопоставить с результатами регистрационного клинического исследования применения атезолизумаба (IMpower 133) при лечении пациентов с распространенными стадиями мелкоклеточного рака легкого.

Материал и методы. В группу наблюдения было включено 33 пациента. Они получали полихимиотерапию по схеме: 1200 мг атезолизумаба в 1-й день + 100 мг/м² этопозид в 1—3-й день + карбоплатин АUC5 в 1-й день (цикл 21 день), 4 цикла; при стабилизации заболевания было продолжено лечение в виде поддерживающих курсов моноиммунотерапии по схеме: 1200 мг атезолизумаба в 1-й день (цикл 21 день) до прогрессирования заболевания или при неприемлемой токсичности.

Результаты. По данным анализа медиана выживаемости без прогрессирования составила 5,2 и 6 мес в исследовании IMpower 133 и НОКОД соответственно. Общая выживаемость (ОВ) в нашей клинике составила 29,5 мес за 24 мес наблюдения, а ОВ в ходе исследования IMpower 133 — 12,3 мес за 22,9 мес.

Заключение. Результаты использования комбинации данных препаратов доказали клиническую эффективность и удовлетворительную безопасность применения в ежедневной клинической практике.

Ключевые слова: мелкоклеточный рак легкого, иммунотерапия, атезолизумаб.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Гамаюнов С.В. — <https://orcid.org/0000-0002-0223-0753>

Шегурова М.М. — <https://orcid.org/0000-0002-0298-2197>

Овчинникова Е.Г. — <https://orcid.org/0000-0001-6958-0494>

Шумская И.С. — <https://orcid.org/0000-0003-4295-1843>

Клейментьева Т.П. — <https://orcid.org/0000-0002-6225-5055>

Автор, ответственный за переписку: Шегурова М.М. — e-mail: margarita.shegurova@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Гамаюнов С.В., Шегурова М.М., Овчинникова Е.Г., Шумская И.С., Клейментьева Т.П. Опыт применения атезолизумаба в комбинированной терапии мелкоклеточного рака легкого: анализ собственных данных. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022;11(3):36–40. <https://doi.org/10.17116/onkolog20221103136>

Experience with atezolizumab combination therapy for small cell lung cancer: analysis of the authors' own data

© S.V. GAMAYUNOV, M.M. SHEGUROVA, E.G. OVCHINNIKOVA, I.S. SHUMSKAYA, T.P. KLEIMENTYEVA

Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary, Moscow Healthcare Department, Moscow, Russia

ABSTRACT

Objective. To assess data on the efficiency of drug therapy in the clinical practice in the Nizhny Novgorod Regional Clinical Oncology Dispensary (NNRCOD) and to compare those with the results of a registration clinical trial of atezolizumab (IMpower 133) used in the treatment of patients with advanced stages of small cell lung cancer.

Subjects and methods. A follow-up group included 33 patients who received combination chemotherapy regimen: atezolizumab 1200 mg on day 1 + etoposide 100 mg/m² on days 1—3 + carboplatin AUC5 on day 1 (a 21-day cycle), 4 cycles; in disease stabilization, treatment was continued as maintenance monoimmunotherapy cycles according to the regimen: atezolizumab 1200 mg on day 1 (a 21-day cycle) until disease progression or during unacceptable toxicity.

Results. The analysis showed that the median progression-free survival was 5.2 and 6 months in IMpower 133 trial and NNRCOD, respectively. The two-year median overall survival (OS) in our clinic was 29.5 months; 22.9-month OS during the IMpower 133 trial was 12.3 months.

Conclusion. The results of using a combination of these drugs have proven their clinical efficiency and satisfactory safety in daily clinical practice.

Keywords: small cell lung cancer, immunotherapy, atezolizumab.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Gamayunov S.V. — <https://orcid.org/0000-0002-0223-0753>

Shegurova M.M. — <https://orcid.org/0000-0002-0223-0753>

Ovchinnikova E.G. — <https://orcid.org/0000-0001-6958-0494>

Shumskaya I.S. — <https://orcid.org/0000-0003-4295-1843>

Kleimentyeva T.P. — <https://orcid.org/0000-0002-6225-5055>

Corresponding author: Shegurova M.M. — e-mail: margarita.shegurova@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Gamayunov SV, Shegurova MM, Ovchinnikova EG, Shumskaya IS, Kleimentyeva TP. Experience with atezolizumab combination therapy for small cell lung cancer: analysis of the authors' own data. P.A. Herzen Journal of Oncology = *Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena*. 2022;11(3):36–40. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog20221103136>

Рак легкого — одно из самых распространенных злокачественных новообразований (ЗНО). По заболеваемости в России среди мужчин рак легкого (РЛ) занимает 1-е место, в структуре смертности от злокачественных новообразований — 1-е место среди мужчин и женщин [1]. Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ) — наиболее агрессивно протекающий, морфологический подтип РЛ. Так, 54 375 случаев РЛ было выявлено в Российской Федерации (РФ) на 2020 г., в том числе более 8 тыс. случаев МРЛ за 2020 г. [1]. Прогноз пациентов с МРЛ неблагоприятный, заболевание практически всегда прогрессирует в течение первого года после проведенного лечения [2].

В Нижегородской области (НО) показатели распространенности РЛ сопоставимы с общероссийскими. Основные показатели структуры ЗНО легких в РФ за 2020 г. и НО за 2021 г. представлены в табл. 1. По данным ракового регистра ГБУЗ НО НОКОД, в Нижегородской области диагноз РЛ в 2021 г. был поставлен 1169 пациентам. Распределение по стадиям РЛ в 2021 г.: I — 194, II — 129, III — 342, IV — 504 пациента (рис. 1).

РЛ подразделяется на две основные патоморфологические формы — немелкоклеточный и мелкоклеточный рак легкого (МРЛ). Из 1169 пациентов с РЛ у 121 диагностирован МРЛ, что составляет чуть более 10%.

До 70% пациентов с диагнозом МРЛ на момент постановки диагноза уже имеют запущенную форму болезни [3]. Основная причина возникновения этого заболевания — курение. МРЛ до сих пор является неизлечимой болезнью, при этом главная цель лечения — увеличить общую выживаемость (ОВ) и улучшить качество жизни пациентов. Даже пациенты с выраженными клиническими проявлениями болезни (одышка, болевой синдром, синдром сдавления верхней полой вены) должны получать лечение, так как частота объективного ответа высока (по данным различных исследований, до 65%). МРЛ — это высокочувствительная к химиотерапии опухоль, но, несмотря на это, в дальнейшем быстро прогрессирует. Медиана ОВ пациентов без лечения равна 2–4 мес [4]. У пациентов (до 80%) с локализованной стадией заболевания и почти у всех больных с распространенной стадией диагностируется рецидив или прогрессирование заболевания в течение 6 мес от момента окончания первой линии лекарственной терапии [2].

За последние два десятилетия возможности и потенциал лекарственной терапии в онкологии значительно возросли. Однако, несмотря на это, лечение пациентов с распространенной стадией МРЛ остается огромной проблемой. Длительный период времени основной схемой первой линии лекарственной терапии были этопозид + препараты платины (карбоплатин или цисплатин), в свою очередь, первой лекарственной комбинацией с доказанной эффективностью явилась комбинация этопозид + препарата платины + атезолизумаб с дальнейшей поддерживающей терапией атезолизумабом [5]. При использовании данного

комплекса препаратов впервые стало возможно получить результаты общей выживаемости пациентов более 1 года от момента постановки диагноза. Дальнейшая поддерживающая моноиммунотерапия атезолизумабом пролонгирует и потенцирует эффект полихимиотерапии.

Карбоплатин имеет более выраженную гематологическую токсичность, а цисплатин — нефротоксичность, неврологическую токсичность и токсичность со стороны желудочно-кишечного тракта. МРЛ является агрессивной формой нейроэндокринной опухоли с высокой мутационной нагрузкой (Tumor Mutational Burden) [6]. Как указано в большом количестве клинических исследований по применению таргетных препаратов (VEGF, IGFR, EGFR, mTOR, HGF) в лечении МРЛ, ни один из них не показал свою эффективность [7]. Из чего можно сделать вывод, что ни одна из обнаруженных в опухоли мутаций не является драйверной и применение таргетной терапии не показало своей эффективности.

За последние 7 лет в лечении онкологических заболеваний произошел значительный прогресс. В арсенале химиотерапевтов появилась иммунотерапия, что позволило изменить постулаты лечения пациентов с МРЛ. Изучение эффективности и безопасности противоопухолевой иммунотерапии начиналось на группах пациентов, у которых другие возможности лечения были исчерпаны или невозможны. Также в ходе клинического исследования (CheckMate 032) было доказано, что уровень экспрессии PD-L1 в опухолевом материале не влияет на эффективность терапии ингибиторами контрольных точек иммунитета (ИКТИ). К тому же при МРЛ уровень экспрессии PD-L1 либо низкий, либо совсем отсутствует [8]. Маркеры эффективности планируемой лекарственной терапии МРЛ также не выявлено. Однако высокая мутационная нагрузка опухоли, возможно, и делает ее более чувствительной к препаратам ИКТИ.

По данным рандомизированных исследований KEYNOTE 604 и SA 184-156, соответственно пембролизумаб и ипилимумаб в первой линии терапии распространенного МРЛ не продемонстрировали своей эффективности [9,10].

IMpower 133 — первое за более чем 20 лет положительное исследование III фазы для пациентов в первой линии терапии распространенного МРЛ. В исследование IMpower 133 были включены 403 пациента с распространенным МРЛ, ранее не получавших лекарственную терапию. Рандомизация проводилась 1:1 в две группы. Одна группа получала лечение по схеме этопозид + карбоплатин + атезолизумаб, другая — этопозид + карбоплатин + плацебо. Атезолизумаб вводился в дозе 1200 мг внутривенно каждые 3 нед в течение 4 циклов вместе с химиотерапией, а затем в качестве поддерживающей терапии 1 раз в 21 день в дозе 1200 мг до прогрессирования заболевания или при неприемлемой токсичности. Первичные конечные точки — ОВ

Таблица 1. Основные показатели ЗНО легких

Table 1. The main indicators of lung cancer

Показатель	НО 2021 г.	РФ 2020 г.
Заболеваемость (на 100 тыс. населения)	73,8	62,2
Смертность (на 100 тыс. населения)	27,5	33,6
Одногодичная летальность, %	49,0	48,9
Выявлено на I–II стадиях, %	27,6	28,1
Активная выявляемость, %	16,8	22,8
Запущенность, IV стадия, %	43,1	43,1
Пятилетняя выживаемость, %	43,8	45,8

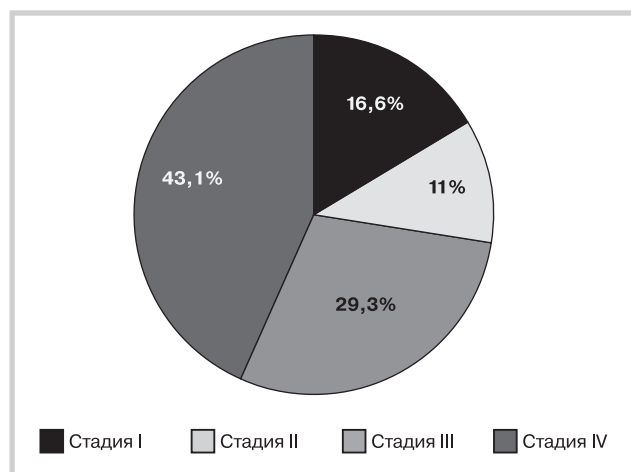


Рис. 1. Распределение РЛ по стадиям в Нижегородской области за 2021 г. (в %).

Fig. 1. Lung cancer stage distribution in the Nizhny Novgorod Region in 2021 (%).

и выживаемость без прогрессирования (ВБП). Вторичными конечными точками являлись частота объективного ответа, длительность ответа и безопасность. При первом промежуточном анализе уже было получено достоверное увеличение как ВБП, так и ОВ. После медианы наблюдения в 22,9 мес медиана ОВ в группе атезолизумаба составила 12,3 мес (95% доверительный интервал 10,8–15,8), а в группе плацебо — 10,3 мес (95% доверительный интервал 9,3–11,3) [5, 11].

При анализе ВБП одногодичная частота в группе атезолизумаба + химиотерапия в 2 раза превысила таковую в группе плацебо + химиотерапия.

Частота объективных ответов в обеих группах была сопоставима, а доля продолжительных ответов была выше в группе с добавлением атезолизумаба — 9,1% против 2,3% в группе плацебо при медиане длительности наблюдения 22,9 мес [5, 11]. Стоит отметить, что добавление атезолизумаба к схеме карбоплатин + этопозид увеличивало медиану времени до прогрессирования в ЦНС. Для назначения комбинации с атезолизумабом нет необходимости в определении экспрессии PD-L1.

Профиль нежелательных явлений комбинации препаратов атезолизумаба + этопозид + карбоплатина соответствовал известным рискам каждого из препаратов по отдельности. Совместное применение препаратов не усугубляло переносимость проводимой терапии. Нежелательных явлений 5-й степени не зарегистрировано. Позднее были

опубликованы результаты рандомизированного клинического исследования CASPIAN, итогом которого также явились положительные данные по ОВ и ВБП при добавлении дурвалумаба к классической химиотерапии на основе этопозид и препаратов платины [12].

Цель исследования — оценка эффективности лекарственной терапии МРЛ в клинической практике нашего учреждения.

Материал и методы

Далее представлен анализ собственных данных применения схемы атезолизумаб + этопозид + карбоплатин в НОКОД. Критериями включения в наблюдение являлись пациенты старше 18 лет вне зависимости от пола с гистологически верифицированным МРЛ; распространенная стадия заболевания (IIIA, IIIB, IV); состояние по ECOG 0-II (ECOG — Восточная объединенная онкологическая группа (Eastern Cooperative Oncology Group)). В анализ не включались пациенты, по тем или иным причинам (выраженная сопутствующая патология, тяжелый соматический статус, смерть или ухудшение общего состояния ввиду заболевания новой коронавирусной инфекцией) прошедшие 2 курса лечения и менее. В группу наблюдения было включено 33 пациента. Средний возраст составил 59 лет, минимальный — 38 лет, максимальный — 74 года. Из них 85% мужчин и 15% женщин, все курильщики. Распределение по стадиям заболевания: 12,1% пациентов имели IIIA стадию, 51,5% — IIIB и 36,4% — IV. Оценка распространенности процесса по классификации TNM: T_x — 9%, T₂ — 30,3%, T₃ — 24,3%, T₄ — 36,4%; N₀ — 3%, N₁ — 6%, N₂ — 36,4%, N₃ — 54,6%. Пациенты, имеющие сопутствующую патологию, страдали такими заболеваниями, как ишемическая болезнь сердца, различные виды нарушения сердечного ритма, гипертоническая болезнь, хроническая обструктивная болезнь легких, сахарный диабет (в стадиях компенсации). У всех пациентов диагноз был верифицирован гистологически — МРЛ.

Врачи клиники проводили полихимиотерапию по схеме: 1200 мг атезолизумаба в 1-й день + 100 мг/м² этопозид в 1–3-й день + карбоплатин AUC5 в 1-й день (цикл 21 день), 4 цикла; при стабилизации заболевания лечение было продолжено в виде поддерживающих курсов моноиммунотерапии по схеме: 1200 мг атезолизумаба в 1-й день (цикл 21 день) до прогрессирования заболевания или неприемлемой токсичности. Менее 4 курсов системной терапии получили 3 пациента. Системная терапия (4 курса) и далее активное динамическое наблюдение (в связи с отказом или дальнейшей невозможностью проведения поддерживающей терапии) были выполнены 3 пациентам.

Таблица 2. Данные исследования IMpower 133 и НОКОД

Table 2. Data from the IMpower133 trial and the NNRCOD

Показатель	IMpower 133, n=201	НОКОД, n=33
Медиана ВБП, мес	5,2	6
Полугодовая ВБП, %	30,9	55
Годовая ВБП, %	12,6	21
Двухгодичная медиана ОВ, мес	12,3	29,5

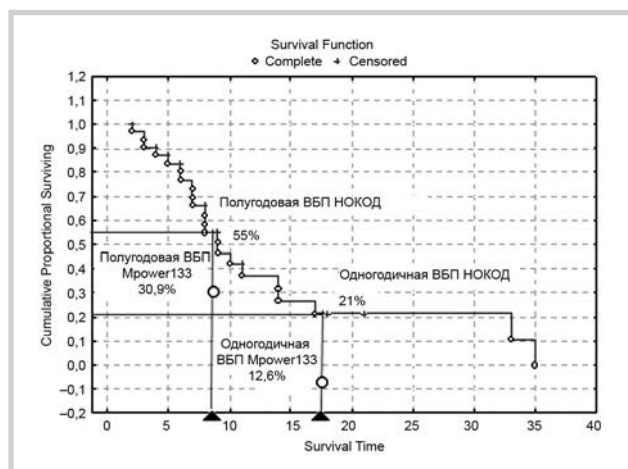


Рис. 2. Данные полугодовой и одногодичной ВБП в НОКОД.

Fig. 2. Six- and 12-month progression-free survival rates in the NNRCOD.

Продолжили поддерживающую терапию атезолизумабом 27 пациентов, введение проводили в дозе 1200 мг каждые 3 нед. В наблюдении оценивали ОВ и ВБП (метод Каплана—Мейера).

Результаты

Максимальное количество введений атезолизумаба равно 35. Прогрессирования заболевания на момент 34-го введения атезолизумаба в данном случае зарегистрировано не было, констатирована смерть пациента в связи с развитием осложнений сопутствующего заболевания. Минимальное количество введений было 3. Среднее количество курсов составило 9. Продолжительность введений более 1 года (17 введений) была в 5 (15%) случаях из 33.

Медиана ВБП составила 6 мес. Прогрессирование в течение 6 мес не отмечено у 55% пациентов. Годовая ВБП была 21% (рис. 2), двухгодичная медиана ОВ в НОКОД — 29,5 мес (рис. 3). Сложилась группа пациентов, длительно отвечающих на противоопухолевую терапию ИКТИ. Данные сравнительного анализа показателей ВБП и ОВ по результатам исследования IMpower133 и НОКОД представлены в табл. 2.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ

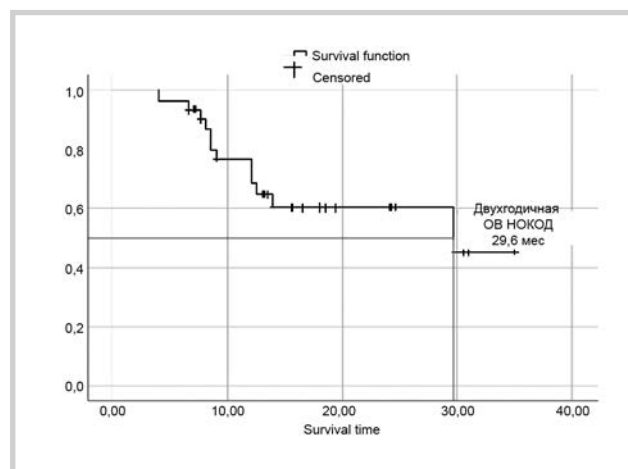


Рис. 3. Данные двухгодичной ОВ в НОКОД.

Fig. 3. Two-year OS in the NNRCOD.

Заключение

Иммунотерапия — это новый и высокоэффективный метод лечения многих солидных опухолей, в том числе и крайне агрессивного МРЛ. Использование комбинации иммунотерапии + химиотерапии прочно входит в ежедневную клиническую практику и показывает ранее невозможные положительные результаты ОВ и ВБП. Впервые доля пациентов с однолетней ОВ составила более 50%. Более 20% пациентов живы спустя 2 года после начала терапии. Доля продолжающихся, нарастающих с течением времени ответов (при использовании иммунотерапии + химиотерапии) почти в 4 раза выше по отношению к группе пациентов, получающих только полихимиотерапию. Добавление атезолизумаба к карбоплатину и этопозиду ожидаемо не привело к появлению новых нежелательных явлений. Результаты, полученные при анализе данных НОКОД, сопоставимы с таковыми в исследовании IMpower133. Наблюдения в клинической практике подтверждают данные, касающиеся эффективности регистрационного исследования.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

- P.A. Gertsena — filial FGBU «NMITS radiologii» Ministerstva zdravookhraneniya Rossijskoj Federatsii; 2020. (In Russ.).
2. Hurwitz JL, McCoy F, Scullin P & Fennell DA. Second-Line Treatment of Small Cell. *Oncologist*. 2009;14(10):986-994. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2009-0026>
 3. Alvarado-Luna G, Morales-Espinosa D. Treatment for small cell lung cancer, where are we now? A review. *Transl Lung Cancer Res*. 2016;5(1):26-38. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2218-6751.2016.01.13>
 4. Lampaki S, Zarogoulidis P, Lagoudi K, et al. Small Cell Lung Cancer: Current and Future Strategies. *Oncomedicine*. 2016;1:4-13. <https://doi.org/10.7150/oncm.16926>
 5. Horn L, Mansfeld AS, Szczesna A, et al. First-line atezolizumab plus chemotherapy in extensive stage small-cell lung cancer. *N Engl J Med*. 2018;379:2220-2229. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1809064>
 6. Alexandrov LB, Nik-Zainal S, Wedge DC, et al. Signatures of mutational processes in human cancer. *Nature*. 2013;500(7463):415-421. <https://doi.org/10.1038/nature12477>
 7. Khanna P, Blais N, Gaudreau P-O, Corrales-Rodriguez L. Immunotherapy Comes of Age in Lung Cancer. *Clin Lung Cancer*. 2017;18(1):13-22. <https://doi.org/10.1016/j.clcc.2016.06.006>
 8. Hellmann MD, Callahan MK, Awad MM, et al. Tumor Mutational Burden and Efficacy of Nivolumab Monotherapy and in Combination with Ipilimumab in Small-Cell Lung Cancer. *Cancer Cell*. 2018;33(5):853-861.e4. <https://doi.org/10.1016/j.ccell.2018.04.001>
 9. Gadgeel SM, Pennell NA, Fidler MJ, et al. Phase II study of maintenance pembrolizumab in patients with extensive-stage small cell lung cancer (SCLC). *J Thorac Oncol*. 2018;13:1393-1399. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.05.002>
 10. Reck M, Luft A, Szczesna A, et al. Phase III randomized trial of ipilimumab plus etoposide and platinum versus placebo plus etoposide and platinum in extensive-stage small-cell lung cancer. *J Clin Oncol*. 2016;34:3740-3748. <https://doi.org/10.1200/JCO.2016.67.6601>
 11. Кузьминов А.Е., Лактионов К.К., Егорова А.В., и др. Иммуноterapia мелкоклеточного рака легкого. *Медицинский совет*. 2019;10:22-27. Kuz'minov AE, Laktionov KK, Egorova AV, et al. Immunoterapiia melkokletochnogo raka legkogo. *Meditsinskii sovet*. 2019;10:22-27. (In Russ.). <https://doi.org/10.21518/2079-701X-2019-10-22-27>
 12. Paz-Ares L, Dvorkin M, Chen Y, et al. Durvalumab plus platinum-etoposide versus platinum-etoposide in first-line treatment of extensive-stage small-cell lung cancer (CASPIAN): a randomised, controlled, open-label, phase 3 trial. *Lancet*. 2019;394(10212):1929-1939. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32222-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32222-6)

Поступила 16.05.2022

Received 16.05.2022

Принята в печать 24.05.2022

Accepted 24.05.2022

Результативность вторичной профилактики злокачественных новообразований в условиях пандемии COVID-19

© Л.М. АЛЕКСАНДРОВА¹, А.С. МАМОНТОВ¹, А.Д. КАПРИН^{1, 2}, Р.Ш. ХАСАНОВ³

¹Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия;

²ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Обнинск, Россия;

³Казанская государственная медицинская академия — филиал ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Казань, Россия

РЕЗЮМЕ

Цель исследования. Оценить результативность выявляемости злокачественных новообразований (ЗНО) при проведении мероприятий по вторичной профилактике онкологических заболеваний в медицинских организациях муниципального уровня в условиях пандемии COVID-19.

Материал и методы. На модели Приволжского федерального округа (ПФО) России выполнено аналитическое и статистическое изучение показателей активного выявления ЗНО в муниципальных лечебно-профилактических учреждениях в 2019—2020 гг. Проведен сравнительный анализ демографических показателей и данных государственной статистики, содержащихся в открытом доступе в сети Интернет, на официальных сайтах территориальных органов управления здравоохранением, онкологических диспансеров субъектов ПФО. Для оценки результативности мероприятий, направленных на вторичную профилактику ЗНО в условиях пандемии COVID-19 в 2020 г., использована база данных (свидетельство РФ о государственной регистрации №2021621834/01.09.21).

Результаты. По сравнению с 2019 г. пандемия COVID-19 обусловила расширение на 2,1% сети смотровых кабинетов, преимущественно за счет увеличения на 5,6% числа кабинетов мужских и на 6,3% смешанного типа. Численность медицинских работников среднего звена, обеспечивающих функционирование смотровых кабинетов, выросла на 5,2%, доля специалистов, подготовленных по профилю «онкология», снизилась на 20% (2019 г. — 85%, 2020 г. — 68,1%). Введение ограничительных мер определило статистически достоверное ($p < 0,05$) снижение доли лиц, прошедших первичный медицинский осмотр, в мужской (32,9%), женской (35,6%), общей (34,7%) популяциях. Средний показатель частоты выявленных ЗНО в 2019 г. составил 0,91‰, в 2020 г. — 0,76‰ (убыль 16,5%). Зарегистрирован рост частоты выявления рака легкого (РЛ) (прирост 4,2%) и снижение частоты выявления рака молочной железы (РМЖ) (убыль 56,6%). Сравнительная оценка динамики показателя активной выявляемости ЗНО в медицинских организациях всех уровней здравоохранения выявила отрицательный прирост его среднего значения в 2020 г. по сравнению с 2019 г. при колоректальном раке (КРР) (–25,6%), РЛ (–25,0%), РМЖ (–11,6%), раке шейки матки (РШМ) (–12,4%), раке предстательной железы (РПЖ) (–2,1%). Расчетные показатели абсолютного числа активно выявленных случаев ЗНО в период пандемии показывают, что при условии соответствия результативности выявления данным 2019 г. в 2020 г. в ПФО не было установлено около 1100 случаев КРР, 1050 РЛ, 1470 РМЖ, 300 РШМ и 300 РПЖ. Анализ результативности мероприятий по вторичной профилактике РЛ и РМЖ, проводимых в ПФО, показал, что от числа впервые выявленных случаев заболевания в 2019 г. в медицинских организациях муниципального здравоохранения были установлены 92,3% случаев РЛ и 75,1% РМЖ, в период пандемии COVID-19 — 100% случаев РЛ и 60,9% РМЖ.

Заключение. Пандемия COVID-19 привела к сокращению контингента лиц, участвующих в профилактических мероприятиях. Учитывая неравномерность территориального распространения COVID-19, чрезвычайно важным направлением профилактической деятельности системы здравоохранения является разработка методологии проведения профилактических мероприятий, адаптированных к осуществлению в условиях пандемии, преимущественно в медицинских организациях муниципального уровня.

Ключевые слова: пандемия COVID-19, злокачественные новообразования, вторичная профилактика, скрининг, ранняя диагностика рака.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Александрова Л.М. — <https://orcid.org/0000-0002-3276-7578>

Мамонтов А.С. — e-mail: nauka@mail.ru

Каприн А.Д. — <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Хасанов Р.Ш. — <https://orcid.org/0000-0003-4107-8608>

Автор, ответственный за переписку: Александрова Л.М. — e-mail: mnioi.alex@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Александрова Л.М., Мамонтов А.С., Каприн А.Д., Хасанов Р.Ш. Результативность вторичной профилактики злокачественных новообразований в условиях пандемии COVID-19. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2022;11(3):41–48.
<https://doi.org/10.17116/onkolog20221103141>

The effectiveness of secondary prevention of malignant neoplasms during the COVID-19 pandemic

© L.M. ALEKSANDROVA¹, A.S. MAMONTOV¹, A.D. KAPRIN^{1,2}, R.Sh. KHASANOV³

¹Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch of the National Medical Radiology Research Center, Moscow, Russia;

²National Medical Radiology Research Center, Obninsk, Russia;

³Kazan State Medical Academy, Branch of the Russian Medical Academy for Continuous Professional Education, Kazan, Russia

ABSTRACT

Objective. To evaluate the effectiveness of the detection of malignant neoplasms (MNPs) when implementing secondary preventive measures against cancer in municipal healthcare facilities during the COVID-19 pandemic.

Material and methods. The model of the Volga Federal District (VFD) of Russia was used to conduct analytical and statistical studies of the rates of active detection of MNPs in the municipal healthcare facilities in 2019-2020. The demographic indicators and state statistics data, which were publicly available on the Internet, on the official websites of the territorial health authorities, oncology dispensaries of the VFD subjects, were comparatively analyzed. A database (State Registration Certificate of the Russian Federation under No. 2021621834/01.09.21) was used to evaluate the effectiveness of secondary preventive measures against cancer during the COVID-19 pandemic in 2020.

Results. Compared to 2019, the COVID-19 pandemic caused a 2.1% expansion in the network of patients' examination rooms mainly due to an increase in the number of male rooms by 5.6% and mixed-type rooms by 6.3%. The number of mid-level healthcare workers that provided the functioning of patients' examination rooms rose by 5.2%; the proportion of specialists trained in the area of oncology decreased by 20% (85% in 2019 and 68.1% in 2020). The introduction of restrictive measures determined a statistically significant ($p < 0.05$) decline in the proportion of people who had undergone a primary medical examination in the male (32.9%), female (35.6%), and general (34.7%) populations. The mean frequency of detected MNPs in 2019 and 2020 was 0.91‰ and 0.76‰, respectively (a 16.5% decrease). There was an increase in the incidence of lung cancer (LC) (a 4.2% increase) and a reduction in that of breast cancer (BC) (a 56.6% decrease). A comparative assessment of changes in the rate of active detection of MNPs in healthcare facilities at all health levels revealed a negative increase in its mean value in 2020 versus 2019 for colorectal cancer (CRC) (-25.6%), LC (-25.0%), BC (-11.6%), cervical cancer (CC) (-12.4%), and prostate cancer (PC) (-2.1%). The prognosis of the number of actively detected MNP cases during the pandemic shows that, provided that the effectiveness of MNP detection rates remains the same as in 2019; there were no CRC ($n =$ about 1100 cases), LC ($n=1050$), BC ($n=1470$), CC ($n=300$), and PC ($n=300$) cases in the VFD in 2020. An analysis of the effectiveness of secondary preventive measures against LC and BC in the VFD showed that among the number of newly diagnosed cases of a disease in 2019, there were LC (92.3%) and BC (75.1%) cases in the municipal healthcare facilities; there were LC (100%) and BC (60.9%) cases during the COVID-19 pandemic.

Conclusion. The COVID-19 pandemic led to a decline in the number of participants in preventive activities. Considering the uneven territorial spread of COVID-19, the development of a methodology for the preventive measures adapted to a pandemic, mainly in the municipal healthcare facilities, is an extremely important area of preventive healthcare activities.

Keywords: COVID-19 pandemic, malignant neoplasms, secondary prevention, screening, early diagnosis of cancer.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Aleksandrova L.M. — <https://orcid.org/0000-0002-3276-7578>

Mamontov A.S. — e-mail: nauka@mail.ru

Kaprin A.D. — <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Khasanov R.Sh. — <https://orcid.org/0000-0003-4107-8608>

Corresponding author: Aleksandrova L.M. — e-mail: mnioi.alex@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Aleksandrova LM, Mamontov AS, Kaprin AD, Khasanov RSh. The effectiveness of secondary prevention of malignant neoplasms during the COVID-19 pandemic. *P.A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena.* 2022;11(3):41–48. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog20221103141>

Коронавирусная болезнь COVID-19, возникшая как новая инфекция, быстро распространилась по всему миру и в настоящее время представляет серьезную угрозу здоровью уязвимым группам населения, в том числе онкологическим больным, людям пожилого и старческого возраста, лицам с ослабленным иммунитетом. Пациенты онкологического профиля сегодня сталкиваются с уникальной ситуацией. Они подвержены тяжелым, клинически неблагоприятным явлениям и более высокой смертности от COVID-19 и злокачественных новообразований (ЗНО) [1].

Ранняя диагностика и скрининг являются проверенными и рекомендуемыми международными научными сообществами подходами к реализации мероприятий по раннему выявлению ЗНО, снижающими онкологическую смертность. Пандемия COVID-19 инициировала сокращение профилактической деятельности системы здравоохранения в большинстве стран мира [2–5]. В России пандемия

привела к формированию единой государственной системы по ее ликвидации. При Правительстве РФ был организован Координационный совет по борьбе с распространением новой коронавирусной инфекции на территории страны, который возглавил глава Правительства РФ М.В. Мишустин. Распоряжением Правительства РФ от 21 марта 2020 г. №710-р было временно приостановлено проведение профилактических медицинских осмотров (ПМО) и диспансеризации определенных групп взрослого населения в медицинских организациях (МО) системы обязательного медицинского страхования [6]. Совет в основном выполняет координационно-контрольные функции, реализацией мер по ликвидации чрезвычайной ситуации занимаются органы исполнительной власти субъектов РФ [7].

Цель исследования — оценить результативность выявляемости ЗНО при проведении мероприятий по вторичной профилактике онкологических заболеваний в ме-

дицинских организациях муниципального уровня в условиях пандемии COVID-19.

Материал и методы

На модели Приволжского федерального округа (ПФО) России выполнено аналитическое и статистическое изучение показателей активного выявления ЗНО в муниципальных лечебно-профилактических учреждениях в 2019—2020 гг.

Проведен сравнительный анализ демографических показателей и данных государственной медицинской статистики, содержащихся в открытом доступе в сети Интернет, на официальных сайтах территориальных органов управления здравоохранением, онкологических диспансеров субъектов ПФО. Для оценки результативности мероприятий, направленных на вторичную профилактику ЗНО в условиях пандемии COVID-19 в 2020 г., использована база данных (свидетельство РФ о государственной регистрации №2021621834/01.09.21) [8].

Оценка достоверности различий проводилась с помощью критерия Стьюдента. Различия считались достоверными при $p < 0,05$.

Результаты

Демографическая характеристика ПФО

ПФО образован Указом Президента РФ от 13 мая 2000 г. В его состав входят 14 регионов: 6 республик (Башкортостан, Марий Эл, Мордовия, Татарстан, Удмуртская, Чувашская), Пермский край и 7 областей (Кировская, Нижегородская, Оренбургская, Пензенская, Самарская, Саратовская, Ульяновская) [9].

Несмотря на то что территория округа занимает 6,1% территории России, проживающее население составляет 21,3% от общего числа граждан страны: это второй по численности населения федеральный округ после Центрального (ПФО — 29 071,8 тыс., ЦФО — 39 250,9 тыс. на 1 января 2021 г.). Удельный вес мужской популяции составляет 46,2%, женской — 53,8%; трудоспособного населения — 55,1%, старше трудоспособного возраста — 26,2%, старше 65 лет — 16,3% (ЦФО 56,1%, 27,3% и 17,6% соответственно), городского населения — 72,3%, сельского — 27,7% [10].

Проведенный Росстатом расчет отдельных демографических показателей по состоянию на 1 января 2021 г. при сравнении с предшествующим годом свидетельствует о снижении на 0,7% (216 856 человек) общей численности населения (преимущественно в результате естественных причин: доля смертности составила 89,2%, миграционной убыли — 10,8%); о сокращении на 2,14 года ожидаемой продолжительности жизни при рождении (2019 г. — 72,94 года; 2020 г. — 70,80 года) и на 0,014 (2019 г. — 1,451; 2020 г. — 1,437) суммарного коэффициента рождаемости, характеризующего число родившихся детей в расчете на одну женщину [11].

Характеристика профилактической базы муниципальных лечебно-профилактических учреждений ПФО

Именно муниципальному здравоохранению принадлежит ведущая роль в предотвращении заболеваемости (30—40%), инвалидности (50—65%), смертности (60—75%) [12]. Система здравоохранения ПФО имеет развитую инфраструктуру, ориентированную на контроль и профилактику социально значи-

мых хронических заболеваний. В 2019 г. в 691 МО муниципальной системы здравоохранения проводились ПМО населения. Средний показатель обеспеченности населения МО первого уровня составлял 0,24 на 10 000 населения. Наиболее высокие значения показателя были отмечены в Республике Мордовия (0,47) и Кировской области (0,43). Ресурсная обеспеченность рентгенологическими аппаратами, используемыми для массового обследования населения, включала 1103 (0,38 на 10 000 населения) флюорографа и 549 (0,35 на 10 000 женского населения) маммографов.

В 2020 г. число МО, проводящих ПМО, увеличилось до 697, число флюорографов — до 1123 единиц (0,39 на 10 000 населения), маммографов — до 575 аппаратов (0,37 на 10 000 женского населения).

На базе поликлинических отделений муниципальных лечебно-профилактических учреждений в 2019 г. функционировали 1120 смотровых кабинетов, из которых 125 (11,2%) обслуживали мужское население, 771 (68,8%) — женское, 224 (20,0%) — лиц обоих полов. В двухсменном режиме работали 18,3% кабинетов, из них мужских 12,2%, женских 65,8%, смешанного типа 22,0%. В 2020 г. количество смотровых кабинетов возросло на 2,1% (1144). Отмечено увеличение на 5,6% количества мужских кабинетов и на 6,3% кабинетов смешанного типа. При этом лишь 15,2% мужских и 13,6% женских кабинетов продолжили работу в двухсменном режиме, но число кабинетов смешанного типа, работающих в 2 смены, выросло на 56,7%.

Расширение сети смотровых кабинетов было обеспечено кадрами среднего медицинского персонала. В 2019 г. его численность составляла 991 физическое лицо, подготовку по профилю «онкология» имели 85%. В 2020 г. штат медицинского персонала среднего звена вырос на 5,2% и составил 1043 физических лица, однако удельный вес подготовленных по онкологии специалистов снизился до 68,1%.

Эпидемиологическая обстановка в ПФО в 2020 г.

Расчет показателей заболеваемости COVID-19 населения ПФО, выполненный на основе информационных материалов, находящихся в открытом доступе в сети Интернет [13—17], свидетельствует о начале роста «грубого» показателя с мая 2020 г. Наиболее высокие темпы прироста заболеваемости отмечались в Ульяновской, Нижегородской, Кировской, Пензенской областях, Республике Мордовия (табл. 1). Самая низкая заболеваемость, в 1,5 раза ниже среднего уровня по ПФО, регистрировалась в республиках Татарстан и Башкортостан. Однако начиная с III декады мая в Республике Башкортостан наблюдался подъем заболеваемости, превышающий таковую в Республике Татарстан на 28.10.20 на 33%, на 23.01.21 на 46% (см. рисунок).

Охват населения профилактическими медицинскими осмотрами

В 2019 г. практически 50% лиц обоих полов были охвачены ПМО. Женщин осмотрено в 1,7 раза больше, чем мужчин (63,2% и 36,2% соответственно). В 2020 г. введение ограничительных мер в связи с пандемией COVID-19 обусловило существенное снижение доли лиц, прошедших ПМО, как в общей, так и в гендерных популяциях населения ПФО (табл. 2).

Средний показатель частоты выявленных ЗНО в ПФО в 2019 г. был равен 0,91‰, в 2020 г. — 0,76‰, убыль показателя составила 16,5%. Наиболее значительное сниже-

Таблица 1. Динамика заболеваемости COVID-19 населения в регионах Приволжского федерального округа («грубый» показатель на 100 000 населения)

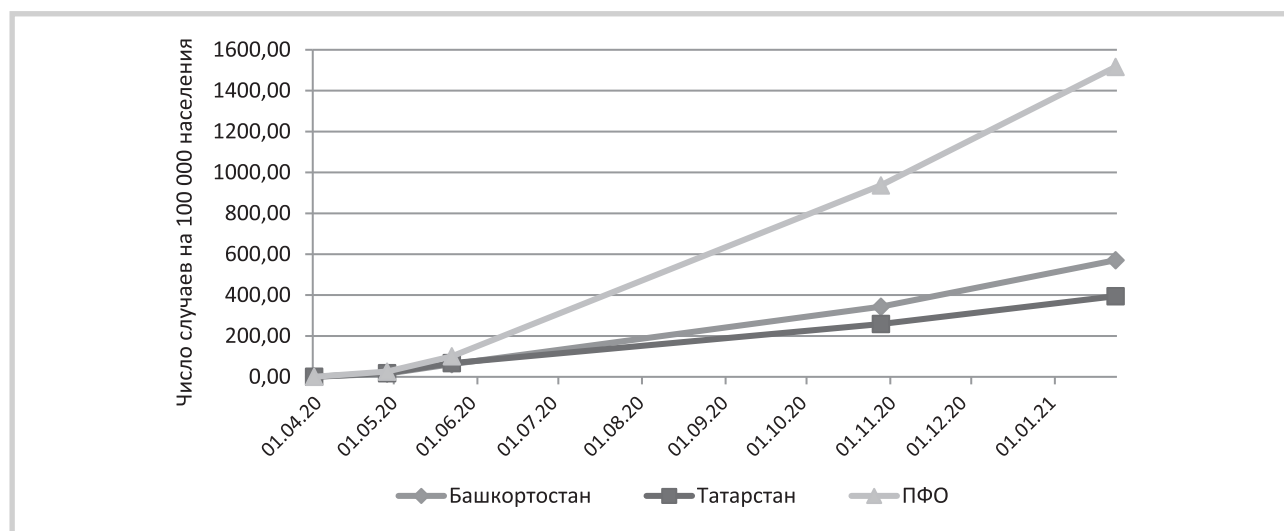
Table 1. Trends in the incidence of COVID-19 in the Volga Federal District regions (a rough indicator per 100,000 population)

Регион ПФО	Показатель по срокам наблюдения				
	01.04.20	28.04.20	22.05.20	28.10.20	23.01.21
ПФО	0,38	25,47	100,41	936,61	1516,40
Область:					
Ульяновская	0,08	29,27	135,47	2183,08	3451,56
Нижегородская	0,37	51,92	237,75	1657,60	2538,85
Кировская	0,95	33,51	91,97	1373,49	2468,94
Пензенская	0,92	24,66	115,66	1510,92	2395,08
Саратовская	0,17	14,82	91,79	1090,76	1720,46
Оренбургская	0,36	23,30	75,73	1156,15	1684,69
Самарская	0,47	8,55	57,05	679,41	1205,20
Пермский край	0,50	18,12	49,13	761,06	1453,01
Республики:					
Мордовия	0,38	74,92	195,90	1326,13	1978,78
Удмуртская	0,27	14,12	31,78	855,99	1621,31
Чувашская	0,08	41,22	172,77	1001,38	1549,17
Марий Эл	0,29	73,59	205,62	1092,55	1526,51
Башкортостан	0,17	15,63	62,26	343,03	570,68
Татарстан	0,49	17,86	67,16	258,35	394,57

Таблица 2. Охват (в %) населения Приволжского федерального округа профилактическими медицинскими осмотрами

Table 2. Coverage (%) of the population in the Volga Federal District with preventive medical examinations

Параметр	2019	2020	p	Отрицательный прирост
Оба пола	50,7±4,3	33,1±5,5	<0,05	-34,7
Мужчины	36,2±4,9	24,3±2,7	<0,05	-32,9
Женщины	63,2±505	40,7±6,6	<0,05	-35,6



Динамика заболеваемости COVID-19 населения республик Татарстан и Башкортостан.

Trends in the incidence of COVID-19 in the populations of the Republics of Tatarstan and Bashkortostan.

ние регистрировалось в Кировской (54,7%), Саратовской (44,8%), Пензенской (27,7%) областях, что было связано с высоким уровнем заболеваемости населения этих регионов новой коронавирусной инфекцией. В республиках с низкой заболеваемостью COVID-19, несмотря на падение показателя охвата населения ПМО, наблюдался рост

частоты выявления ЗНО: на 85,5% в Республике Башкортостан и на 64,6% в Республике Татарстан.

Поскольку в базе данных [8] регистрировались результаты обследования населения тремя методами исследования: флюорографическим, маммографическим и цитологическим (без учета нозологической формы

Таблица 3. Частота (в %) выявленных злокачественных новообразований при профилактических медицинских осмотрах населения Приволжского федерального округа

Table 3. Frequency (%) of detected malignant neoplasms during preventive medical examinations of the population of the Volga Federal District

Параметр	Метод исследования			Всего
	флюорографический	маммографический	цитологический	
2019	0,24	1,22	0,21	0,83
2020	0,25	0,53	0,15	0,74
Прирост, %	4,2			
Убыль, %		56,6	28,6	10,8

Таблица 4. Активная выявляемость злокачественных новообразований в 2019—2020 гг. в Приволжском федеральном округе в процентах от общего числа впервые выявленных случаев заболевания [20, 21]

Table 4. Active detection rates (percentage of the total number of newly diagnosed cases of malignant neoplasms) in the Volga Federal District 2019-2020 [20, 21]

Параметр	КРР	РЛ	РМЖ	РШМ	РПЖ
РФ					
2019	18,2	26,7	44,1	41,1	33,3
2020	16,1	22,8	40,5	37,3	30,5
Убыль	11,5	14,6	8,2	9,2	8,4
ПФО					
2019	22,3	28,8	43,9	37,9	29,6
2020	16,6	21,6	38,8	33,2	29,0
Убыль	25,6	25,0	11,6	12,4	2,1

ЗНО), была оценена динамика частоты выявленных случаев ЗНО этими методами (табл. 3). Анализ результатов установил рост на 4,2% частоты выявления рака легкого (РЛ), снижение показателя на 56,6% при раке молочной железы (РМЖ) и на 28,6% при ЗНО, установленных цитологически.

Наряду с ПМО в ряде регионов ПФО реализуют территориальные программы по раннему выявлению/скринингу ЗНО. Наиболее распространенными являются программы по ранней диагностике ЗНО органов женской половой сферы. Скрининг рака шейки матки (РШМ) с использованием PAP-теста и жидкостной цитологии проводят в Кировской и Пензенской областях, Пермском крае, республиках Башкортостан, Марий Эл, Мордовия, Татарстан, Чувашия. Средний показатель частоты выявления РШМ в 2019 г. составил 0,84±0,40‰, в 2020 г. — 1,35±0,59‰. В Республике Мордовия отмечена самая высокая частота выявления заболевания: 2019 г. — 3,05‰, 2020 г. — 4,16‰. Низкая частота выявления РШМ по сравнению со средним показателем наблюдалась в Пензенской области, Пермском крае и Республике Татарстан (2019 г. — 0,21‰, 0,17‰, 0,36‰; 2020 г. — 0,09‰, 0,27‰, 0,25‰ соответственно). Следует отметить, что низкие значения частоты выявления РШМ в этих регионах обусловлены не столько эпидемиологической ситуацией, сколько успешным в течение нескольких лет проведением программ скрининга на РШМ, приводящего к постепенной элиминации в женской популяции случаев предраковых заболеваний/состояний и ЗНО шейки матки [18, 19].

Региональные программы маммографического скрининга реализовывались только в 5 регионах ПФО: Кировской и Пензенской областях, Пермском крае, республиках Татарстан и Чувашия. Средний показатель частоты выявления РМЖ в 2019 г. составил 6,14±3,27‰, в 2020 г. —

5,06±1,80‰. Во всех регионах отмечена убыль количества исследований и выявленных случаев заболевания, средние значения данных показателей по ПФО снизились на 33,0% и 37,4% соответственно.

В Пензенской и Ульяновской областях, Пермском крае и Чувашской Республике в 2019 г. в мужской популяции с целью раннего выявления рака предстательной железы (РПЖ) применялось ПСА-тестирование. В 2020 г. ПСА-тестирование выполнялось только в Пензенской области, однако имело место снижение на 18,5% количества исследований и на 44,0% частоты выявления заболевания.

Скрининг колоректального рака (КРР) с использованием фекального иммунохимического теста (FIT-тест) и последующей сигма-/колоноскопии при положительном результате теста осуществлялся в 3 регионах ПФО: Пермском крае, республиках Башкортостан и Чувашия. Отмечается высокая частота выявления опухолевой патологии толстой кишки в Пермском крае (2019 г. — 10,49‰, 2020 г. — 13,94‰), что, вероятно, связано с проведением селективного (выборочного) скрининга.

Региональные программы по раннему выявлению рака легкого (РЛ) в Пензенской области, Пермском крае и Республике Чувашия предусматривают флюорографическое исследование органов грудной клетки. Средний показатель частоты выявления ЗНО легкого в 2019 г. составил 0,18‰, в 2020 г. — 0,19‰.

В Республике Татарстан с этой целью применяется низкодозная компьютерная томография только в группе лиц с высоким риском развития заболевания. Частота выявления РЛ при селективном скрининге в 2019 г. составляла 26,39‰, в 2020 г. — 55,51‰. При росте показателя частоты выявления случаев РЛ в 2,1 раза количество выполненных исследований увеличилось лишь на 3,3% (2019 г. — 1099, 2020 г. — 1135).

На основании статистических данных [20, 21] была проведена сравнительная оценка динамики показателей активной выявляемости ЗНО в МО всех уровней системы здравоохранения ПФО (табл. 4).

Наиболее значительное снижение среднего показателя активной выявляемости в 2020 г. по сравнению с предковидным годом наблюдалось для случаев РЛ и КРР. На уровне ПФО потери составили 25,6% случаев КРР и 25,0% РЛ, на уровне России в целом ущерб был менее выраженным: 14,6% при КРР и 11,5% при РЛ. Для РМЖ, РШМ и РПЖ негативные изменения тренда активной выявляемости оказались менее значительными как на уровне страны в целом, так и в ПФО.

Расчетные показатели абсолютного числа активно выявленных случаев ЗНО в период пандемии показывают, что при условии соответствия результативности выявления данным 2019 г. в 2020 г. в ПФО не было установлено около 1100 случаев КРР, 1050 РЛ, 1470 РМЖ, 300 РШМ и 300 РПЖ.

Анализ результативности мероприятий по вторичной профилактике РЛ и РМЖ в ПФО показал, что в предковидный период в МО муниципального здравоохранения было установлено 92,3% случаев РЛ и 75,1% РМЖ от общего числа впервые выявленных случаев заболевания, в период пандемии COVID-19 в 2020 г. было установлено 100% случаев РЛ и 60,9% РМЖ.

Обсуждение

Снижение результативности активной выявляемости ЗНО в результате временной приостановки и отсрочки программ раннего выявления и скрининга в условиях пандемии COVID-19 отмечено во многих исследованиях. В США при реализации Национальной программы раннего выявления РШМ и РМЖ (NBCCEDP) на пике заболеваемости (апрель 2020 г.) зарегистрировано снижение числа выполненных скрининговых тестов на 87% и 84% соответственно по сравнению со средними значениями за тот же период в предыдущие 5 лет. В Нью-Йорке это снижение было еще более значительным: 95% и 96% соответственно [22]. На национальном уровне по сравнению с 2019 г. снижение составило 90,8% для РМЖ, 79,3% для КРР, 63,4% для РПЖ, в июле наблюдалось почти полное восстановление ежемесячных показателей скрининга для РМЖ и РПЖ [4]. Вынужденное отвлечение медицинских ресурсов на борьбу с пандемией привело в США к значительному падению числа вновь выявленных случаев ЗНО, что обусловило снижение в апреле 2020 г. онкологической заболеваемости на 65,2%, в том числе меланомой на 67,1%, РЛ на 46,8% [23].

При оценке влияния COVID-19 на разные этапы оказания онкологической помощи во французском исследовании ONCOCARE-COV [24] было установлено, что в наиболь-

шей степени (на 86—100%) были сокращены программы скрининга в районах с разной интенсивностью заболеваемости населения. Диагностический этап пострадал в меньшей степени (на 39%). Отмечено снижение на 30% объема оказания пациентам хирургической помощи, на 16% — лучевого лечения, на 9% — химиотерапии.

В Тайване общее количество маммографических исследований сократилось на 22,2%, охват женщин снизился на 12,9% [25]. Охват населения скринингом КРР в период с декабря 2019 г. по апрель 2020 г. составил 88,8%, что было значительно ниже, чем в соответствующий период последних 3 лет (91,2—92,7%), а частота колоноскопии составила 66,1% (70,2—77,5%) [26].

В Великобритании по сравнению со среднемесячным показателем в 2019 г. в апреле 2020 г. наблюдалось сокращение на 63% ежемесячных обращений за консультациями при подозрении на КРР, выполненных колоноскопий — на 92%. Это привело к снижению на 22% численности пациентов, направленных на лечение. К октябрю 2020 г. месячный показатель вернулся к уровню 2019 г., но не превысил его, это говорит о том, что только за 7 мес (апрель — октябрь 2020 г.) в стране было диагностировано и пролечено от КРР на 3500 больных меньше, чем ожидалось [27].

По данным Национального института рака Литвы, предоставляющего населению почти четверть общего объема онкологических услуг, пандемия COVID-19 в 2020 г. вызвала сокращение числа диагностических рентгенологических (на 16%) и эндоскопических (на 29%) процедур. Однако наибольшие потери отмечены при проведении профилактических программ: при КРР — на 25%, при РПЖ — на 57%, при РМЖ — на 62% [28].

Заключение

Пандемия COVID-19 привела к сокращению контингента лиц, участвующих в профилактических мероприятиях. Негативным последствием данной ситуации может стать рост числа пропущенных случаев ЗНО и пациентов с распространенной стадией заболевания. Тем не менее специализированная медицинская помощь таким пациентам должна оказываться максимально быстро, насколько позволяет эпидемическая ситуация. Учитывая неравномерность территориального распространения новой коронавирусной инфекции, чрезвычайно важным направлением профилактической деятельности системы здравоохранения является разработка методологии осуществления профилактических мероприятий, адаптированных к проведению в условиях пандемии COVID-19, преимущественно в МО муниципального уровня.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Madan A, Siglin J, Khan A. Comprehensive review of implications of COVID-19 on clinical outcomes of cancer patients and management of solid tumors during the pandemic. *Cancer Med.* 2020;9(24):9205-9218. <https://doi.org/10.1002/cam4.3534>
2. Gorin SNS, Jimbo M, Heizelman R, Harnes KM, Harper DM. The future of cancer screening after COVID-19 may be at home. *Cancer.* 2021;127(4):498-503. <https://doi.org/10.1002/cncr.33274>

3. Carethers JM, Sengupta R, Blakey R, Ribas A, D'Souza G. Disparities in cancer prevention in the COVID-19 era. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2020;13(11):893-896. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.CAPR-20-0447>
4. Chen RC, Haynes K, Du S, Barron J, Katz AJ. Association of cancer screening deficit in the United States with the COVID-19 pandemic. *JAMA Oncol*. 2021;7(6):878-884. <https://doi.org/10.1001/jamaoncol.2021.0884>
5. Morrison DS. Recovering cancer screening in the pandemic: strategies and their impacts. *Br J Cancer*. 2021;124(9):1465-1466. <https://doi.org/10.1038/s41416-021-01264-6>
6. Распоряжение Правительства РФ от 21 марта 2020 г. №710-р. «О временном приостановлении проведения Всероссийской диспансеризации взрослого населения РФ». Ссылка активна на 09.11.21. *Rasporyazhenie Pravitel'stva RF ot 21.03.2020 №710-г «O vremennom priostanovlenii provedeniya Vserossiiskoy dispanserizatsii vzroslogo naseleniya RF»*. Accessed November 09, 2021. (In Russ.). <https://publication.pravo.gov.ru/Document/View/0001202003230002>
7. Перхов В.И., Песенникова Е.В. Особенности реакции систем здравоохранения отдельных стран на предсказанную пандемию COVID 19. *Медицина и организация здравоохранения*. 2020;5(3):4-12. *Perkhov VI, Pesennikova EV. Variety of forms of reaction of health care systems of particular countries to the predicted COVID-19 pandemic. Meditsina i organizatsiya zdravookhraneniya*. 2020;5(3):4-12. (In Russ.).
8. Свидетельство РФ о государственной регистрации базы данных №2021621834/01.09.21. Булл. №9. Александрова Л.М., Чиссов В.И., Артемьева Н.И., Лутковский А.С. Сравнительная оценка эффективности мероприятий, направленных на вторичную профилактику злокачественных новообразований в условиях пандемии новой коронавирусной инфекции COVID-19 (2018—2020 гг.). Ссылка активна на 09.11.21. *Svidetel'stvo RF o gosudarstvennoy registratsii bazy dannykh №2021621834/01.09.21. Byull. №9. Aleksandrova LM, Chissov VI, Artemieva NI, Lutkovsky AS. Sravnitel'naya otsenka effektivnosti meropriyatij, napravlennykh na vtorichnyuyu profilaktiku zlokachestvennykh novoobrazovaniy v usloviyakh pandemii novoy koronavirusnoy infektsii COVID-19 (2018—2020)*. Accessed November 09, 2021. (In Russ.). https://fips.ru/registers-doc-view/fips_servlet
9. Официальный сайт полномочного представителя Президента Российской Федерации в Приволжском федеральном округе. Ссылка активна на 09.11.21. *Ofitsial'nyi sajt polnomochnogo predstavatelya Prezidenta Rossijskoj Federatsii v Privolzhskom federal'nom okruge*. Accessed November 09, 2021. (In Russ.). <https://pfo.gov.ru/district>
10. Численность населения Российской Федерации по полу и возрасту на 1 января 2021 года. М.: Росстат; 2021. Ссылка активна на 09.11.21. *Chislennost' naseleniya Rossiiskoj Federatsii po polu i vozrastu na 1 yanvarya 2021. M.: Rosstat; 2021*. Accessed November 09, 2021. (In Russ.). https://docs.yandex.ru/docs/view?tm=1634290244&tld=ru&lang=ru&name=Bul_chislen_nasel-pv_01-01-2021.pdf
11. О численности населения на начало 2021 года и отдельных демографических итогах за 2020 год по Республике Башкортостан и субъектам Российской Федерации. Ссылка активна на 09.11.21. *O chislennosti naseleniya na nachalo 2021 goda i otdel'nykh demograficheskikh itogakh za 2020 god po Respublike Bashkortostan i sub'ektam Rossiiskoj Federatsii*. Accessed November 09, 2021. (In Russ.). <https://bashstat.gks.ru/storage/mediabank/2LomwRZ0/O-chislennosti-naseleniya-na-nachalo-2021g-i-otdel'nyh-demograficheskikh-itogah-za-2020-god.pdf>
12. Кондракова Э.В. Роль различных факторов в сохранении здоровья по результатам опроса. *Общественное здоровье и профилактика заболеваний*. 2007;3:38-43. *Kondrakova EV. The role of various factors in maintaining health according to the survey results. Public Health and Disease Prevention*. 2007;(3):38-43. (In Russ.).
13. Статистика заболевших коронавирусом на 1 апреля 2020 года в России и мире. Ссылка активна на 09.11.21. *Statistika zabollevshikh koronavirusom na 1 aprelya 2020 goda v Rossii i mire*. Accessed November 09, 2021. (In Russ.). <https://greednews.ru/statistika-zabollevshih-koronavirusom-na-1-aprelja-2020-v-rossii-i-mire>
14. Коронавирус в России и мире: 28 апреля 2020 — статистика по заболевшим. Ссылка активна на 18.11.21. *Coronavirus in Russia and in the World: 28 April 2020 — Statistics on Cases*. Accessed November 18, 2021. (In Russ.). <https://1maps.ru/statistika-koronavirusa-v-rossii-i-mire-na-28-aprelya-2020-skolko-segodnya>
15. Статистика коронавируса в России и мире на 22 мая 2020. Ссылка активна на 18.11.21. *Coronavirus in Russia and in the World on 22 May 2020 — Statistics on Cases*. Accessed November 18, 2021. (In Russ.). <https://coronavir.ru/vazhno/statistika-koronavirusa-v-rossii-i-mire-na-22-maya-2020>
16. Коронавирус в мире: статистика на 28 ноября 2020 года — сколько заболевших и умерших на сегодня. Ссылка активна на 18.11.21. *Koronavirus v mire: statistika na 28 noyabrya 2020 goda — skol'ko zabollevshikh i umershikh na segodnya*. Accessed November 18, 2021. (In Russ.). <https://stopcoronavirus-rf.ru/koronavirus-v-mire-statistika-na-28-noyabrya-2020-goda-skolko-zabollevshix-i-umershix-na-segodnya>
17. Коронавирус в России на 23 января 2021 года: сколько заболевших на сегодня. Ссылка активна на 18.11.21. *Koronavirus v Rossii na 23 yanvarya 2021 goda: skol'ko zabollevshikh na segodnya*. Accessed November 18, 2021. (In Russ.). <https://coronavirus-control.ru/koronavirus-v-rossii-na-23-yanvarya-2021-goda-skolko-zabollevshix-na-segodnya>
18. Шакиров К.Т., Хасанов Р.Ш., Габитова С.Е., Раббаниев И.Ф., Нагуманов Э.В., Карпенко Л.Г. Организация скрининга рака шейки матки в Республике Татарстан. *Поволжский онкологический вестник*. 2012;26(4):8-11. *Shakirov KT, Khasanov RSh, Gabitova SE, Rabbaniev IF, Nagumanov EV, Karpenko LG. Organization of cervical cancer cytologic screening in republic of Tatarstan. Onkology Bulletin of the Volga Region*. 2012;26(4):8-11. (In Russ.).
19. Хасанов Р.Ш., Хайруллин И.И., Мазитов Б.К., Габитова С.Е., Трегубова Р.З., Карпенко Л.Г., Нагуманов Э.В., Шакиров К.Т. Онкологический компонент диспансеризации определенных групп взрослого населения в Республике Татарстан. Результаты и перспективы. *Поволжский онкологический вестник*. 2017;4:4-9. *Khasanov RSh, Khayrullin II, Mazitov BK, Gabitova SE, Tregubova RZ, Karpenko LG, Nagumanov EV, Shakirov KT. Component cancer prophylactic medical examination of certain groups of adult population in the Republic of Tatarstan. Results and prospects. Onkology Bulletin of the Volga Region*. 2017;(4):4-9. (In Russ.).
20. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. *Состояние онкологической помощи населению России в 2019 году*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2020. *Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, eds. The state of oncological care for the population of Russia in 2019*. M.: MNIIOI im. P.A. Gertsena — filial FGBU «NMITs radiologii» Minzdrava Rossii; 2020. (In Russ.).
21. Каприн А.Д., Старинский В.В., Шахзадова А.О., ред. *Состояние онкологической помощи населению России в 2020 году*. М.:

- МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021.
Kaprin AD, Starinsky VV, Shakhzadova AO, eds. *The state of oncological care for the population of Russia in 2020*. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России; 2021. (In Russ.).
22. DeGross A, Miller J, Sharma K, Sun J, Helsel W, Kammerer W, Rockwell T, Sheu A, Melillo S, Uhd J, Kenney K, Wong F, Saraiya M, Richardson LC. COVID-19 impact on screening test volume through the National Breast and Cervical Cancer early detection program, January-June 2020, in the United States. *Prev Med*. 2021;151:106559.
<https://doi.org/10.1016/j.ypmed.2021.106559>
23. Vose JM. Delay in cancer screening and diagnosis During the COVID-19 pandemic: what is the cost? *Oncology (Williston Park)*. 2020;34(9):343.
<https://doi.org/10.46883/ONC.2020.3409.0343>
24. Brugel M, Carlier C, Essner C, Debreuve-Theresette A, Beck MF, Merrouche Y, Bouché O. Dramatic changes in oncology care pathways during the COVID-19 pandemic: The French ONCOCARE-COV Study. *Oncologist*. 2021;26(2):e338-341.
<https://doi.org/10.1002/onco.13578>
25. Tsai HY, Chang YL, Shen CT, Chung WS, Tsai HJ, Chen FM. Effects of the COVID-19 pandemic on breast cancer screening in Taiwan. *Breast*. 2020;54:52-55.
<https://doi.org/10.1016/j.breast.2020.08.014>
26. Cheng SY, Chen CF, He HC, Chang LC, Hsu WF, Wu MS, Chiu HM. Impact of COVID-19 pandemic on fecal immunochemical test screening uptake and compliance to diagnostic colonoscopy. *J Gastroenterol Hepatol*. 2021;36(6):1614-1619.
<https://doi.org/10.1111/jgh.15325>
27. Morris EJA, Goldacre R, Spata E, Mafham M, Finan PJ, Shelton J, Richards M, Spencer K, Emberson J, et al. Impact of the COVID-19 pandemic on the detection and management of colorectal cancer in England: A population-based study. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2021;6(3):199-208.
[https://doi.org/10.1016/S2468-1253\(21\)00005-4](https://doi.org/10.1016/S2468-1253(21)00005-4)
28. Dabkeviciene D, Vincerzevskiene I, Urbonas V, Venius J, Dulskas A, Brasiuniene B, et al. The impact of the COVID-19 pandemic on cancer patient's management-lithuanian cancer center experience. *Healthcare (Basel)*. 2021;9(11):1522.
<https://doi.org/10.3390/healthcare9111522>

Поступила 28.01.2022

Received 28.01.2022

Принята в печать 25.02.2022

Accepted 25.02.2022

Возможности комбинированной эндоскопической хирургии в лечении пациентки с редкой опухолью левого главного бронха

© Л.В. ТЕЛЕГИНА, С.С. ПИРОГОВ, А.С. ВОДОЛЕЕВ, Е.С. КАРПОВА, А.Б. РЯБОВ, А.Д. КАПРИН

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Статья посвящена вопросу эндоскопического лечения первичной легочной мукоэпидермоидной карциномы (МЕС) с поражением и стенозом левого главного бронха у пациентки с исходным диагнозом «рак легкого». На данном клиническом примере рассмотрены этапы и последовательность применения методов эндотрахеобронхиальной хирургии с целью выполнения лечебно-диагностической операции: лазерной деструкции и тотальной петлевой электроэксцизии первичной легочной МЕС для восстановления проходимости левого главного бронха и ликвидации угрозы ателектаза легкого. Этот случай показывает, что методы эндоскопического лечения позволяют в ряде случаев радикально удалить опухоль, избежать открытой хирургической операции, улучшить качество жизни онкологических больных и дают возможность в последующем рассмотреть вопрос о дополнительных вариантах лечения.

Ключевые слова: бронхоскопия, эндоскопическая хирургия, стеноз левого главного бронха, лазерная хирургия, электрокоагуляция, петлевая электроэксцизия, мукоэпидермоидная карцинома.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Телегина Л.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3347-7329>; e-mail: telarissa@mail.ru

Пирогов С.С. — <https://orcid.org/0000-0001-6552-4460>

Водолеев А.С. — <https://orcid.org/0000-0002-5151-7718>

Карпова Е.С. — <https://orcid.org/0000-0002-7181-4517>

Рябов А.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-1037-2364>

Каприн А.Д. — <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Автор, ответственный за переписку: Телегина Л.В. — e-mail: telarissa@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Телегина Л.В., Пирогов С.С., Водолеев А.С., Карпова Е.С., Рябов А.Б., Каприн А.Д. Возможности комбинированной эндоскопической хирургии в лечении пациентки с редкой опухолью левого главного бронха. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2022;11(3):49–52. <https://doi.org/10.17116/onkolog20221103149>

Possibilities of combined endoscopic surgery in the treatment of a female patient with a rare tumor of the left main bronchus

© L.V. TELEGINA, S.S. PIROGOV, A.S. VODOLEEV, E.S. KARPOVA, A.B. RYABOV, A.D. KAPRIN

Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch of the National Medical Radiology Research Center, Moscow, Russia

ABSTRACT

The paper deals with endoscopic treatment for primary pulmonary mucoepidermoid carcinoma (MEC) with lesions and stenosis of the left main bronchus in a female patient initially diagnosed with lung cancer. This clinical example is used to consider the stages and sequence of endotracheobronchial surgical techniques to perform therapeutic and diagnostic procedures: laser destruction and total loop electroresection of primary pulmonary MEC to restore the patency of the left main bronchus, and to eliminate the risk of lung atelectasis. This case shows that in some cases, endoscopic treatment methods can radically remove the tumor, avoid open surgery, improve quality of life in cancer patients, and make it possible to consider additional treatment options in the future.

Keywords: bronchoscopy, endoscopic surgery, stenosis of the left main bronchus, laser surgery, electrocoagulation, loop electroresection, mucoepidermoid carcinoma.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Telegina L.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3347-7329>

Pirogov S.S. — <https://orcid.org/0000-0001-6552-4460>

Vodoleev A.S. — <https://orcid.org/0000-0002-5151-7718>

Karpova E.S. — <https://orcid.org/0000-0002-7181-4517>

Ryabov A.B. — <https://orcid.org/0000-0002-1037-2364>

Kaprin A.D. — <https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Corresponding author: Telegina L.V. — e-mail: telarissa@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Telegina LV, Pirogov SS, Vodoleev AS, Karpova ES, Ryabov AB, Kaprin AD. Possibilities of combined endoscopic surgery in the treatment of a female patient with a rare tumor of the left main bronchus. *P.A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena*. 2022;11(3):49–52. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog20221103149>

Первичная легочная мукоэпидермоидная карцинома (mucoepidermoid carcinoma — МЕС) — достаточно редкая опухоль в онкологической практике. Чаще всего этот вид злокачественного новообразования поражает окологрунную слюнную железу (70% случаев), является наиболее частой гистологической формой рака малых и поднижнечелюстных слюнных желез (29—43%), встречается среди опухолей слезного мешка или щитовидной железы. В современной литературе можно встретить единичные случаи клинических наблюдений МЕС с поражением легкого [1].

Опухоль, как правило, представляет собой плотное медленно растущее новообразование, возникающее чаще у женщин в возрасте 30—50 лет. Однако на сегодняшний день данные литературы [2, 3] указывают на то, что возрастной диапазон при легочной МЕС может колебаться от 2 до 78 лет.

К факторам риска ее развития относят табакокурение, употребление алкоголя, воздействие ионизирующего излучения, производственную вредность и факторы внешней среды [4].

Клиническая картина при первичной легочной МЕС изменчива и неспецифична. Она может включать кашель, кровохарканье, аускультативно определяемые хрипы в легких. Могут быть имитированы симптомы пневмонии или астмы, резистентные к кортикостероидам или бронходилататорам. Рентгенологические данные иногда соответствуют аспирации инородного тела, и только КТ в большинстве случаев позволяет точно установить диагноз [1, 4].

Гистологическую структуру, как правило, выявляют случайно, при гистологическом исследовании послеоперационного препарата, у оперированных онкологических больных при раке легкого в случае диморфного опухолевого поражения или полиморфизма опухолей. Характерной особенностью данного вида опухоли является то, что в целом при первичной легочной МЕС, которая является злокачественным новообразованием, степень злокачественности может варьировать от высокой до средней или даже низкой. Использование молекулярных исследований, таких как оценка мутации гена *MAML2*, может облегчить диагностику в сложных случаях [3, 5].

Мукоэпидермоидная карцинома бронхиальных и слюнных желез характеризуется хромосомной транслокацией с повторяющимся $t(11; 19)(q21; p13)$, приводящим к гибридации гена *MECT1-MAML2*. При этом CREB-связывающий домен коактиватора CREB (также известный как *CRTC1*, *TORC1* или *WAMTP1*) слит с доменом трансактивации коактиватора Notch *MAML2*. Возможна ассоциация генома опухоли с вирусом папилломы человека. Кроме того, имеются работы, подтверждающие причинно-следственную связь с цитомегаловирусной инфекцией (2011) [6, 7].

При низкой степени злокачественности, как правило, прогноз благоприятный, но при высокой — плохой. Однако недавние исследования показали, что некоторые опухоли с низкой степенью злокачественности тоже могут иметь неблагоприятный прогноз [7—10].

Поскольку данный вид опухоли выявляется в большинстве случаев после планового морфологического исследования послеоперационного препарата, основным ме-

тодом лечения первичной легочной МЕС, по сообщениям ряда авторов [11—14], является хирургический. В литературе мы не встретили примеры радикального эндоскопического удаления первичной легочной МЕС при поражении бронхов, однако некоторые авторы сообщают о возможности радикального эндоскопического удаления МЕС с локализацией в пищеводе [15].

Расширение возможностей эндоскопической диагностики и создание видеоэндоскопов последнего поколения сформировало новое направление в эндоскопии — радикальную или условно-радикальную эндоскопическую хирургию, а совершенствование эндоскопической хирургической техники сделало возможным применение высокотехнологичной аппаратуры (лазерной электрохирургической и другой) и позволило расширить клинические показания к эндоскопическим операциям как к самостоятельному методу лечения [15, 16].

Местными показаниями к эндоскопическому удалению злокачественных опухолей трахеи и бронхов В.В. Соколов (2010) и Л.В. Телегина (2017) [16, 17] считают следующие: 1) экзофитный тип роста опухоли; 2) доступность дистальной границы опухоли через видеоэндоскоп; 3) расположение опухоли в главных, долевыми и сегментарных бронхах; 4) наличие ателектаза или обструктивного пневмонита (и/или его угрозы); 5) отсутствие КТ/МРТ-признаков перибронхиального опухолевого компонента и увеличенных внутригрудных лимфатических узлов (в случае планируемого радикального удаления опухоли).

При этом эндоскопическая хирургия как метод радикального удаления опухоли позволяет полностью восстановить просвет трахеи или крупного бронха в 100% наблюдений ($n=60$), добиться клинической ремиссии в сроки от 1 года до 27 лет с медианой выживаемости $Me=8,5$ года (в среднем 6,3—9,2 года) [17].

Успешное выполнение эндоскопической операции невозможно без современной медикаментозной и анестезиологической поддержки, осуществляемой профессиональным анестезиологом-реаниматологом, участвующим в эндоскопической операции, контролирующим показатели гемодинамики и газообмена, на котором лежит ответственность за выбор метода вентиляции легких для предотвращения развития интраоперационной гипоксии и гиперкапнии [18, 19].

В нашей клинической практике мы имеем опыт успешного радикального эндоскопического удаления солитарной мукоэпидермоидной карциномы, которая локализовывалась в левом главном бронхе и имела экзофитный тип роста.

Пациентка *P.*, 50 лет, жительница Воронежской области, по образованию медицинская сестра, считала себя больной на протяжении последних нескольких месяцев, когда появились жалобы на одышку при физической нагрузке, сухой кашель. При обследовании по месту жительства выявлена опухоль левого главного бронха. Самостоятельно обратилась в МНИОИ им. П.А. Герцена.

КТ от 12.09.19: объем легких сохранен. В просвете левого главного бронха визуализируется объемное образование, практически полностью обтурирующее просвет. Контуры образования ровные, четкие, размер $15 \times 18 \times 21$ мм.

В паренхиме легких очаговых и инфильтративных изменений не выявлено. Правый главный бронх проходим, просвет его не деформирован. Внутривидные лимфатические узлы не увеличены, формально не изменены. Костно-деструктивные изменения не определяются.

Видеобронхоскопия от 18.10.19: надгортанник обычной формы и размеров. Все элементы гортани сохранены, четко визуализируются. Трахея цилиндрическая, четкий хрящевой рельеф на всем протяжении, карина острая, подвижная. Бронхи справа осмотрены до 5-го порядка: просветы не сужены, шпоры острые, слизистая гладкая, секрет скудный, слизистого характера. Слева в главном бронхе, в области устья, определяется проксимальный край экзофитной опухоли, полностью обтурирующей просвет, ярко-розового цвета, шаровидной формы, размер 15×18 мм. Опухоль «флотирует» в просвете, на видимых участках к стенкам не подрастает. Выполнена биопсия опухоли. Между опухолью и передней стенкой главного бронха имеется щелевидный просвет, через который удается провести эндоскоп и осмотреть нижележащие отделы: главный бронх в средней и нижней трети не изменен, просветы бронхов верхней и нижней долей свободны. Заключение: новообразование левого главного бронха, экзофитная форма роста (рис. 1, см. на цв. вклейке).

На консилиуме с участием эндоскопистов, хирургов и радиологов принято решение о проведении на первом этапе лечебно-диагностической операции: лазерной коагуляции и тотальной петлевой электроэксцизии опухоли левого главного бронха с целью попытки радикального удаления опухоли и проведения планового гистологического исследования. Также необходимость эндоскопического вмешательства была продиктована угрозой развития ателектаза легкого, обструктивного пневмонита и ухудшением общего соматического состояния пациентки. В этом случае выполнение операции было обусловлено жизненными показаниями.

Эндоскопическая операция выполнена 22.10.19. Перед началом эндоскопической операции была проведена премедикация: мидазолам (дормикум) — 0,07 мг/кг внутримышечно; атропина сульфат — 0,01 мг/кг подкожно; трамадол (трамал) — 1,5 мг/кг внутримышечно. Для местной анестезии использовали раствор лидокаина: 5% — 8—15 мл и 10% — 2 мл.

Операцию выполняли под местной анестезией, с сохранением самостоятельного дыхания. Во время операции контролировали показатели гемодинамики, газообмена и КОС осуществлял специально подготовленный анестезиолог-реаниматолог.

При видеобронхоскопии: гортань подвижна, не изменена, бронхи справа до 5-го порядка проходимы. Слева в главном бронхе, в области устья, сохраняется экзофитная опухоль, полностью обтурирующая просвет, ярко-розового цвета, шаровидной формы, размер до 15×18 мм. После частичной деструкции опухоли и ее коагуляции при помощи полупроводникового лазера Dornier (Германия) с гемостатической целью была выполнена петлевая электроэксцизия опухоли. Операционный материал направлен на гистологическое исследование. Просвет левого главного бронха полностью восстановлен. После удаления опухоли удалось более точно определить границы «ножки»: дистальный край располагается на 2 см выше шпоры верхнедолевого бронха слева, протяженность «ножки» составляет 1 см, проксимальная граница проходит на 1 см ниже гребня карины, расположена по латеральной стенке (хрящевая часть). Просветы бронхов верхней и нижней долей свободны (рис. 2, см. на цв. вклейке).

В течение всей операции дыхательные и гемодинамические показатели оставались в пределах физиологической нормы.

Плановое гистологическое и иммуногистохимическое исследования выявили первичную легочную мукоэпидермоидную карциному low grade.

Через 2 мес проведено контрольное обследование пациентки.

Видеобронхоскопия от 25.12.19: гортань подвижна, не изменена, просвет трахеи свободен, карина острая, подвижная. Бронхи справа осмотрены до 5-го порядка: просветы не сужены, шпоры острые, слизистая гладкая, секрет слизистого характера скудный. Слева в главном бронхе по латеральной стенке в белом свете и в режиме NBI выявляется плоский белесоватый звездчатый рубец, явных признаков опухолевой инфильтрации нет. Дистальные отделы бронхов левого легкого: бронхи верхней и нижней долей без патологии (рис. 3, см. на цв. вклейке).

КТ от 10.12.19: легочные поля правильной формы, обычной плотности. Легочный рисунок не деформиро-

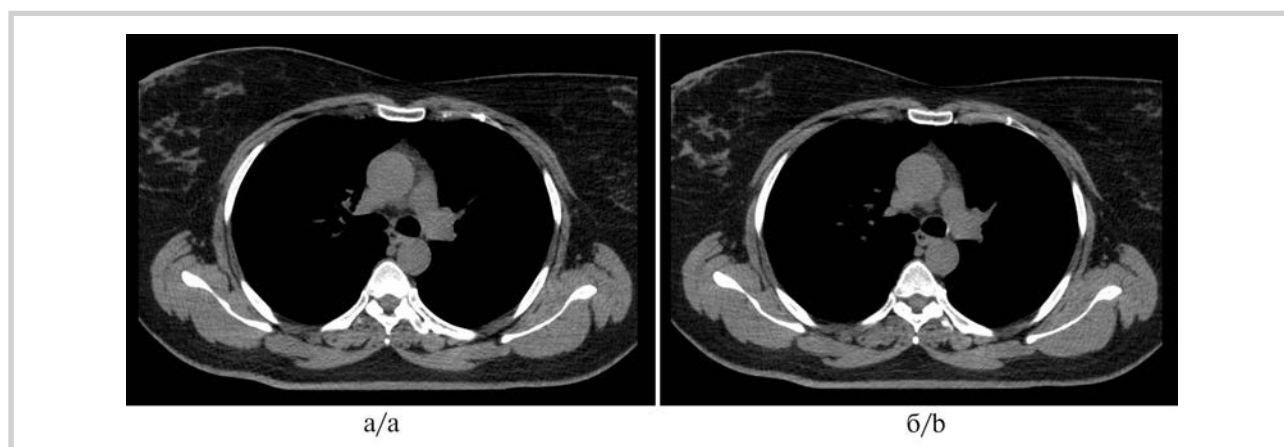


Рис. 4. Компьютерная томограмма после проведенного лечения.

а — устье левого главного бронха свободно; б — в верхней трети левого главного бронха внутривидный рубец в зоне основания удаленной опухоли.

Fig. 4. Computed tomography scan after treatment.

a — the ostium of the left main bronchus is free; b — in the upper third of the left main bronchus, there is an intramural scar in the area of the base of the removed tumor.

ван. Очаговые, инфильтративные изменения, объемные образования в легких не выявлены. Внутривенный рубец в верхней трети левого главного бронха (рис. 4).

В настоящее время пациентка наблюдается в МНИОИ им. П.А. Герцена на протяжении 2 лет без признаков рецидива заболевания.

Данный клинический пример показывает возможности метода эндоскопической хирургии, который позволил провести радикальное органосохраняющее лечение у пациентки

с диагнозом первичной легочной мукоэпидермоидной карциномы (МЕС) low grade. С учетом экзофитной формы роста опухоли применение методики комбинированной эндоскопической хирургии позволило избежать открытой хирургической операции в виде резекции бронха или пневмонэктомии, что существенно улучшило качество жизни больной.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Kalhor N, Moran CA. Pulmonary mucoepidermoid carcinoma: diagnosis and treatment. *Expert Rev Respir Med.* 2018;12(3): 249-255. <https://doi.org/10.1080/17476348.2018.1428563>
- Vu LT, Duc NM, Tra My TT, Bang LV, My LT, Phuong Thuy LT, Sy HV. Pulmonary mucoepidermoid lung carcinoma in pediatric confused with asthma. *Respir Med Case Rep.* 2021;33:101471. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2021.101471>
- Szymanski LJ, Molas-Torreblanca K, Bawab R, Kim E, Don D, Mascarenhas L, Stanley P, Zhou S, Shillingford N. Bronchial mucoepidermoid carcinoma with the classic MAML2 gene rearrangement in a 2-year-old boy. *Pediatr Dev Pathol.* 2018;21(5): 480-485. <https://doi.org/10.1177/1093526617707855>
- Kimura M, Miyajima K, Ishikawa R, Yamada Y, Kono T, Okunaka T, Iwaya K, Ikeda N. Photodynamic therapy for pulmonary mucoepidermoid carcinoma. *Respir Med Case Rep.* 2021;33:101431. <https://doi.org/10.1016/j.rmcr.2021.101431>
- Zhu F, Wang W, Hou Y, Shi J, Liu Z, He D, Bai C, Li S, Jiang L. MAML2 rearrangement in primary pulmonary mucoepidermoid carcinoma and the correlation with FLT1 expression. *PLoS One.* 2014;9(4):e94399.
- Huo Z, Wu H, Li J, Li S, Wu S, Liu Y, Luo Y, Cao J, Zeng X, Liang Z. Primary pulmonary mucoepidermoid carcinoma: histopathological and molecular genetic studies of 26 cases. *PLoS One.* 2015;10(11):e0143169. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0143169>
- Luo DL, Yan JH, Ge Y, Yan LX, Chen J, Xu J, Luo XL, Liu YH. Diagnostic and prognostic implication of MAML2 gene translocation in primary pulmonary mucoepidermoid carcinoma. *Zhonghua Bing Li Xue Za Zhi.* 2019;48(1):26-30. <https://doi.org/10.3760/cma.j.issn.0529-5807.2019.01.006>
- Wang M, Ouyang S, Sun P, Li D, Huang G. Pulmonary mucoepidermoid carcinoma in Chinese population: clinicopathological radiological analysis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2015;8(3):3001-3007. eCollection 2015.
- Yan K, Yesensky J, Hasina R, Agrawal N. Genomics of mucoepidermoid and adenoid cystic carcinomas. *Laryngoscope Investig Otolaryngol.* 2018;3(1):56-61. <https://doi.org/10.1002/lio2.139>
- El-Sameed YA, Al Marzoogi SH. Pulmonary mucoepidermoid carcinoma of the lung. *J Bronch Interv Pulmonol.* 2012;19:203-305.
- Alsidawi S, Morris JC, Wikenheiser-Brokamp KA, Starnes SL, Karim NA. Mucoepidermoid carcinoma of the lung: A case report and literature review. *Case Rep Oncol Med.* 2013;2013:625243. <https://doi.org/10.1155/2013/625243>
- Belgod SR, Reddy RHV, Kumar SP. Mucoepidermoid carcinoma of the lung: A rare entity. *Oxford Med Case Rep.* 2015;201: 203-205.
- Abu Saleh WK, Aljabbari O, Ramchandani M. Mucoepidermoid carcinoma of the tracheobronchial tree. *Pediatr Surg Int.* 2016;32:417-424.
- Nakajima T, Yasufuku K, Sakairi Y, Shibuya K, Yoshida S, Yoshino I. Successful treatment of lung cancer by multimodal endobronchial interventions. *Respiration.* 2014;88(2):144-147. <https://doi.org/10.1159/000360482>
- Tamura S, Kobayashi K, Seki Y, Matsuyama J, Kagara N, Ukei T, Uemura Y, Miyauchi K, Kaneko T. Mucoepidermoid carcinoma of the esophagus treated by endoscopic mucosal resection. *Dis Esophagus.* 2003;16(3):265-267. <https://doi.org/10.1046/j.1442-2050.2003.00342.x>
- Соколов В.В., Телегина Л.В. Современные возможности эндобронхиальной хирургии и фотодинамической терапии при злокачественных опухолях трахеи и бронхов. *Российский онкологический журнал.* 2010;3:46-49.
- Sokolov VV, Telegina LV. Sovremennye vozmozhnosti endobronkhial'noj khirurgii i fotodinamicheskoy terapii pri zlokachestvennykh opukholyakh trahei i bronkhov. *Rossiiskij onkologicheskij zhurnal.* 2010;(3):46-9. (In Russ.).
- Телегина Л.В. Эндобронхиальная хирургия при стенозирующих злокачественных опухолях трахеи и крупных бронхов: Дисс. ... д-ра мед. наук. М. 2017. Telegina LV. Endobronkhial'naya khirurgiya pri stenoziruyushchikh zlokachestvennykh opukholyakh trakhei i krupnykh bronkhov: Diss. ... d-ra med. nauk. M. 2017. (In Russ.).
- Тазабаяв Т.А., Маланова А.С., Хороненко В.Э., Телегина Л.В., Сулейманов Э.А. Анестезиологическое обеспечение эндоскопических операций при опухолях гортани, трахеи, бронхов. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2021;10(2):8-14. Tazabaev TA, Malanova AS, Khoronenko VE, Telegina LV, Suleymanov EA. Anesthetic management of endoscopic operations for tumors of the larynx, trachea, and bronchi. *PA. Herzen Journal of Oncology.* 2021;10(2):8-14. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog2021100218>
- Хороненко В.Э. Анестезиология и интенсивная терапия в онкологии. Каприн А.Д., ред. М.: Молодая гвардия; 2021. Khoronenko VE. *Anesteziologiya i intensivnaya terapiya v onkologii.* Kaprin AD, ed. M.: Molodaya gvardiya; 2021. (In Russ.).

Поступила 11.12.2021

Received 11.12.2021

Принята в печать 25.12.2021

Accepted 25.12.2021

К статье Л.В. Телегиной и соавт. «Возможности комбинированной эндоскопической хирургии в лечении пациентки с редкой опухолью левого главного бронха»

To the article by L.V. Telegina et al. "Possibilities of combined endoscopic surgery in the treatment of a female patient with a rare tumor of the left main bronchus"

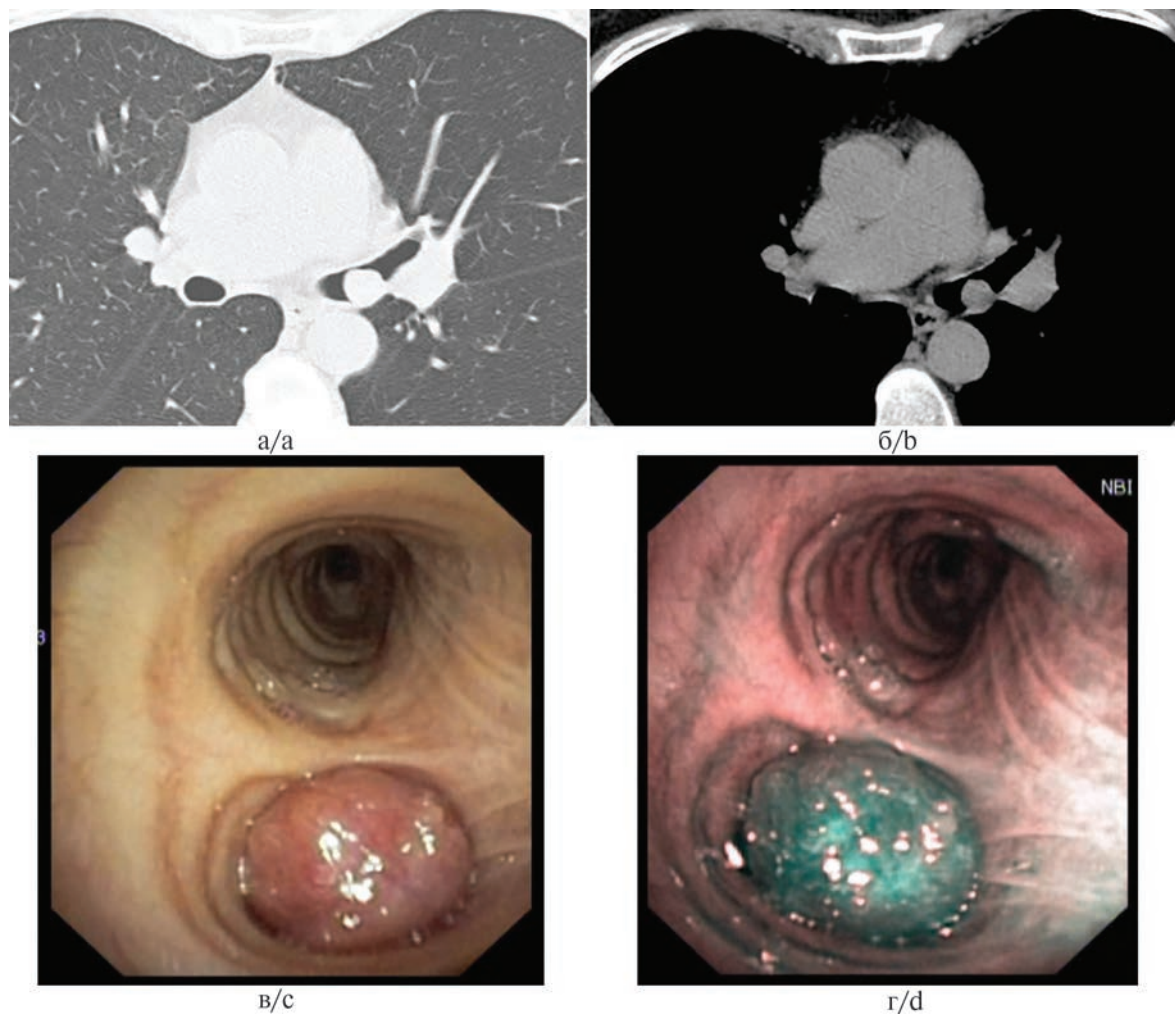


Рис. 1. Опухоль левого главного бронха.

Компьютерная томограмма: а — в режиме легочного окна; б — в режиме мягкотканного окна; эндософтограмма: в — в белом свете; г — в режиме NBI.

Fig. 1. Tumor of the left main bronchus.

Computed tomography (CT) scan: a — lung window CT; б — soft tissue window CT; endophoto: c — white light; d — Narrow Band Imaging (NBI).



К статье Л.В. Телегиной и соавт. «Возможности комбинированной эндоскопической хирургии в лечении пациентки с редкой опухолью левого главного бронха» (Продолжение)

To the article by L.V. Telegina et al. "Possibilities of combined endoscopic surgery in the treatment of a female patient with a rare tumor of the left main bronchus" (Continuation)

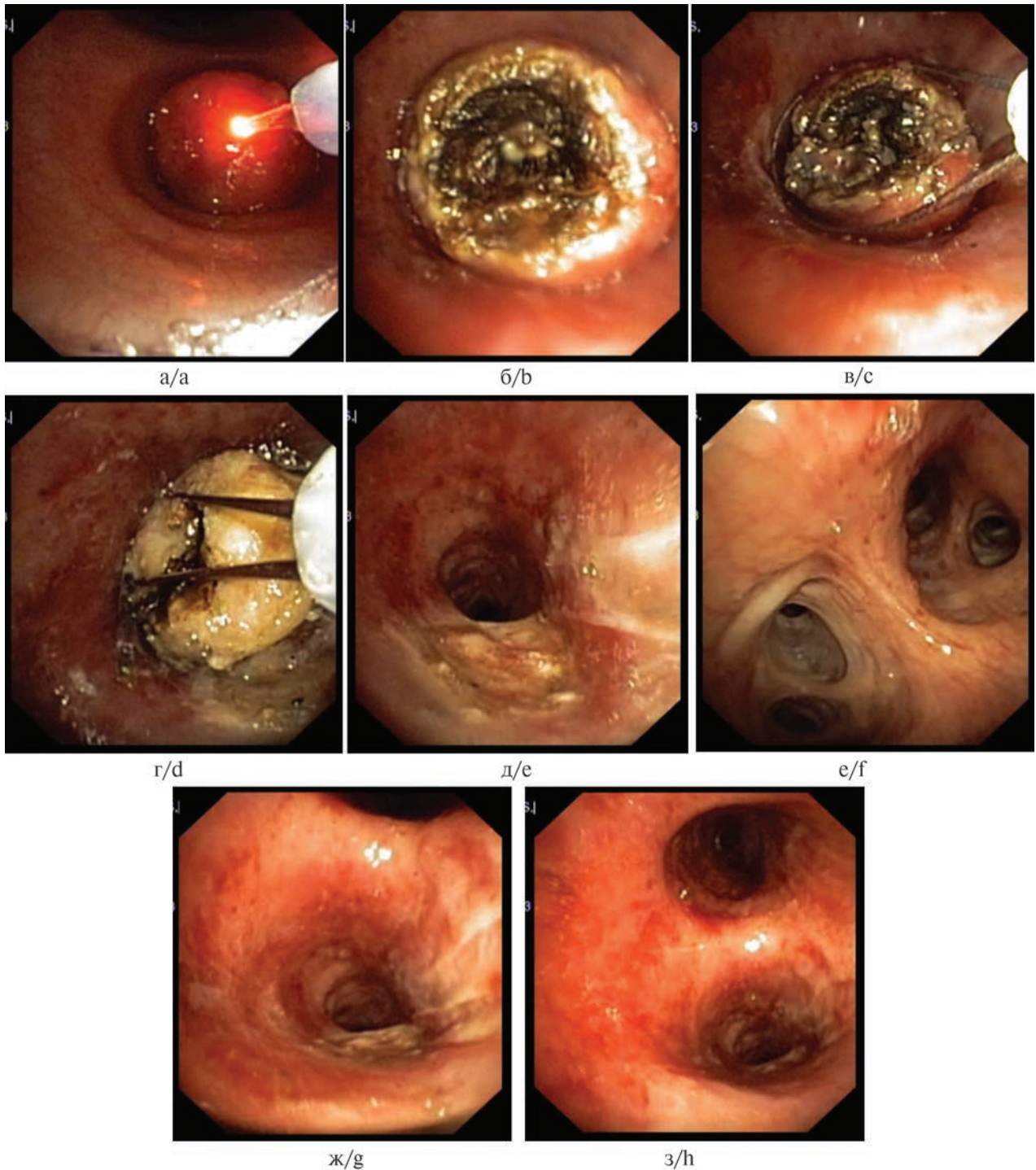


Рис. 2. Этапы эндоскопической операции удаления опухоли левого главного бронха и ее непосредственный результат.

а — коагуляция и деструкция опухоли при помощи полупроводникового лазера Dornier (Германия); б — результат лазерной деструкции — коагуляционный струт на поверхности опухоли; в — петлевая электроэксцизия; г — извлечение опухоли при помощи захватывающих щипцов; д — непосредственный результат операции — коагуляционный струт в зоне основания удаленной опухоли; е — свободные дистальные отделы бронхов верхней и нижней долей левого легкого; ж — восстановленный просвет устья левого главного бронха; з — общий вид области бифуркации трахеи после операции.

Fig. 2. Stages of endoscopic surgery to remove tumor on the left main bronchus and its immediate result.

a — tumor coagulation and destruction using a Dornier semiconductor laser (Germany); b — the result of laser destruction: a coagulative scab on the tumor surface; c — loop electrosection; d — tumor extraction with a grasping forceps; e — the immediate result of surgery: a coagulative scab in the area of the base of the removed tumor; f — free distal parts of the left upper and lower lobe bronchi; g — the restored lumen of the ostium of the left main bronchus; h — the general view of the area of tracheal bifurcation after surgery.



К статье Л.В. Телегиной и соавт. «Возможности комбинированной эндоскопической хирургии в лечении пациентки с редкой опухолью левого главного бронха» (Окончание)

To the article by L.V. Telegina et al. "Possibilities of combined endoscopic surgery in the treatment of a female patient with a rare tumor of the left main bronchus"

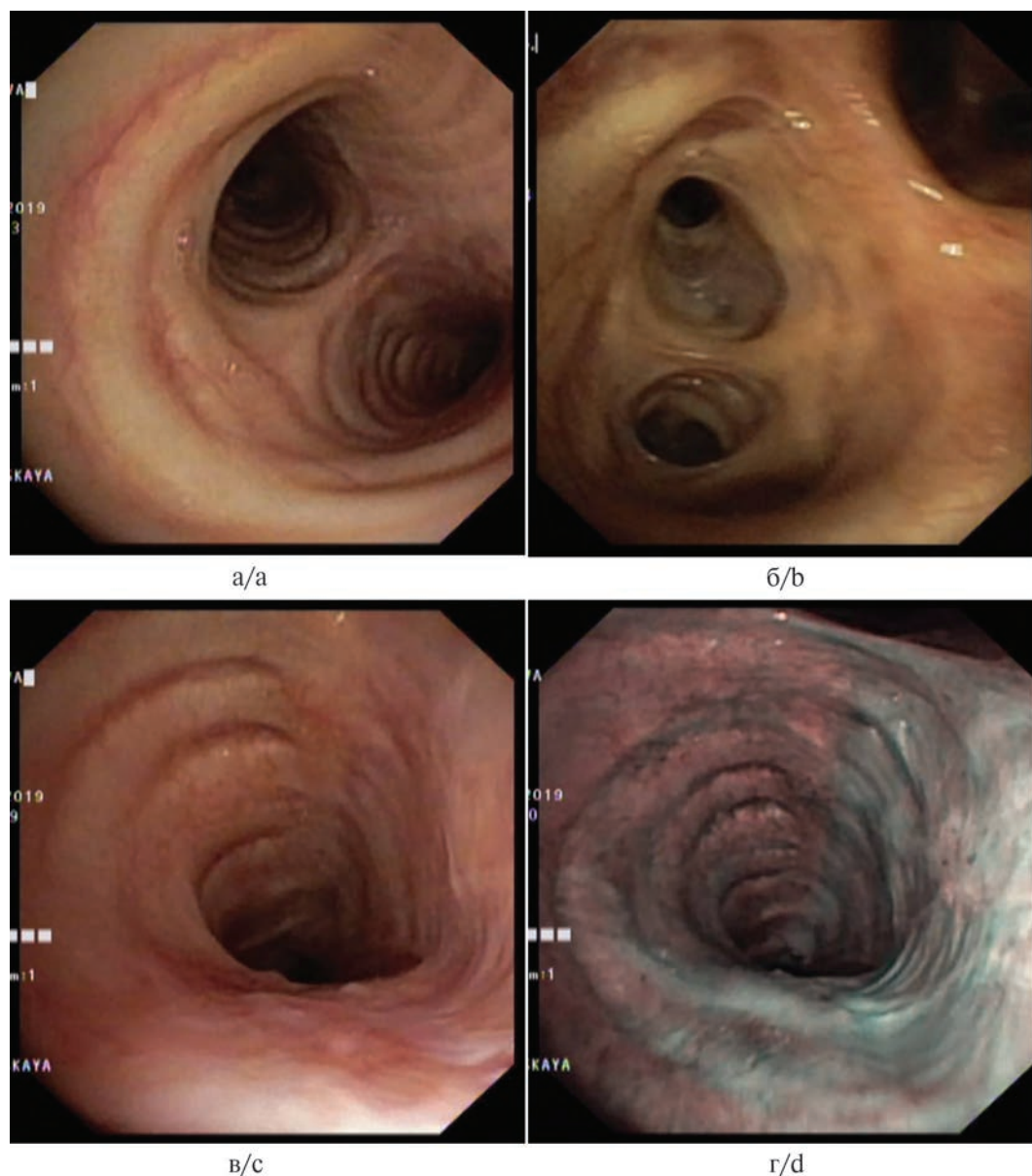


Рис. 3. Видеоbronхоскопия через 2 мес после удаления опухоли.

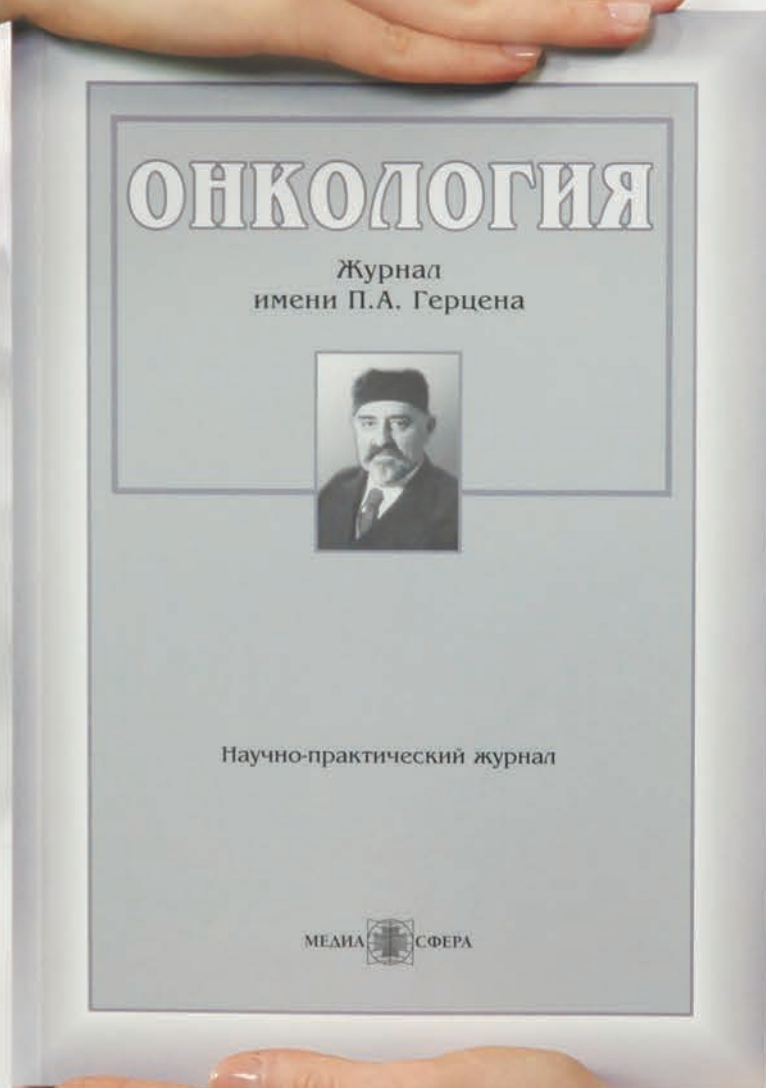
а — общий вид области бифуркации трахеи; б — дистальные отделы бронхов левого легкого свободны; в — просвет левого главного бронха свободен; г — поверхностные рубцы в зоне удаленной опухоли.

Fig. 3. Video-assisted bronchoscopy at 2 months after tumor removal.

а — the general view of the area of tracheal bifurcation; б — the distal parts of the left bronchi are free; в — the lumen of the left main bronchus is free; г — superficial scars in the area of the removed tumor.



МЕДИА
СФЕРА



ПОДПИСКА
НА ЖУРНАЛЫ ИЗДАТЕЛЬСТВА
на сайте mediasphera.ru

Редкий случай местнораспространенной первичной меланомы желудка с переходом на пищевод

© М.Д. ТЕР-ОВАНЕСОВ^{1,3}, А.В. ЛЕВИЦКИЙ^{1,3}, А.М. АВДАЛЯН^{1,2}, А.С. ГАБОЯН^{1,3}, А.И. ЖУК¹, М.Ю. КУКОШ^{1,3}, Д.Н. ПРОЦЕНКО^{1,4}

¹ГБУЗ города Москвы «Московский многофункциональный культурный центр «Коммунарка» Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия;

²ФГБОУ ВО «Московский государственный медико-стоматологический университет им. А.И. Евдокимова» Минздрава России, Москва, Россия;

³ФГАОУ ВО «Российский университет дружбы народов», Москва, Россия;

⁴ФГАОУ ВО «Российский национальный исследовательский медицинский университет им. Н.И. Пирогова» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Меланома составляет 1—3% всех злокачественных опухолей. Кроме кожной локализации существуют другие, менее распространенные, локализации опухоли. Таковой является первичная меланома желудочно-кишечного тракта. Однако их первичную или вторичную природу часто бывает трудно установить. Что касается желудка, то отдельные случаи первичной меланомы были зарегистрированы в литературе. В статье мы сообщаем о случае опухоли кардиоэзофагеальной зоны у мужчины. Патоморфологически была доказана эпителиоидноклеточная меланома. Детальное клиническое и лабораторное обследование не выявило первичного очага другой локализации. Пациенту была выполнена расширенная комбинированная гастрэктомия с резекцией нижнесреднегрудного отдела пищевода, пищеводного кольца диафрагмы, 3D-лимфодиссекция с верхней парааортальной лимфодиссекцией, с формированием петлевого внутригрудного эзофагоэнтероанастомоза на уровне корня левого легкого с последующей иммунотерапией блокатором анти-PD-1-рецепторов. Первичная меланома желудка — исключительно редкое явление с ограниченным количеством случаев, которые могут быть описаны в литературе, поэтому сообщаем об этом случае для рассмотрения.

Ключевые слова: меланома, кардиоэзофагеальная зона, комбинированное лечение.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Тер-Ованесов М.Д. — <https://orcid.org/0000-0002-0042-1150>

Левицкий А.В. — <https://orcid.org/0000-0002-3206-9892>

Авдалян А.М. — <https://orcid.org/0000-0002-2229-1713>

Габоян А.С. — <https://orcid.org/0000-0003-1549-6283>

Жук А.И. — <https://orcid.org/0000-0002-3206-9892>

Кукош М.Ю. — <https://orcid.org/0000-0001-6481-1724>

Проценко Д.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-5166-3280>

Автор, ответственный за переписку: Авдалян А.М. — e-mail: ashot_avdalyan@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Тер-Ованесов М.Д., Левицкий А.В., Авдалян А.М., Габоян А.С., Жук А.И., Кукош М.Ю., Проценко Д.Н. Редкий случай местнораспространенной первичной меланомы желудка с переходом на пищевод. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022;11(3):53–56. <https://doi.org/10.17116/onkolog20221103153>

A rare case of locally advanced primary gastric melanoma with esophageal extension

© M.D. TER-OVANESOV^{1,3}, A.V. LEVITSKY^{1,3}, A.M. AVDALYAN^{1,2}, A.S. GABOYAN^{1,3}, A.I. ZHUK¹, M.YU. KUKOSH^{1,3}, D.N. PROTSENKO^{1,4}

¹“Kommunarka” Moscow Multifunctional Cultural Center, Moscow, Russia;

²Evdokimov Moscow State University of Medicine and Dentistry, Moscow, Russia;

³Peoples’ Friendship University of Russia, Moscow, Russia;

⁴Pirogov Russian National Research Medical University, Moscow, Russia

ABSTRACT

Melanoma accounts for 1-3% of all malignant tumors. In addition to the skin localization, there are other, less common localizations of tumors. This is the primary melanoma of the gastrointestinal tract. However, their primary or secondary nature is often difficult to establish. As regards to the stomach, individual cases of its primary melanoma have been reported in the literature. This paper describes a case of a tumor of the cardioesophageal zone in a male. Epithelioid cell melanoma has been morphopathologically proven. Detailed clinical and laboratory examinations have not revealed the primary focus of another localization. The patient has undergone extended combined gastrectomy with the resection of the lower and mid thoracic esophagus, the esophageal ring of the diaphragm, D3 lymph node dissection with upper para-aortic lymph node dissection, with the formation of loop intra-thoracic esophago-enteric anastomosis at the level of the root of the left lung, followed by immunotherapy with an anti-PD-1 blocker.

Primary gastric melanoma is an exceptionally rare phenomenon with a limited number of cases that can be described in the literature; therefore, the authors of this article present this case for consideration.

Keywords: melanoma, cardioesophageal zone, combination treatment

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Ter-Ovanesov M.D. — <https://orcid.org/0000-0002-0042-1150>

Levitsky A.V. — <https://orcid.org/0000-0002-3206-9892>

Avdalyan A.M. — <https://orcid.org/0000-0002-2229-1713>

Gaboyan A.S. — <https://orcid.org/0000-0003-1549-6283>

Zhuk A.I. — <https://orcid.org/0000-0002-3206-9892>

Kukosh M.Yu. — <https://orcid.org/0000-0001-6481-1724>

Protsenko D.N. — <https://orcid.org/0000-0002-5166-3280>

Corresponding author: Avdalyan A.M. — e-mail: ashot_avdalyan@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Ter-Ovanesov MD, Levitsky AV, Avdalyan AM, Gaboyan AS, Zhuk AI, Kukosh MYu, Protsenko DN. A rare case of locally advanced primary gastric melanoma with esophageal extension. *P.A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena*. 2022;11(3):53–56. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog20221103153>

Первичные меланомы слизистой оболочки возникают из меланоцитов, расположенных в базальных слоях эпителия, выстилающих дыхательный, желудочно-кишечный и мочеполовой тракт [1]. Большинство меланом внекожной локализации развиваются в слизистых оболочках полости носа и придаточных пазух, полости рта, аноректума, вульвы и влагалища. Однако они могут возникать практически в любых органах и системах, имеющих слизистую оболочку. По данным разных авторов [2], меланом желудка встречается в 2–4% случаев всех внутриорганных локализаций, но практически в 60% случаев эта опухоль имеет метастатический генез. Меланомы такой оккультной локализации имеют особенности клинического течения с отсутствием ранних и специфических признаков, что способствует поздней диагностике и плохому прогнозу. По сравнению с меланомой кожи и хориоидеи глаза меланомы слизистых оболочек имеют самый низкий показатель 5-летней выживаемости [3–5]. Ввиду редкости опухоли данной локализации знания о патогенезе и факторах риска развития меланомы желудка и пищевода крайне скудны. Кроме того, отсутствуют четко установленные протоколы для лечения меланом слизистой оболочки, однако хирургический метод все же является основным способом [6]. Лучевая терапия может обеспечить лучший местный контроль в некоторых случаях, однако увеличения выживаемости не отмечено. Эффективной системной терапией меланомы слизистых оболочек не существует. Недавно выявленные молекулярные изменения, лежащие в основе меланом, дают новую надежду на разработку более оптимальной системной терапии опухолей такой редкой локализации. Многие авторы [7] отмечают, что мутация BRAFV600E в случае меланомы гастроинтестинального типа встречается реже, чем при кожной локализации процесса (до 10% против практически 60%), а позитивность к рецепторам PD-L1 выявляется чаще (до 90%). Представляем редкий случай клинического наблюдения меланомы кардиоэзофагеальной зоны с проведенным комбинированным методом лечения.

Клиническое наблюдение

Пациент 68 лет, мужчина. Из анамнеза заболевания: в связи с похуданием в течение нескольких месяцев проведена ЭГДС. Было обнаружено инфильтративное поражение кардиального отдела желудка с переходом на кардио-

эзофагеальную зону, взята биопсия. При гистологическом исследовании биоптата выявлена беспигментная эпителиоидноклеточная меланома. При дальнейшем комплексном обследовании данных, подтверждающих отдаленные метастазы, не получено. Случай обсужден на онкоконсилиуме, рекомендовано оперативное лечение: чресплевральная гастрэктомия с резекцией нижнесреднегрудного отдела пищевода по Ohsawa—Garlock.

19.07.21 пациенту произведены расширенная комбинированная гастрэктомия с резекцией нижнесреднегрудного отдела пищевода, пищевода кольца диафрагмы, 3D-лимфодиссекция с верхней парааортальной лимфодиссекцией и формированием петлевого внутригрудного эзофагоэнтероанастомоза на уровне корня левого легкого.

Послеоперационный период протекал без особенностей. Контрастирование пищевода анастомоза выполнено на 5-е сутки: признаков несостоятельности нет, эвакуация дробно, фракционно, без задержки контраста.

При патоморфологическом исследовании операционного материала были получены следующие данные: тотально удаленный желудок 22 × 10 см с прилежащим участком пищевода длиной 5 см, сальник размером 24 × 19 × 0,5 см. В проксимальном отделе желудка, в кардии и теле с захватом абдоминального отдела пищевода, определяется распадающаяся циркулярная опухоль длиной до 9 см с изъязвлением, которая стенозирует просвет пищевода и кардиального отдела желудка. Слизистая оболочка желудка над опухолью вне изъязвлений подвижна, с опухолью не связана. Расстояние от проксимальной линии резекции — 4 см, от дистальной линии резекции — 11 см. Опухоль прорастает все слои стенки до серозной оболочки. Отдельно доставлено и исследовано 26 лимфатических узлов по группам. При микроскопическом исследовании операционного материала под эпителием желудка кардиального типа с его частичным вовлечением установлен рост опухоли, преимущественно солидного типа, из клеток эпителиоидноклеточного строения с крупным полиморфным ядром овоидной либо бобовидной формы и единичными многодольчатыми ядрами с одним ядрышком (рис. 1а на цв. вклейке). Цитоплазма эозинофильная, в виде ободка, границы между клетками неотчетливые. Митотическая активность невысокая (до 2–3 в б.п.з. «горячей» зоны). Пигмент в опухолевых клетках выявляется в большом количестве в виде мелких гранул на отдельных участках и в строме по периферии

опухолевых комплексов (рис. 1б на цв. вклейке). Опухоль распространяется под многослойный плоский эпителий пищевода, инфильтрирует все слои стенки желудка, включая серозную оболочку (рис. 2, 3 на цв. вклейке). Отмечаются опухолевые эмболы в просвете сосудов. В 23 лимфатических узлах малого, большого сальника и в параэзофагальных лимфатических узлах обнаруживаются реактивные изменения без метастазов. По линиям резекции роста опухоли нет. При иммуногистохимическом исследовании выявлена экспрессия опухолевыми клетками Melan A, HMB-45, Tyrosinase, S-100, очаговая позитивная реакция с CD117 в части клеток опухоли (рис. 4а—4д на цв. вклейке).

В опухоли не выявлено экспрессии PanCer (AE1, AE3), SMAa, Desmin, PD-L1. Также не установлено экспрессии белка Her2/Neu, а при определении амплификации гена увеличения копийности также не было (рис. 4е на цв. вклейке). При молекулярно-генетическом анализе (обратно-транскрипционная цепная полимеразная реакция на платформе Idylla) не установлено мутаций в генах *BRAF600E*, *KRAS*, *NRAS*, *C-KIT*.

Пациент осмотрен дерматологом, офтальмологом, при этом возможные меланомы других локализаций были исключены. Дополнительно проведены МРТ головного мозга, ПЭТ-КТ, опухолевых образований также не выявлено.

Диагноз при выписке: меланома кардиоэзофагеального перехода, pT4aN0M0, IIIA стадия; состояние после хирургического лечения (19.07.21); клиническая группа II.

Далее пациенту была продолжена адьювантная терапия ниволумабом, что является стандартом при лечении местнораспространенной опухоли. Отмечена положительная динамика: прибавка массы тела, увеличение активности. Пациент социально реабилитирован — выполнял работу по дому (живет один), восстановил обычный образ жизни.

Обсуждение

На развитие и патогенез первичной меланомы в желудочно-кишечном тракте к настоящему времени вступают два механизма. Во-первых, дифференцировка клеток APUD-системы в меланоциты, поскольку производные нервного гребня могут сохранять способность к дифференцировке и, следовательно, подвергаться злокачественной трансформации. Во-вторых, возможна эктопическая миграция предшественников меланоцитов при доброкачественном меланозе при новообразованиях желудочно-кишечного тракта [8]. Если говорить о локализации опухоли в желудке, то наиболее часто меланома обнаруживается в теле (до 54,2%), несколько реже — в кардиальном отделе (до 20,8%), антральном отделе (до 16,7%) и крайне редко опухоль выявляют в дне желудка (до 8,3%) [9]. Про-

гноз первичной меланомы желудка крайне неблагоприятен даже по сравнению с другими первичными меланомами желудочно-кишечного тракта, при этом медиана выживаемости составляет 5 мес, в то время как общая медиана выживаемости для всех первичных меланом желудочно-кишечного тракта — 17 мес. До 5 лет при меланоме желудка доживают не более 5% пациентов [10]. Прогностически неблагоприятными критериями при локализации меланомы в желудке являются отказ от хирургического лечения, возраст пациента старше 70 лет, метастазы в регионарных лимфатических узлах, а ввиду ограниченности случаев систематизировать молекулярные критерии прогноза в настоящее время сложно, однако ранней диагностике могут способствовать маркеры периферической крови, такие как LDH, белок S-100B, нейронспецифическая энолаза и 5-S-цистеинилдопа [11].

Роль адьювантной химиотерапии и лучевой терапии при этом заболевании не была полностью выяснена, хотя в большинстве случаев в литературе [12] предлагалась системная химиотерапия после операции. Кроме того, в настоящее время рассматриваются варианты радиолучевого типа лечения [13]. Получены относительно неплохие результаты неоадьювантной терапии: средняя выживаемость хирургической группы больных с лечением составила $17,7 \pm 12,4$ мес по сравнению с $22,6 \pm 23,2$ мес неадьювантной группы, но достоверной разницы выявлено не было. Таргетная терапия в настоящее время рассматривается как один из вариантов лечения, иммунотерапия и их сочетание также на стадии разработки. Сочетание химиотерапии с иммунотерапией доказало свою эффективность при меланоме кожи, но нуждается в дополнительных клинических испытаниях для расширения применения при меланоме слизистых оболочек [14].

Заключение

Меланома области перехода пищевода в желудок является редким клиническим наблюдением. Радикальная операция на современном этапе — необходимый этап лечебных мероприятий для получения максимально благоприятного исхода для пациента. Мультидисциплинарный подход онколога и патолога становится важным при определении гистогенеза образования, дифференциальной диагностике первичной локализации и метастатического генеза опухоли, а проведение молекулярно-генетического исследования становится важным этапом для определения будущей патогенетической терапии.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. Kosmas K, Vamvakaris I, Psychogiou E, Klapsinou E, Riga D. Primary gastric malignant melanoma. *Cureus*. 2020;12(11):11792-11793. <https://doi.org/10.7759/cureus.11792>
2. Macak J. Melanoma of the stomach: reality or fiction? *Pathologica*. 1998;90(4):388-390.
3. Chang AE, Karnell LH, Menck HR. The National Cancer Data Base report on cutaneous and noncutaneous melanoma. *Cancer*. 1998;83(8):1664-1678. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0142\(19981015\)83:8<1664::aid-cnrcr23>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0142(19981015)83:8<1664::aid-cnrcr23>3.0.co;2-g)
4. Yamamura K, Kondo K, Moritani S. Primary malignant melanoma of the stomach: report of a case. *Surg Today*. 2012;42(2):195-199. <https://doi.org/10.1007/s00595-011-0077-5>

5. Zheng Y, Cong C, Su C, Sun Y, Xing L. Epidemiology and survival outcomes of primary gastrointestinal melanoma: A SEER-based population study. *Int J Clin Oncol.* 2020;25(11):1951-1959. <https://doi.org/10.1007/s10147-020-01759-x>
6. Cheung MC, Perez EA, Molina MA, Jin X, Gutierrez JC, Franceschi D, Livingstone AS, Koniaris LG. Defining the role of surgery for primary gastrointestinal tract melanoma. *J Gastrointest Surg.* 2008;12(4):731-738. <https://doi.org/10.1007/s11605-007-0417-3>
7. Akiyama M, Matsuda Y., Arai T., Saeki H. PD-L1 expression in malignant melanomas of the skin and gastrointestinal tract. *Oncol Lett.* 2020;19(3):2481-2488. <https://doi.org/10.3892/ol.2020.11325>
8. Augustyn A, de Leon ED, Yopp AC. Primary gastric melanoma: case report of a rare malignancy. *Rare Tumors.* 2015;7:5683. <https://doi.org/10.4081/rt.2015.5683>
9. Callaghan GM, Kelleher FC, Ridgway PF, Crowther S, Alakkari A, Ryan BM. A case of primary gastric melanoma exhibiting a rare BRAF V600R mutation. *Eur J Case Rep Intern Med.* 2018;5:000749. https://doi.org/10.12890/2018_000749
10. Bishop KD, Olszewski AJ. Epidemiology and survival outcomes of ocular and mucosal melanomas: A population-based analysis. *Int J Cancer.* 2014;134(12):2961-2971. <https://doi.org/10.1002/ijc.28625>
11. Banfalvi T, Boldizsar M, Gergye M, Gilde K, Kremmer T, Otto S. Comparison of prognostic significance of serum 5-S-cysteinyl-dopa, LDH and S-100B protein in stage III-IV malignant melanoma. *Pathol Oncol Res.* 2002;8:183-187. <https://doi.org/10.1007/BF03032392>
12. Song W, Liu F, Wang S, Shi H, He W, He Y. Primary gastric malignant melanoma: challenge in preoperative diagnosis. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014;7(10):6826-6831.
13. Slater JM, Ling TC, Slater JD, Yang GY. Palliative radiation therapy for primary gastric melanoma. *J Gastrointest Oncol.* 2014;5(1):22-26. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2078-6891.2013.057>
14. Mellotte GS, O'Reilly DS, McDermott R, O'Connor A, Ryan B. The challenge of primary gastric melanoma: A systematic review. *Melanoma Manag.* 2020;7(4):MMT51. <https://doi.org/10.2217/mmt-2020-0009>

Поступила 23.02.2022

Received 23.02.2022

Принята в печать 23.03.2022

Accepted 23.03.2022

К статье *М.Д. Тер-Ованесова и соавт.* «Редкий случай местнораспространенной первичной меланомы желудка с переходом на пищевод»

To the article by *M.D. Ter-Ovanesov et al.* “A rare case of locally advanced primary gastric melanoma with esophageal extension”

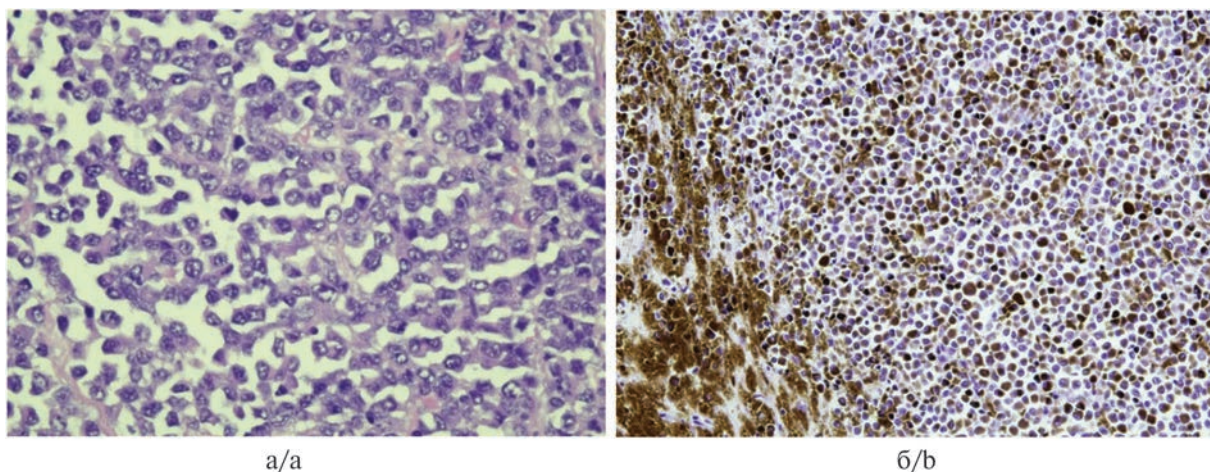


Рис. 1. Опухолевые клетки — преимущественно в беспигментной зоне (а) и в зоне с пигментом по периферии (б).
Окраска гематоксилином и эозином; а — $\times 400$, б — $\times 200$.

Fig. 1. Tumor cells are arranged predominantly in the non-pigmented area (a) and in the pigmented area around the periphery (b).
H&E staining; a — $\times 400$; b — $\times 200$.

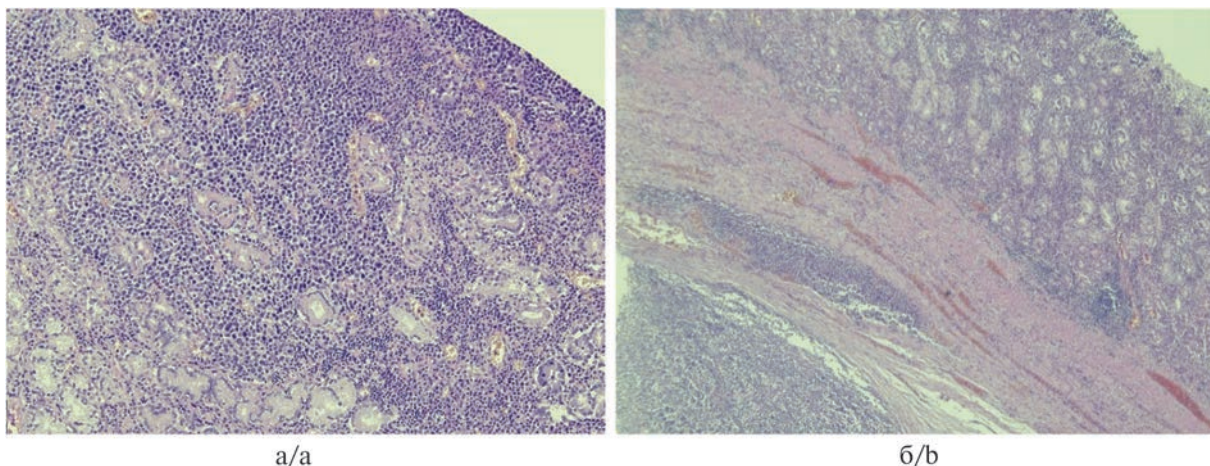


Рис. 2. Опухолевые клетки инвазируют слизистую (а) и мышечную (б) оболочку кардиального отдела желудка.
Окраска гематоксилином и эозином; а — $\times 200$, б — $\times 100$.

Fig. 2. Tumor cells invade the mucosa (a) and muscular layer (b) of the forestomach.
H&E staining; a — $\times 200$; b — $\times 100$.

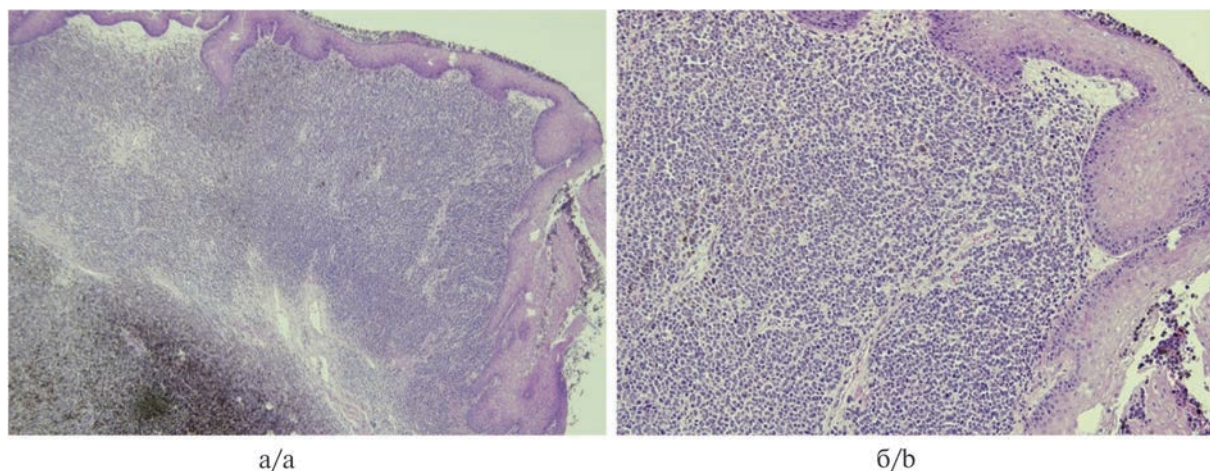


Рис. 3. Опухолевые клетки распространяются на пищевод (а, б), по периферии отложения пигмента.
Окраска гематоксилином и эозином; а — $\times 100$, б — $\times 200$.

Fig. 3. Tumor cells spread to the esophagus (a, b), around the periphery of pigment deposition.
H&E staining; a — $\times 100$; b — $\times 200$.



К статье М.Д. Тер-Ованесова и соавт. «Редкий случай местно-распространенной первичной меланомы желудка с переходом на пищевод» (Окончание)

To the article by M.D. Ter-Ovanesov et al. "A rare case of locally advanced primary gastric melanoma with esophageal extension"

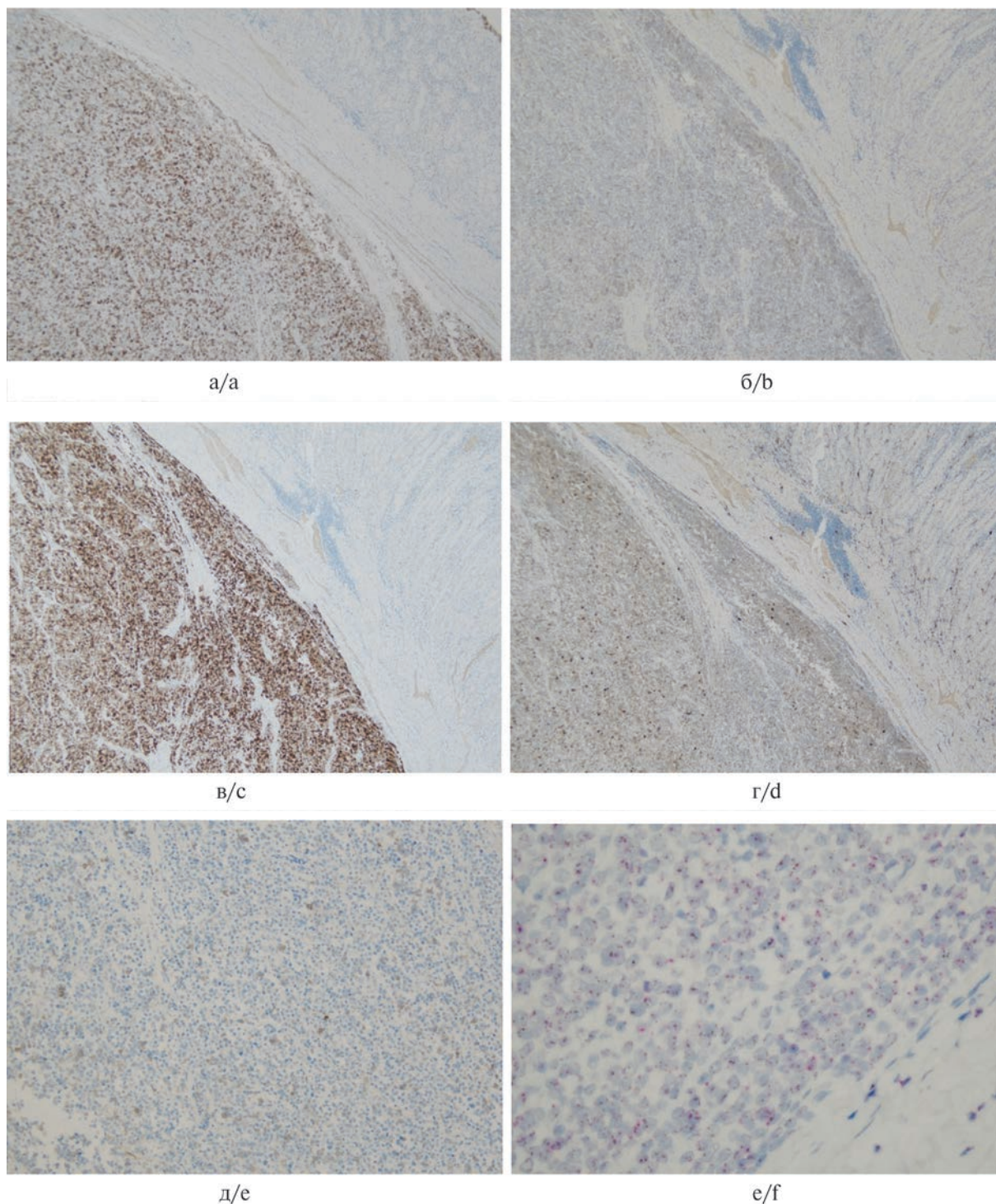


Рис. 4. Опухоль экспрессирует Melan A (а), Tyrosinase (б), S-100 (в), HMB-45 (г), CD117 (д); отсутствие амплификации гена *Her2/Neu* (е).

Иммуногистохимическая реакция, а–д – $\times 100$; хромогенная гибридизация *in situ* Dual-ISH, е – $\times 200$.

Fig. 4. The tumor expresses Melan A (a), Tyrosinase (b), S-100 (c), HMB-45 (d), CD117 (e); lack of *Her2/Neu* gene amplification (f).

Immunohistochemical test, a–e – $\times 100$; chromogenic *in situ* hybridization and Dual-ISH, f – $\times 200$.

Конституциональные особенности онкологических пациентов как предиктор эффективности иммунотерапии

© В.Н. ДМИТРИЕВ¹, В.К. ЛЯДОВ², М.А. ЛЯДОВА², А.В. ШАМАНОВ¹

¹ОГБУЗ «Белгородский онкологический диспансер», Белгород, Россия;

²ГБУЗ города Москвы «Городская клиническая онкологическая больница №1 Департамента здравоохранения города Москвы», Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

Проведен систематический анализ данных современной литературы, касающейся ожирения, саркопении и кахексии, их влияния на эффективность проводимой иммунотерапии, количество иммуноопосредованных нежелательных явлений, долгосрочные результаты и выживаемость онкологических пациентов. В обзор включены данные зарубежных и отечественных статей, найденных в PubMed по данной теме, опубликованных за последние 10 лет. Разработка моноклональных антител к рецепторам контрольных точек, которые получили широкое применение в терапии различных типов опухолей в последнее 10-летие, заставила переосмыслить роль биомаркеров для прогнозирования выживаемости и реакции на лечение. Изучение состава тела как прогностического маркера у пациентов, получающих иммунотерапевтические препараты и таргетную терапию, представляет собой область значительного научного интереса. Анализ проведенных исследований подтвердил важность выявления саркопении, ожирения и кахексии, так как у данных подгрупп пациентов существует повышенный риск токсичности ингибиторов иммунных контрольных точек, ограничивающий возможность иммунотерапии.

Ключевые слова: иммунотерапия, биомаркеры, ожирение, саркопения, кахексия, иммуноопосредованные нежелательные явления.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Дмитриев В.Н. — <https://orcid.org/0000-0002-5523-5718>

Лядов В.К. — <https://orcid.org/0000-0002-7281-3591>

Лядова М.А. — <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>

Шаманов А.В. — <https://orcid.org/0000-0001-8637-860X>

Автор, ответственный за переписку: Дмитриев В.Н. — e-mail: vadd@mail.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Дмитриев В.Н., Лядов В.К., Лядова М.А., Шаманов А.В. Конституциональные особенности онкологических пациентов как предиктор эффективности иммунотерапии. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена.* 2022;11(3):57–64.

<https://doi.org/10.17116/onkolog20221103157>

Cancer patients' constitutional features as a predictor of the efficiency of immunotherapy

© V.N. DMITRIEV¹, V.K. LYADOV², M.A. LYADOVA², A.V. SHAMANOV¹

¹Belgorod Oncology Dispensary, Belgorod, Russia;

²City Clinical Oncology Hospital No. 1, Moscow, Russia

ABSTRACT

The data available in the current literature on obesity, sarcopenia, and cachexia, their impact on the efficiency of immunotherapy, the number of immune-mediated adverse events, long-term outcomes, and cancer patient survival rates were systematically analyzed. The review includes data from foreign and Russian articles found in PubMed on this topic, which have been published over the past 10 years. The development of monoclonal antibodies against checkpoint receptors, which have been widely used in the treatment of various types of tumors in the last 10 years, has caused to rethink the role of biomarkers for predicting survival rates and treatment response. The study of body composition as a prognostic marker in patients receiving immunotherapy or targeted therapy is an area of significant scientific interest. The analysis of the conducted studies has confirmed the importance of identifying sarcopenia, obesity, and cachexia, since these subgroups of patients have an increased risk of the toxicity associated with immune checkpoint inhibitors, which limits the possibility of immunotherapy.

Keywords: immunotherapy, biomarkers, obesity, sarcopenia, cachexia, immune-mediated adverse events.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Dmitriev V.N. — <https://orcid.org/0000-0002-5523-5718>

Lyadov V.K. — <https://orcid.org/0000-0002-7281-3591>

Lyadova M.A. — <https://orcid.org/0000-0002-9558-5579>

Shamanov A.V. — <https://orcid.org/0000-0001-8637-860X>

Corresponding author: Dmitriev V.N. — e-mail: vadd@mail.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Dmitriev VN, Lyadov VK, Lyadova MA, Shamanov AV. Cancer patients' constitutional features as a predictor of the efficiency of immunotherapy. *P.A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena.* 2022;11(3):57–64. (In Russ.).

<https://doi.org/10.17116/onkolog20221103157>

Открытие иммунных контрольных точек произвело революцию в понимании биологии опухолей и механизмов сопротивления организма [1, 2]. Иммунные контрольные точки — это рецепторные белки, которые экспрессируются различными иммунными клетками и при связывании со своими лигандами ведут к подавлению эффекторной функции иммунных клеток [3, 4].

Первые контрольные точки, рецепторы к которым были обнаружены в микросреде опухоли, — это цитотоксически ассоциированный лимфоцитарный антиген 4 (CTLA-4) и белок запрограммированной клеточной смерти 1 (PD-1) [1, 2]. Их открытие привело к созданию моноклональных антител к рецепторам контрольных точек, которые получили широкое применение в терапии различных типов опухолей.

Однако не у всех пациентов наблюдается хороший ответ на эти препараты, лишь часть из них получают длительный, стойкий эффект от терапии. Это привело к попыткам обнаружить и разработать прогностические биомаркеры для определения возможности применения ингибиторов контрольных точек у каждого конкретного пациента. Многие из этих биомаркеров являются предикторами экспрессии лиганда к рецептору PD-L1, мутационной активности опухоли и лимфоцитарной инфильтрации в ложе опухоли [5, 6].

Однако широкое использование биомаркеров для прогнозирования выживаемости и реакции на лечение ограничено из-за отсутствия стандартизированных методов их определения и количественной оценки некоторых из биомаркеров. Таким образом, использование более простых доступных характеристик пациента, таких как пол или состав тела, кажется более эффективным методом оценки ответа организма пациента на введение ингибиторов иммунных контрольных точек (ИИКТ) [6, 7].

Состав тела представляет собой пропорциональное массовое распределение различных тканей по компартментам организма. В состав тела входит и жировая ткань, однако при этом зачастую важно определить безжировую массу тела.

Давно подтверждено прогностическое значение зависимости выживаемости от состава тела у онкологических больных с различными типами опухолей независимо от стадии заболевания или подхода к лечению [8, 9]. Впервые корреляция между составом тела и выживаемостью при применении ИИКТ была выявлена у пациентов с меланомой. L. E. Daly и соавт. [10] продемонстрировали, что потеря мышечной массы (саркопения) может быть связана с ухудшением общей выживаемости (ОВ) у пациентов, получавших ингибиторы CTLA-4.

Затем последовали другие исследования [11], которые подтвердили результаты работы L. E. Daly и соавт. среди пациентов с различными злокачественными новообразованиями. Позже эта концепция была принята исследователями для изучения состава тела как предиктивного, а не прогностического маркера для определения ответа на терапию ИИКТ.

В клинической практике имеется два разных подхода, которые используются для изучения связи между составом тела и выживаемостью. Первый из них рассматривает влияние объема жировой ткани и ожирения на выживаемость пациентов, прошедших лечение ИИКТ; в то время как в другом случае используется индекс массы скелетных мышц как предиктор саркопии.

Молекулярные механизмы взаимосвязи нарушений метаболизма жировой и мышечной ткани и функциональной активности иммунной системы

Иммунные клетки располагаются в тканях и осуществляют в том числе регуляцию обмена веществ. В настоящее время механизмы этой регуляции слабо изучены. Дисфункция жировой ткани сопровождается потерей ее гомеостатических функций, является признаком неинфекционных заболеваний. Она характерна для хронического воспаления и наблюдается при ожирении, нарушениях обмена веществ, таких как инсулинорезистентность и диабет [12]. Классически это идентифицируется по повышенной экспрессии цитокинов или хемокинов — увеличению уровня MCP-1, RANTES, IL-6, интерферона гамма или TNF α -инфильтрации ткани иммунными клетками, которые также являются характерной особенностью дисфункции жировой ткани [13]. Эти иммунные клетки включают макрофаги M1 и M2, эффекторные T-клетки и T-клетки памяти, продуцирующие IL-10 T-регуляторные клетки FoxP3⁺, естественные киллеры и NKT-клетки и гранулоциты [14]. Иммунный состав варьирует в зависимости от стадии и типа патологии. Иммунные клетки производят не только цитокины, но и металлопротеиназы, активные формы кислорода и хемокины, которые участвуют в ремоделировании тканей, передаче сигналов клеток и регуляции иммунитета. Наличие воспалительных клеток в жировой ткани влияет на соседние ткани и органы. В кровеносных сосудах периваскулярное воспаление жировой ткани приводит к ремоделированию сосудов, продукции супероксида, эндотелиальной дисфункции с потерей биодоступности оксида азота (NO), что способствует сосудистым заболеваниям и атеросклерозу [15]. Дисфункциональная жировая ткань также высвобождает адипокины (лептин, резистин и висфатин), которые вызывают метаболическую дисфункцию, изменяют системный гомеостаз, симпатический отток, обработку глюкозы и чувствительность к инсулину [16]. Жировая ткань также может служить важным резервуаром и возможным местом активации при аутоиммунных и воспалительных заболеваниях. Таким образом, реципрокная регуляция между инфильтрацией иммунных клеток и дисфункцией жировой ткани является многообещающей терапевтической целью в будущем.

Ожирение

Ожирение — фактор риска развития многих опухолей, кроме того, высокий индекс массы тела (ИМТ, кг/м²) связан с повышенным риском смертности от онкологических заболеваний [17]. Считается, что некоторые виды опухолей развиваются у тучных людей из-за хронического метавоспаления, связанного с ожирением, при котором повышенная секреция гормонов и цитокинов может потенцировать пролиферацию эпителиальных клеток и вести к развитию рака [18]. Связь между ожирением и развитием рака при определенных видах опухолей давно была подтверждена многочисленными эпидемиологическими исследованиями, включая работы Международного агентства по изучению рака (МАИР), где демонстрируется повышенная заболеваемость солидными и гематологическими злокачественными новообразованиями у пациентов с ожирением по сравне-

нию с людьми с нормальной массой тела [19]. Представленные материалы позволяют заключить, что выявляющиеся закономерности в немалой степени зависят от пола (так, при одинаковом избытке массы тела у мужчин риск развития рака ободочной кишки выше, чем у женщин) и тканевой специфичности процесса [20].

Однако в последнее время появились доказательства того, что более высокий ИМТ коррелирует с лучшей выживаемостью при некоторых видах злокачественных новообразований [21]. Это явление получило название «парадокс ожирения», поскольку высокий ИМТ одновременно связан, с одной стороны, с повышенным риском заболеваемости, с другой — лучшей выживаемостью пациентов с метастазирующими опухолями [22]. Это особенно актуально для больных, которые страдают ожирением и проходят иммунотерапевтическое лечение. Ретроспективный анализ выявил зависимость между значениями ИМТ и ответом на лечение ипилимумабом у пациентов с метастазирующей меланомой. Пациенты с показателями ИМТ выше нормы имели более высокие показатели ОВ по сравнению с лицами с нормальным ИМТ [23]. В этом исследовании ожирение (повышенный ИМТ) было описано как прогностический фактор лучших показателей ОВ и выживаемости без прогрессирования (ВБП) по сравнению с пациентами с нормальным ИМТ (ОШ 0,75 (0,56—1,00) для ВБП и 0,64 (0,47—0,86) для ОВ), однако такая корреляция наблюдалась только у мужчин.

В обзорном ретроспективном исследовании с оценкой клинических исходов на фоне иммунотерапии [24] пациенты были разделены на следующие подгруппы: пациенты с избыточной массой тела ($30 < \text{ИМТ} < 25$), пациенты с ожирением ($\text{ИМТ} > 30$) и пациенты с нормальной массой тела ($\text{ИМТ} < 25$). Пациенты с избыточной массой тела / ожирением имели более длительную ВБП и ОВ по сравнению с пациентами с нормальной или низкой массой тела (0,46 (0,39—0,54); $p < 0,0001$ для ВБП и 0,33 (0,28—0,41); $p < 0,0001$ для ОВ). Лучшая ОВ и ВБП в данном исследовании наблюдалась также и у женщин с избыточной массой тела / ожирением по сравнению с женщинами с нормальной массой тела.

Среди пациентов с метастазирующей меланомой, получавших монотерапию или комбинированную иммунотерапию, лучшая выживаемость наблюдалась у пациентов с избыточной массой тела или ожирением I степени, у пациентов с $\text{ИМТ} > 35$ «парадокс ожирения» не наблюдался (2019). Также интересно, что пациенты с ожирением I степени и с уровнем креатинина сыворотки ниже 0,9 мг/дл имели более низкую вероятность длительного ответа на иммунотерапию, а также более низкие показатели выживаемости. Таким образом, низкий уровень креатинина сыворотки крови можно рассматривать как маркер низкой массы скелетных мышц [25]. Это исследование подчеркнуло влияние саркопении на пациентов с ожирением и показало, что оценка мышечной массы может помочь идентифицировать такое состояние, как саркопеническое ожирение, которое может оказать негативное влияние на эффективность иммунотерапии.

Аналогичные результаты получены в исследовании пациентов с меланомой, получавших иммунотерапию анти-PD1-препаратами [26]. Анализ исходного индекса массы общей жировой ткани и индекса массы скелетных мышц, зависящего от площади поверхности и плотности мышц, показал, что пациенты с низкой массой костной ткани и высоким общим жировым индексом имеют тенденцию к более низкой ОВ и ВБП, тогда как сочетание

ожирения с высокой массой костной ткани является прогностическим фактором наиболее благоприятного исхода иммунотерапевтического лечения.

Помимо роли ожирения в развитии онкологических заболеваний в настоящее время говорят и о том, что оно является прогностическим фактором смертности у пациентов с онкологическими заболеваниями. Следует отметить, что ожирение может быть как положительным, так и отрицательным фактором, зависящим от типа рака. Например, систематические обзоры и метаанализы популяционных когортных исследований пациентов с ожирением и неметастазирующим раком простаты и/или груди на всех клинических стадиях выявили более высокую смертность при наличии ожирения по сравнению с пациентами с нормальной массой тела, причем смертность не зависела от метода лечения [27, 28]. Однако у пациентов, имеющих рак легких и избыточную массу, лучшие показатели выживаемости по сравнению с пациентами с нормальной массой. Относительный риск (ОР) составляет 0,78 (95% ДИ 0,75—0,82) при избыточной массе тела и 0,79 (95% ДИ 0,73—0,86) у пациентов с ожирением, однако эти данные справедливы только для курящих пациентов [29].

Благоприятное влияние ожирения на течение немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), который является наиболее распространенным типом рака легких, продемонстрировано у всех пациентов как с локальным, так и с метастазирующим раком, причем эти пациенты получали различное лечение, например хирургические вмешательства, лучевую терапию и химиотерапию [30, 31]. Например, R. Yang и соавт. [30] продемонстрировали, что ожирение связано с большей выживаемостью при раке легких ($n=14\,751$) на всех стадиях (локальный, с регионарными и отдаленными метастазами). Кроме того, большое ретроспективное исследование показало, что тенденция к лучшей выживаемости наблюдается у пациентов с НМРЛ и ожирением, получавших двойную комбинированную химиотерапию ($n=2585$) [32].

К сожалению, большинство публикаций, посвященных влиянию ожирения на показатели выживаемости, носит ретроспективный характер; сводные данные по актуальным исследованиям и их результатам представлены в **таблице**.

Саркопения

Другой клинически значимый вариант состава тела, проявляющийся фенотипически, — это саркопения, которая характеризуется потерей массы скелетных мышц и снижением их функциональной активности. В последнее время она считается важным компонентом раковой кахексии. Роль саркопении при онкологических заболеваниях также привлекает внимание исследователей [33, 34]. В клинической практике степень саркопении часто определяется по массе скелетных мышц с помощью компьютерной томографии (КТ), так как КТ — это обычное исследование при диагностике и лечении рака, которое имеет высокую точность и показывает специфичность распределения массы скелетных мышц [35, 36]. Данные последних исследований показали, что саркопения широко известна как прогностический фактор и предиктор развития некоторых злокачественных новообразований [28, 37]. Саркопения также связана с послеоперационной заболеваемостью, смертностью и отдаленным прогнозом заболевания у пациентов с различными онкологическими заболеваниями [38—41].

Исследования, посвященные влиянию ожирения на эффективность иммунотерапии

Studies of the effect of obesity on the efficiency of immunotherapy

Исследование	Вид исследования	Локализации злокачественного новообразования	Исследуемый препарат	Различие в группах с ожирением и без него
Cortellini и соавт. [24]	Ретроспективное	Немелкоклеточный рак легкого, меланома, почечно-клеточный рак	Anti-PD-1/PD-L1 (пембролизумаб, ниволумаб, атезолизумаб)	Объективный ответ, время до смены терапии (ОР 0,51; 95% ДИ 0,44—0,60), безрецидивная выживаемость (ОР 0,46; 95% ДИ 0,39—0,54) и общая выживаемость (ОР 0,33; 95% ДИ 0,28—0,41), значительное преимущество у пациентов с ожирением ($p < 0,0001$)
Donnelly и соавт. [25]	Рандомизированное	Метастатическая меланома	Anti-PD-1/anti-CTLA-4	У пациентов, получающих монотерапию, нет разницы в безрецидивной и общей выживаемости в случае разного ИМТ, в то же время отмечались лучшие показатели безрецидивной выживаемости у больных с комбинированной терапией и ожирением (ОР 0,17; 95% ДИ 0,04—0,65; $p = 0,02$)
Kichenadasse и соавт. [26]	» »	Немелкоклеточный рак легкого	Атезолизумаб (anti-PD-L1)	При ИМТ ≥ 30 увеличение общей выживаемости (ОР 0,36; 95% ДИ 0,21—0,62; $p < 0,001$)
McQuade и соавт. [23]	Ретроспективное	Метастатическая меланома	Anti-PD-1/PD-L1, ипилимумаб+дакарбазин	Anti-PD-1/PD-L1: увеличение безрецидивной (ОР 0,69; 95% ДИ 0,45—1,06) и общей выживаемости (ОР 0,69; 95% ДИ 0,42—1,12) для мужчин с ожирением (статистически недостоверное), но не для женщин
Naik и соавт. [24]	» »	Метастатическая или местно-распространенная меланома	Пембролизумаб и ниволумаб (anti-PD-1) или anti-PD-1+ипилимумаб (anti-CTLA-4)	У пациентов с избыточной массой тела отмечалось улучшение показателей общей выживаемости (ОР 0,26; 95% ДИ 0,1—0,71; $p = 0,038$)
Richtig и соавт. [11]	» »	Метастатическая меланома	Anti-CTLA4 (ипилимумаб)	В группе пациентов с ожирением отмечалось большее количество объективных ответов ($p = 0,024$) и более редкое развитие метастазов в головном мозге (8,6% против 32,5%; $p = 0,012$) в сравнении с пациентами с нормальным ИМТ, что характеризовалось лучшими показателями общей выживаемости в группе больных с ожирением (ОР 1,81; 95% ДИ 0,98—3,33; $p = 0,056$)

Тем не менее клиническое влияние предиммунотерапевтической саркопении на клиническую эффективность и иммунные побочные эффекты терапии ИИКТ неясны.

Саркопения — предиктор более короткой ВБП после терапии ингибиторами PD-1/PD-L1 у пациентов с такими опухолями, как НМРЛ, меланома или почечная клеточная карцинома [42, 43]. Считается, что клетки скелетных мышц могут модулировать реакции иммунной системы путем синтеза миокинов, таких как интерлейкин (IL)-15 и IL-6, и их взаимодействия с иммунными клетками [44, 45]. Предполагается, что саркопения с нарушением миокинового сигнального пути способствует нарушению регуляции иммунной системы и создает провоспалительное микроокружение [44]. Более того, хроническое воспаление при раке не только влияет на развитие саркопении, но также вызывает подавление иммунитета за счет истощения запаса Т-лимфоцитов и последующего развития сопротивления иммунотерапии [46, 47]. Например, повышенный уровень в сыворотке IL-6 после ингибирования PD-1 связан с плохим ответом на лечение у пациентов с меланомой [48, 49]. Кроме того, выявляется затрудненная миграция Т-лимфоцитов в опухоль в связи с трансфор-

мацией фактора роста- β , иммунодепрессивного цитокина, способствующего развитию саркопении, что связано с плохим ответом на блокаду PD-L1 ИИКТ при уротелиальном раке [50, 51].

Недавнее проспективное исследование, проведенное на выборке пациентов с НМРЛ с отдаленными метастазами, которые получали терапию ингибиторами PD-1, показало, что саркопения, выявленная при оценке поперечного сечения площади поясничной мышцы на КТ и сравнении полученных данных с оптимальным индексом массы поясничной мышцы, в значительной степени коррелировала с худшей ВБП (медиана 2,1 мес против 6,8 мес; $p = 0,004$) и более низким общим показателем комплаентности (ОПК) к терапии ИИКТ (9,1% против 40%; $p = 0,025$) [52]. Сходные данные получены и по результатам ретроспективного анализа группы пациентов с метастазирующим НМРЛ, которые получали монотерапию ниволумабом. Медиана ВБП и ОПК были выше у пациентов с нормальной мышечной массой по сравнению с пациентами, у которых наблюдалась раковая кахексия [53]. Среди 90 пациентов, включенных в I фазу клинических испытаний иммунотерапевтических препаратов, у тех, кто имел повышенное

соотношение нейтрофилов и лимфоцитов и саркопению, наблюдалась более низкая выживаемость (1,6 мес; 95% ДИ 1,2—1,8 мес) по сравнению с пациентами с повышенным соотношением нейтрофилов и лимфоцитов без саркопении (2,8 мес; 95% ДИ 1,6—4,1 мес) или только с пониженным соотношением нейтрофилов и лимфоцитов (4 мес; 95% ДИ 2,5—5,4 мес) [54].

В метаанализе, проведенном J. Wang и соавт., показано, что саркопения до начала иммунотерапии достоверно связана с худшими показателями ОВ (ОР 1,61; 95% ДИ 1,24—2,10) и ВБП (ОШ 1,98; 95% ДИ 1,32—2,97) [56]. Развитие или обострение саркопении во время иммунотерапии также является предиктором ухудшения ОВ и ВБП. И преимунотерапевтическая саркопения (ОР 0,70; 95% ДИ 0,56—0,86), и развитие или ухудшение саркопении во время иммунотерапии (ОШ 0,62; 95% ДИ 0,40—0,96) способствовали более низкому уровню контроля заболевания. Наличие саркопении приводило к ухудшению ответа на иммунотерапию (ОШ 0,54; 95% ДИ 0,19—1,53). Однако наличие саркопении не вело к увеличению количества иммуноопосредованных нежелательных явлений (ИюНЯ) (ОШ 0,99; 95% ДИ 0,21—4,67). Авторы пришли к заключению, что саркопения связана с худшим ответом на лечение и более короткой долгосрочной эффективностью при НМРЛ у пациентов, получавших иммунотерапию ИИКТ, и не увеличивает количество ИюНЯ.

Однако в других исследованиях показано, что саркопения может влиять на токсичность иммунотерапевтических препаратов, поскольку это состояние связано с более высокой частотой проявления ИюНЯ. В исследовании SCAN токсичность ИИКТ, в связи с которой требовалось немедленное прекращение лечения, наблюдалась в большей степени у пациентов с саркопенией, чем у лиц с нормальной мышечной массой (12,5% против 1,5%; $p=0,05$) [55]. Подобные результаты получены также в исследовании, проведенном в когорте пациентов с метастазирующей меланомой, у которых при наличии саркопении наблюдалось большое количество иммунных побочных эффектов при терапии ипилimumабом [10]. Кроме того, снижение мышечной массы в значительной степени связано с повышением риска развития тяжелых ИюНЯ (ОШ 3,57; 95% ДИ 1,09—11,77; $p=0,036$; 54% против 23%; $p=0,017$) и необходимостью отмены иммунотерапии (37,5% против 10,4%; $p=0,011$).

Можно рассмотреть несколько гипотез, чтобы объяснить повышенную токсичность ряда препаратов у пациентов с саркопенией. Изменение состава тела может влиять на фармакокинетические параметры противоопухолевых препаратов на любом уровне: абсорбция, распределение, метаболизм или клиренс [56]. Эти изменения могут привести к повышенному риску токсичности, особенно у препаратов с узким терапевтическим индексом. Фармакокинетические/фармакодинамические исследования свидетельствуют в пользу большого терапевтического индекса ниволумаба. Однако провоспалительные цитокины, такие как IL-1a, IL-2 и интерферон- α 2, в значительной степени ведут к повышению иммуноассоциированной токсичности препаратов до и во время лечения [59]. Цитокины, такие как IL-1, также играют ключевую роль в развитии атрофии скелетных мышц и саркопении [57]. Системное воспаление может лежать в основе как острой иммуноассоциированной токсичности, так и саркопении. Связь между саркопенией и острой иммуноассоциированной токсичностью может быть основана на убиквитиновой протеосомальной

системе. Убиквитиновая протеосомальная система может способствовать развитию саркопении, [57], а также вносит свой вклад в развитие аутоиммунных заболеваний; некоторые ингибиторы протеосом (например, бортезомиб) продемонстрировали эффективность при лечении аутоиммунных заболеваний [58, 59]. Таким образом, убиквитиновая протеосомальная система может принимать участие в развитии как саркопении, так и аутоиммунных патологий. Наконец, саркопения часто рассматривается как признак раковой кахексии, включающей одновременно низкий нутритивный статус и воспаление, таким образом можно объяснить более низкую толерантность к иммунотерапии у пациентов с саркопенией [60].

Кахексия

Кахексия — это сопутствующая патология, возникающая при многих хронических заболеваниях и характеризующаяся прогрессирующей потерей массы тела, атрофией скелетных мышц и невозможностью обеспечить нормальную нутритивную поддержку [61]. Неблагоприятные последствия кахексии включают потерю функциональной независимости, негативные результаты лечения и снижение качества жизни [61]. Раковая кахексия — это сложное заболевание, которое является наиболее частой сопутствующей патологией, связанной с онкологическими заболеваниями; встречается примерно у 50—80% больных [62]. В связи с этим кахектическое состояние было исследовано как предиктор снижения чувствительности к противоопухолевой терапии и увеличения смертности [62, 63]. Изучение механизмов кахексии связано с рядом трудностей, а именно: с большим количеством нарушений системной гомеостатической регуляции, гетерогенностью различных видов рака и общим состоянием здоровья пациента. Кроме того, снижение массы скелетных мышц возникает при ряде системных нарушений, связанных с онкологическими заболеваниями, например при инсулинорезистентности, хроническом воспалении, анорексии и гипогонадизме [62].

Диагностика раковой кахексии основывается на скорости снижения массы тела, а также на низких значениях ИМТ [64]. Эффекты от иммунотерапии могут отличаться в зависимости от ИМТ пациента, доказательства этому были обнаружены при обследовании пациентов с несолитарными опухолями, получавших комбинацию ритуксимаба с химиотерапией. В ряде исследований показана корреляция между низким ИМТ или низким индексом массы скелетных мышц и плохим ответом на иммунохимиотерапию [65, 66]. Недавно был проведен ретроспективный анализ группы из 703 пациентов с метастазирующим НМРЛ, получающих терапию ИИКТ, результаты исследования продемонстрировали, что пациенты с низким ИМТ (менее 18,5) имели меньшую медиану ОВ, чем лица с нормальным или избыточным ИМТ [67]. Кроме того, имеется предположение, что долговременное наблюдение за изменениями ИМТ может играть прогностическую роль у пациентов, получающих терапию ИИКТ [68].

Одной из возможных причин неэффективности иммунотерапии при кахектическом синдроме является иммунодепрессивный эффект провоспалительных цитокинов микроокружения опухоли. В связи с этим имеется большое количество клинических параметров, позволяющих прогнозировать системный провоспалительный статус пациента и эффективность иммунотерапии.

В частности, высокие уровни С-реактивного белка и IL-6 связаны с низкой комплаентностью и меньшей выживаемостью пациентов, получавших монотерапию ИИКТ или комбинацию иммунотерапевтических препаратов [69]. Кроме того, недавний масштабный метаанализ показал, что высокое лимфоцитарно-нейтрофильное соотношение является фактором неблагоприятного прогноза ОВ и ВБП при терапии любыми иммунотерапевтическими препаратами (ипилимуаб, ниволумаб и комбинация пембролизумаба и ниволумаба) (ОВ: ОШ 1,92; 95% ДИ 1,29–2,87; $p < 0,001$; ВБП: ОШ 1,66; 95% ДИ 1,38–2,01; $p < 0,001$) [70].

Заключение

Подводя итог, следует сказать, что изучение состава тела как прогностического маркера у онкологических

пациентов, получающих иммунотерапевтические препараты и таргетную терапию, представляет область значительного научного интереса. Анализ проведенных исследований подтвердил важность выявления саркопении, ожирения и кахексии, так как у данных подгрупп пациентов присутствует повышенный риск токсичности ингибиторов иммунных контрольных точек, ограничивающий возможность иммунотерапии. Будущие исследования должны быть сосредоточены на включении различных подгрупп пациентов в большие проспективные исследования, чтобы лучше проанализировать связь между составом тела пациента и эффективностью применения у него иммунотерапии.

Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

The authors declare no conflicts of interest.

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

- Rowshanravan B, Halliday N, Sansom DM. CTLA-4: A moving target in immunotherapy. *Blood*. 2018;131(1):58-67. <https://doi.org/10.1182/blood-2017-06-741033>
- Wu X, Gu Z, Chen Y, et al. Application of PD-1 blockade in cancer immunotherapy. *Comput Struct Biotechnol J*. 2019;17:661-674. <https://doi.org/10.1016/j.csbj.2019.03.006>
- Bagchi S, Yuan R, Engleman EG. Immune checkpoint inhibitors for the treatment of cancer: clinical impact and mechanisms of response and resistance. *Annu Rev Pathol*. 2021;16:223-249. <https://doi.org/10.1146/annurev-pathol-042020-042741>
- García-Fernández C, Saz A, Fornaguera C, Borrós S. Cancer immunotherapies revisited: state of the art of conventional treatments and next-generation nanomedicines. *Cancer Gene Ther*. 2021 Apr 09. Accessed June 18, 2021. <https://www.nature.com/articles/s41417-021-00333-5> <https://doi.org/10.1038/s41417-021-00333-5>
- Arora S, Velichinskii R, Lesh RW, et al. Existing and emerging biomarkers for immune checkpoint immunotherapy in solid tumors. *Adv Ther*. 2019;36(10):2638-2678. <https://doi.org/10.1007/s12325-019-01051-z>
- Willis C, Fiander M, Tran D, et al. Tumor mutational burden in lung cancer: A systematic literature review. *Oncotarget*. 2019;10(61):6604-6622. <https://doi.org/10.18632/oncotarget.27287>
- Conforti F, Pala L, Bagnardi V, et al. Cancer immunotherapy efficacy and patients' sex: A systematic review and metaanalysis. *Lancet Oncol*. 2018; 19(6):737-746. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30261-4](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30261-4)
- Antoun S, Lanoy E, Iacovelli R, et al. Skeletal muscle density predicts prognosis in patients with metastatic renal cell carcinoma treated with targeted therapies. *Cancer*. 2013;119(18):3377-3384. <https://doi.org/10.1002/cncr.28218>
- Sabel MS, Lee J, Cai S, et al. Sarcopenia as a prognostic factor among patients with stage III melanoma. *Ann Surg Oncol*. 2011;18(13):3579-3585. <https://doi.org/10.1245/s10434-011-1976-9>
- Daly LE, Power DG, O'Reilly Á, et al. The impact of body composition parameters on ipilimumab toxicity and survival in patients with metastatic melanoma. *Br J Cancer*. 2017;116(3):310-317. <https://doi.org/10.1038/bjc.2016.431>
- Richtig G, Hoeller C, Wolf M, et al. Body mass index may predict the response to ipilimumab in metastatic melanoma: An observational multi-centre study. *PLoS One*. 2018;13(10):0204729. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0204729>
- Stevens GA, Singh GM, Lu Y, et al. National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Popul Health Metr*. 2012;10(1):22. <https://doi.org/10.1186/1478-7954-10-22>
- Harford KA, Reynolds CM, McGillicuddy FC, Roche HM. Fats, inflammation and insulin resistance: insights to the role of macrophage and T-cell accumulation in adipose tissue. *Proc Nutr Soc*. 2011;70(4):408-417. <https://doi.org/10.1017/S0029665111000565>
- Feuerer M, Herrero L, Cipolletta D, et al. Lean, but not obese, fat is enriched for a unique population of regulatory T cells that affect metabolic parameters. *Nat Med*. 2009;15(8):930-939. <https://doi.org/10.1038/nm.2002>
- Sun K, Tordjman J, Clément K, Scherer PE. Fibrosis and adipose tissue dysfunction. *Cell Metab*. 2013;18(4):470-477. <https://doi.org/10.1016/j.cmet.2013.06.016>
- Guzik TJ, Skiba DS, RM Touyz, Harrison DG. The role of infiltrating immune cells in dysfunctional adipose tissue. *Cardiovasc Res*. 2017;113(9):1009-1023. <https://doi.org/10.1093/cvr/cvx108>
- Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, et al. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med*. 2003;348(17):1625-1638. <https://doi.org/10.1056/nejmoa021423>
- Himber C, Delphan M, Scherer D, et al. Signals from the adipose microenvironment and the obesity-cancer link: A systematic review. *Cancer Prev Res (Phila)*. 2017;10(9):494-506. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.capr-16-0322>
- Lauby-Secretan B, Scoccianti C, Loomis D, et al. Body fatness and cancer-viewpoint of the IARC Working Group. *N Engl J Med*. 2016;375(8):794-798. <https://doi.org/10.1056/nejmsr1606602>
- Берштейн Л.М. Гетерогенность ожирения и рак: потенциальная роль бурой жировой ткани. *Вопросы онкологии*. 2012;58(4):464-472. Bershtein LM. Geterogennost' ozhireniya i rak: potentsial'naya rol' buroy zhirovoj tkani. *Voprosy onkologii*. 2012;58(4):464-472. (In Russ.).
- Greenlee H, Unger JM, LeBlanc M, et al. Association between body mass index and cancer survival in a pooled analysis of 22 clinical trials. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2017;26(1):21-29. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.epi-15-1336>
- Lennon H, Sperrin M, Badrick E, Renehan AG. The obesity paradox in cancer: A review. *Curr Oncol Rep*. 2016;18(9):56. <https://doi.org/10.1007/s11912-016-0539-4>

23. McQuade JL, Daniel CR, Hess KR, et al. Association of body-mass index and outcomes in patients with metastatic melanoma treated with targeted therapy, immunotherapy, or chemotherapy: A retrospective, multicohort analysis. *Lancet Oncol.* 2018;19(3):310-322. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(18\)30078-0](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(18)30078-0)
24. Cortellini A, Bersanelli M, Buti S, et al. A multicenter study of body mass index in cancer patients treated with anti-PD-1/PD-L1 immune checkpoint inhibitors: when overweight becomes favorable. *J Immunother Cancer.* 2019;7(1):57. <https://doi.org/10.1186/s40425-019-0527-y>
25. Kim S, Jung H-W, Kim C-H, et al. A new equation to estimate muscle mass from creatinine and cystatin C. *PLoS One.* 2016;11(2):e0148495. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0148495>
26. Young A, Quach HT, Davis EJ, et al. Impact of body composition on outcomes from antiprogrammed death-1 (PD-1) treatment. *J Clin Oncol.* 2019;37(15 suppl):9516. https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.9516
27. Cao Y, Ma J. Body mass index, prostate cancer-specific mortality, and biochemical recurrence: A systematic review and meta-analysis. *Cancer Prev Res (Phila).* 2011;4(4):486-501. <https://doi.org/10.1158/1940-6207.capr-10-0229>
28. Chan DS, Vieira AR, Aune D, et al. Body mass index and survival in women with breast cancer — systematic literature review and meta-analysis of 82 follow-up studies. *Ann Oncol.* 2014;25(10):1901-1914. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdu042>
29. Calle EE, Rodriguez C, Walker-Thurmond K, Thun MJ. Overweight, obesity, and mortality from cancer in a prospectively studied cohort of U.S. adults. *N Engl J Med.* 2003;348(17):1625-1638. <https://doi.org/10.1056/nejmoa021423>
30. Yang R, Cheung MC, Pedroso FE, et al. Obesity and weight loss at presentation of lung cancer are associated with opposite effects on survival. *J Surg Res.* 2011;170(1):75-83. <https://doi.org/10.1016/j.jss.2011.04.061>
31. Ferguson MK, Im HK, Watson S, et al. Association of body mass index and outcomes after major lung resection. *Eur J Cardiothorac Surg.* 2014;45(4):94-99. <https://doi.org/10.1093/ejcts/ezu008>
32. Dahlberg SE, Schiller JH, Bonomi PB, et al. Body mass index and its association with clinical outcomes for advanced non — small-cell lung cancer patients enrolled on Eastern Cooperative Oncology Group clinical trials. *J Thorac Oncol.* 2013;8(9):1121-1127. <https://doi.org/10.1097/jto.0b013e31829cf942>
33. Fearon K, Strasser F, Anker SD, et al. Definition and classification of cancer cachexia: An international consensus. *Lancet Oncol.* 2011;12(5):489-495. [https://doi.org/10.1016/s1470-2045\(10\)70218-7](https://doi.org/10.1016/s1470-2045(10)70218-7)
34. Лядов В.К., Буланова Е.А., Сeryakov А.П. Саркопения как ведущий компонент синдрома раковой кахексии. *Российский журнал гастроэнтерологии, гепатологии, колопроктологии.* 2012;22(1):4-8. Lyadov VK, Bulanova EA, Seryakov AP. Sarkopeniya kak vedushchij komponent sindroma rakovoj kakheksii. *Rossiiskij zhurnal gastroenterologii, gepatologii, koloproktologii.* 2012;22(1):4-8. (In Russ.).
35. Bozzetti F. Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy. *Ann Oncol.* 2017;28(9):2107-2118. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx271>
36. Cruz-Jentoft AJ, Bahat G, Bauer J, et al. Sarcopenia: revised European consensus on definition and diagnosis. *Age Ageing.* 2019;48(1):16-31. <https://doi.org/10.1093/ageing/afy169>
37. Kamarajah SK, Bundred J, Tan BHL. Body composition assessment and sarcopenia in patients with gastric cancer: A systematic review and meta-analysis. *Gastric Cancer.* 2019;22(1):10-22. <https://doi.org/10.1007/s10120-018-0882-2>
38. Deng HY, Hou L, Zha P, Huang KL, Peng L. Sarcopenia is an independent unfavorable prognostic factor of non-small cell lung cancer after surgical resection: A comprehensive systematic review and meta-analysis. *Eur J Surg Oncol.* 2019;45(5):728-735. <https://doi.org/10.1016/j.ejso.2018.09.026>
39. Liang H, Peng H, Chen L. Prognostic value of sarcopenia and systemic inflammation markers in patients undergoing definitive radiotherapy for esophageal cancer. *Cancer Manag Res.* 2021;13:181-192. <https://doi.org/10.2147/cmar.s288522>
40. Liu YW, Lu CC, Chang CD, et al. Prognostic value of sarcopenia in patients with colorectal liver metastases undergoing hepatic resection. *Sci Rep.* 2020;10(1):6459. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-63644-x>
41. Кармазановский Г.Г., Тюнибабян А.И., Хацаюк Е.А. Место саркопении в современной медицине. Обзор литературы. *Высокотехнологическая медицина.* 2018;5(1):4-13. Karmazanovsky GG, Tyunibabyan AI, Khatsayuk EA. Mesto sarkopenii v sovremennoj meditsine. *Obzor literatury. Vysokotekhnologicheskaya meditsina.* 2018;5(1):4-13. (In Russ.).
42. Cortellini A, Bozzetti F, Palumbo P, et al. Weighing the role of skeletal muscle mass and muscle density in cancer patients receiving PD-1/PD-L1 checkpoint inhibitors: A multicenter real-life study. *Sci Rep.* 2020;10(1):1456. <https://doi.org/10.1038/s41598-020-58498-2>
43. Shiroyama T, Nagatomo I, Koyama S, et al. Impact of sarcopenia in patients with advanced non-small cell lung cancer treated with PD-1 inhibitors: a preliminary retrospective study. *Sci Rep.* 2019;9(1):2447. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39120-6>
44. Nelke C, Dziewas R, Minnerup J, et al. Skeletal muscle as potential central link between sarcopenia and immune senescence. *EBioMedicine.* 2019;49:381-388. <https://doi.org/10.1016/j.ebiom.2019.10.034>
45. Pillon NJ, Bilan PJ, Fink LN, Klip A. Cross-talk between skeletal muscle and immune cells: muscle-derived mediators and metabolic implications. *Am J Physiol Endocrinol Metab.* 2013;304(5):453-465. <https://doi.org/10.1152/ajpendo.00553.2012>
46. Bano G, Trevisan C, Carraro S, et al. Inflammation and sarcopenia: A systematic review and meta-analysis. *Maturitas.* 2017;96:10-15. <https://doi.org/10.1016/j.maturitas.2016.11.006>
47. Bilen MA, Martini DJ, Liu Y, et al. Combined effect of sarcopenia and systemic inflammation on survival in patients with advanced stage cancer treated with immunotherapy. *Oncologist.* 2019;5(3):e528-535. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2019-0751>
48. Londhe P, Guttridge DC. Inflammation induced loss of skeletal muscle. *Bone.* 2015;80:131-142. <https://doi.org/10.1016/j.bone.2015.03.015>
49. Tsukamoto H, Fujieda K, Miyashita A, et al. Combined blockade of IL6 and PD-1/PD-L1 signaling abrogates mutual regulation of their immunosuppressive effects in the tumor microenvironment. *Cancer Res.* 2018;78(17):5011-5022. <https://doi.org/10.1158/0008-5472.can-18-0118>
50. Lima J, Simoes E, de Castro G, et al. Tumour-derived transforming growth factor-beta signalling contributes to fibrosis in patients with cancer cachexia. *J Cachexia Sarcopenia Muscle.* 2019;10(5):1045-1059. <https://doi.org/10.1002/jcsm.12441>
51. Mariathan S, Turley SJ, Nickles D, et al. TGFβ attenuates tumour response to PD-L1 blockade by contributing to exclusion of T cells. *Nature.* 2018;554(7693):544-548. <https://doi.org/10.1038/nature25501>
52. Shiroyama T, Nagatomo I, Koyama S, et al. Impact of sarcopenia in patients with advanced nonsmall cell lung cancer treated with PD-1 inhibitors: A preliminary retrospective study. *Sci Rep.* 2019;9(1):2447. <https://doi.org/10.1038/s41598-019-39120-6>

53. Cortellini A, Verna L, Porzio G, et al. Predictive value of skeletal muscle mass for immunotherapy with nivolumab in nonsmall cell lung cancer patients: A 'hypothesis-generator' preliminary report. *Thorac Cancer*. 2019;10(2):347-351. <https://doi.org/10.1111/1759-7714.12965>
54. Bilen MA, Martini DJ, Shabto JM, et al. Sarcopenia and inflammation predicts survival in advanced stage cancer patients (pts) treated with immunotherapy (IO). *Ann Oncol*. 2018;29(Suppl 8):viii42. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdy269.131>
55. Revel M-P, Raynard B, Pigneur F, et al. Sarcopenia and toxicity of the anti-PD1 inhibitors in real-life lung cancer patients: results from the French Nationwide SCAN study. *J Clin Oncol*. 2018;36(15 Suppl):21066. https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.e21066
56. Trobec K, Kerec Kos M, von Haehling S, et al. Pharmacokinetics of drugs in cachectic patients: A systematic review. *PLoS One*. 2013;8(11):e79603. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0079603>
57. Bozzetti F. Forcing the vicious circle: sarcopenia increases toxicity, decreases response to chemotherapy and worsens with chemotherapy. *Ann Oncol*. 2017;28(9):2107-2118. <https://doi.org/10.1093/annonc/mdx271>
58. Bulatov E, Valiullina A, Sayarova R, Rizvanov A. Promising new therapeutic targets for regulation of inflammation and immunity: RING-type E3 ubiquitin ligases. *Immunol Lett*. 2018;202:44-51. <https://doi.org/10.1016/j.imlet.2018.08.001>
59. Verbrugge SE, Scheper RJ, Lems WF, et al. Proteasome inhibitors as experimental therapeutics of autoimmune diseases. *Arthritis Res Ther*. 2015;17(1):17. <https://doi.org/10.1186/s13075-015-0529-1>
60. Ethun CG, Bilen MA, Jani AB, et al. Frailty and cancer: implications for oncology surgery, medical oncology, and radiation oncology. *CA Cancer J Clin*. 2017;67(5):362-377. <https://doi.org/10.3322/caac.21406>
61. VanderVeen BN, Murphy EA, Carson JA. The Impact of Immune Cells on the Skeletal Muscle Microenvironment During Cancer Cachexia. *Front Physiol*. 2020;11:1037. <https://doi.org/10.3389/fphys.2020.01037>
62. Baracos VE. Bridging the gap: are animal models consistent with clinical cancer cachexia? *Nat Rev Clin Oncol*. 2018;15(4):197-198. <https://doi.org/10.1038/nrclinonc.2018.14>
63. Sealy MJ, Dechaphunkul T, van der Schans CP, et al. Low muscle mass is associated with early termination of chemotherapy related to toxicity in patients with head and neck cancer. *Clin Nutr*. 2015;39(2):501-509. <https://doi.org/10.1016/j.clnu.2019.02.029>
64. Martin L, Senesse P, Gioulbasanis I, et al. Diagnostic criteria for the classification of cancer-associated weight loss. *J Clin Oncol*. 2015;33(1):90-99. <https://doi.org/10.1200/jco.2014.56.1894>
65. Chu MP, Liefers J, Ghosh S, et al. Skeletal muscle radio-density is an independent predictor of response and outcomes in follicular lymphoma treated with chemoimmunotherapy. *PLoS One*. 2015;10(6):e0127589. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0127589>
66. Hwang HS, Yoon DH, Suh C, et al. Body mass index as a prognostic factor in Asian patients treated with chemoimmunotherapy for diffuse large B cell lymphoma, not otherwise specified. *Ann Hematol*. 2015;94(10):1655-1665. <https://doi.org/10.1007/s00277-015-2438-4>
67. Zhi J, Khozin S, Kuk D, et al. Association of baseline body mass index (BMI) with overall survival (OS) in patients (pts) with metastatic nonsmall cell lung cancer (mNSCLC) treated with nivolumab (N) and pembrolizumab (P). *J Clin Oncol*. 2018;36(15 Suppl):6553. https://doi.org/10.1200/jco.2018.36.15_suppl.6553
68. Labomascus S, Fughhi I, Bonomi P, et al. P2.01-61 body mass index over time is associated with overall survival in advanced NSCLC patients treated with immunotherapy. *J Thorac Oncol*. 2018;13(10):688. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2018.08.1115>
69. Weber JS, Tang H, Hippeli L, et al. Serum IL-6 and CRP as prognostic factors in melanoma patients receiving single agent and combination checkpoint inhibition. *J Clin Oncol*. 2019;37(15 Suppl):100. https://doi.org/10.1200/jco.2019.37.15_suppl.100
70. Sacdalan DB, Lucero JA, Sacdalan D. Prognostic utility of baseline neutrophil-to-lymphocyte ratio in patients receiving immune checkpoint inhibitors: A review and meta-analysis. *Onco Targets Ther*. 2018;11:955-965. <https://doi.org/10.2147/ott.s153290>

Поступила 01.11.2021

Received 01.11.2021

Принята в печать 09.11.2021

Accepted 09.11.2021

Международная классификация TNM и диагноз «рак легкого»

© К.И. КОЛБАНОВ, А.Б. РЯБОВ, О.В. ПИКИН, В.А. ГЛУШКО

Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена — филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, Москва, Россия

РЕЗЮМЕ

В статье обобщены существующие современные классификации, используемые в клинической онкологии при диагностике рака легкого и на этапе лечения больных с данной патологией. Охарактеризованы основные принципы использования клиничко-анатомической, морфологической классификации. Подробно разобраны аспекты Международной классификации по системе TNM и стадирование рака легкого. Обсуждены особенности применения клинической, посттерапевтической, патолого-анатомической классификации с учетом критериев T, N и M, а также градации остаточной опухоли после хирургического и консервативного лечения. Представлены варианты формулировки онкологического диагноза у больных раком легкого с учетом основных классификаций, проведенного лечения, этапов диагностики и наблюдения.

Ключевые слова: рак легкого, классификации, Международная классификация злокачественных опухолей TNM, построение диагноза.

ИНФОРМАЦИЯ ОБ АВТОРАХ:

Колбанов К.И. — <https://orcid.org/0000-0002-9672-5641>

Рябов А.Б. — <https://orcid.org/0000-0002-1037-2364>

Пикин О.В. — <https://orcid.org/0000-0001-6871-6804>

Глушко В.А. — <https://orcid.org/0000-0002-0632-0991>

Автор, ответственный за переписку: Колбанов К.И. — e-mail kolbanovf@yandex.ru

КАК ЦИТИРОВАТЬ:

Колбанов К.И., Рябов А.Б., Пикин О.В., Глушко В.А. Международная классификация TNM и диагноз «рак легкого». *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2022;11(3):65–74. <https://doi.org/10.17116/onkolog20221103165>

International TNM classification and the diagnosis of lung cancer

© K.I. KOLBANOV, A.B. RYABOV, O.V. PIKIN, V.A. GLUSHKO

Herzen Moscow Oncology Research Institute, Branch of the National Medical Radiology Research Center, Moscow, Russia

ABSTRACT

The paper summarizes the existing modern classifications used in clinical oncology in the diagnosis of lung cancer and at the stage of treatment in patients with this pathology. It characterizes the basic principles of applying the clinical, anatomical, and morphological classification. The aspects of the International classification according to the TNM system and lung cancer staging are analyzed in detail. The features of applying the clinical, post-therapeutic, pathological, and anatomical classification are discussed, by taking into account the criteria T, N, and M, as well as the gradation of a residual tumor after surgical and medical treatment. The paper presents options for making a cancer diagnosis in patients with lung cancer, by considering the main classifications, treatment, the stages of diagnosis and follow-up.

Keywords: lung cancer, classifications, international TNM classification of malignant tumors, making a diagnosis.

INFORMATION ABOUT THE AUTHORS:

Kolbanov K.I. — <https://orcid.org/0000-0002-9672-5641>

Ryabov A.B. — <https://orcid.org/0000-0002-1037-2364>

Pikin O.V. — <https://orcid.org/0000-0001-6871-6804>

Glushko V.A. — <https://orcid.org/0000-0002-0632-0991>

Corresponding author: Kolbanov K.I. — e-mail kolbanovf@yandex.ru

TO CITE THIS ARTICLE:

Kolbanov KI, Ryabov AB, Pikin OV, Glushko VA. International TNM classification and the diagnosis of lung cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology = Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gertsena*. 2022;11(3):65–74. (In Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog20221103165>

Полноценность научной информации и сравнительный анализ результатов лечения больных злокачественными опухолями легких из различных медицинских учреждений России,

ближнего и дальнего зарубежья во многом зависят от корректного использования многочисленных классификаций, сопоставимости и соизмеримости критериев, заложенных в их основу.

К основным классификациям, применяемым на этапе диагностики рака легкого и в процессе лечения больных с данной патологией, относят: клинико-анатомическую, морфологическую, по стадиям (определяющую стадию) с учетом международной системы TNM, а также различные систематизации объемов хирургического лечения и оценки эффекта консервативной терапии.

По мере накопления научно-практических знаний классификации совершенствуют и пересматривают критерии оценки учитываемых параметров.

Клинико-анатомическая классификация — это собирательное понятие, объединяющее несколько классификаций, позволяющих систематизировать данные о локализации опухоли в легком (с учетом парности органа), его долях, клинической форме и характере роста новообразования, а также состоянии регионарного лимфатического коллектора, т.е. групп внутригрудных лимфатических узлов, которые могут быть поражены метастазами.

Знание анатомического строения легких, топического расположения сегментов и долей имеет важное значение для клинической работы врача в плане единого понимания и трактовки выявляемых изменений в паренхиме и бронхах при лучевой диагностике (рентгенография, компьютерная томография — КТ, позитронно-эмиссионная томография — ПЭТ-КТ), а также планировании хирургического или лучевого лечения. Существующая градация деления бронхиального дерева повсеместно используется врачами эндоскопической диагностики для топического обоснования расположения опухоли.

В клинической онкологии ранее использовали систематизацию регионарных лимфатических узлов, предложенную T. Naruke [1]. Для общего взаимопонимания и единства обозначений в торакальной онкохирургии Международная ассоциация по изучению рака легкого (International Association for the Study of Lung Cancer — IASLC) предложила в 2009 г. новую систематизацию регионарных лимфатических узлов (внутрилегочных, средостенных, надключичных) для рака легкого [2]. С учетом условного их обозначения четко охарактеризованы анатомические границы и ориентиры для каждой группы лимфатических узлов (табл. 1).

В 50-х годах XX века А.И. Савицкий [3] разработал клинико-анатомическую классификацию рака легкого с учетом рентгенологической семиотики и анатомо-патологических критериев, позволяющую условно подразделять опухоли легкого на две основные группы: центральный и периферический рак легкого. В связи с развитием высокоинформативных методик первичной и уточняющей диагностики (фибробронхоскопия — ФБС, КТ, ПЭТ-КТ) существующие ранее клинические термины «медиастинальный рак легкого», «диссеминированный рак легкого» практически не встречаются в современной онкопульмонологии [4]. Говоря о периферическом раке легкого, необходимо подразумевать обнаружение на рентгенограммах или компьютерных томограммах опухолевого узла в паренхиме легкого, который может располагаться в плащевой зоне или ближе к корню доли легкого, но не являться отображением увеличенных внутрилегочных лимфатических узлов. Если при КТ органов грудной клетки и при бронхоскопическом исследовании опухоль локализуется в бронхе (эндобронхиально, перибронхиально, смешанная форма роста), то данные изменения следует трактовать как «центральный рак». Нередко клиницисты неправильно трактуют понятие «центральный рак легкого», подразумевая «округлую» опухоль,

расположенную близко к корню легкого или доле, или даже группу увеличенных лимфатических узлов.

Согласно Международной гистологической классификации злокачественных опухолей легкого, принятой в 2015 г., выделяют основные эпителиальные новообразования (табл. 2) [5]. В данной классификации отличается от предыдущей версии (2004) раздел «Аденокарцинома» [6]. Так, исключено такое понятие, как «бронхиолоальвеолярный рак», который имел несколько подтипов: слизееобразующий, неслизееобразующий смешанный или неопределенный; введены новые морфологические типы аденокарцином. Дальнейший анализ отдаленных результатов лечения больных аденокарциномой легкого позволит оценить прогностическую значимость различных ее морфологических подтипов для эффективности проводимого лечения и прогноз [7].

Распространенность опухолевого процесса — один из основных факторов, определяющих выбор метода лечения, объем оперативного вмешательства и консервативной терапии, а также прогноз болезни. Стадия заболевания зависит от величины (размер, глубина инвазии и т.д.), локализации первичной опухоли, ее отношения к окружающим органам и тканям, а также от регионарного и отдаленного метастазирования. Всем этим критериям отвечает Международная классификация злокачественных опухолей TNM, которой пользуются в своей научной и практической работе онкологи, а также специалисты других клинических специальностей большинства стран мира.

С учетом накопления научных данных об отдаленных результатах лечения больных злокачественными опухолями классификация TNM неоднократно редактировалась. В 2009 г. выпущено 7-е издание, в которое включены новые виды и локализации опухолей, введены разделы, касающиеся прогноза заболевания и новых методов его оценки. Впервые при раке легкого классификацию предложили использовать не только для немелкоклеточного, но и для мелкоклеточного морфологического типа рака, а также для бронхолегочного карциноида [8].

Как правило, изучение и анализ мировых отдаленных результатов лечения больных раком легкого являются прерогативой Международной ассоциации по изучению рака легкого (IASLC). Уточнение имеющихся и выявление новых значимых прогностических факторов, влияющих на показатели лечения больных данной нозологией, позволяет пересматривать и редактировать критерии оценки распространенности опухолевого процесса, группировать стадии заболевания [9]. Научно обоснованные и статистически проверенные предложения в последующем учитываются Объединенным американским комитетом по изучению рака (American Joint Committee on Cancer — AJCC) и Международным противораковым союзом (Union for International Cancer Control — UICC) при подготовке окончательных рекомендаций по стадированию злокачественных опухолей. Классификация TNM 2009 г. полностью основана на предложениях AJCC, что явилось стремлением к единому стандарту и отражает общие усилия комитетов по совершенствованию стадирования и значимых прогностических факторов.

В 2017 г. AJCC выпустил новое руководство по стадированию злокачественных опухолей (AJCC Cancer Staging Manual), которое основано на анализе результатов лечения онкологических больных в различных странах. В его разработке принимали участие 420 экспертов из 181 меди-

Таблица 1. Систематизация регионарных лимфатических узлов для рака легкого

Table 1. Systematization of regional lymph nodes for lung cancer

Обозначение	Название	Границы
1 (L/R)	Нижние шейные, надключичные (левые и правые)	Расположены в нижней трети шеи и надключичных областях по обе стороны от срединной линии трахеи. <i>Верхняя граница:</i> нижний край перстневидного хряща. <i>Нижняя граница:</i> ключицы с двух сторон, яремная вырезка над рукояткой грудины
2 (L/R)	Верхние паратрахеальные	Левые (L) верхние паратрахеальные расположены вдоль левой стенки трахеи. <i>Верхняя граница:</i> в латеральных отделах по условной линии, проведенной на уровне верхушки легкого (купола плевральной полости), в срединных — верхнего края рукоятки грудины. <i>Нижняя граница:</i> по верхнему краю дуги аорты. Правые (R) верхние паратрахеальные расположены вдоль правой стенки трахеи и спереди от трахеи до ее левой стенки. <i>Верхняя граница:</i> в латеральных отделах по условной линии, проведенной на уровне верхушки легкого (купола плевральной полости), в срединных — верхнего края рукоятки грудины. <i>Нижняя граница:</i> по нижней стенке левой плечеголовной вены в зоне пересечения с трахеей
3 (a/p)	Превакулярные и ретротрахеальные	Превакулярные (a) узлы расположены в переднем средостении. <i>Верхняя граница:</i> в латеральных отделах по условной линии, проведенной на уровне верхушки легкого (купола плевральной полости), в срединных — верхнего края рукоятки грудины. <i>Нижняя граница:</i> киль бифуркации трахеи. <i>Передняя граница</i> (правых): задняя стенка грудины. <i>Задняя граница</i> (правых): передняя стенка верхней полой вены. <i>Передняя граница</i> (левых): задняя стенка грудины. <i>Задняя граница</i> (левых): левая сонная артерия. Ретротрахеальные (p) узлы расположены в заднем средостении. <i>Верхняя граница:</i> в латеральных отделах по условной линии, проведенной на уровне верхушки легкого (купола плевральной полости), в срединных — верхнего края рукоятки грудины. <i>Нижняя граница:</i> киль бифуркации трахеи
4 (L/R)	Нижние паратрахеальные	Левые (L) нижние паратрахеальные расположены вдоль левой стенки трахеи и в левом трахеобронхиальном углу, медиальнее артериальной связки. <i>Верхняя граница:</i> верхний край дуги аорты. <i>Нижняя граница:</i> верхняя стенка основного ствола левой легочной артерии. Правые (R) нижние паратрахеальные расположены вдоль правой стенки трахеи, спереди от трахеи до левой ее стенки, а также в правом трахеобронхиальном углу. <i>Верхняя граница:</i> по нижней стенке левой плечеголовной вены в зоне пересечения с трахеей. <i>Нижняя граница:</i> по нижней стенке непарной вены
5	Субаортальные	Расположены в аортопульмональном (субаортальном) окне, латеральнее артериальной связки. <i>Верхняя граница:</i> нижняя стенка дуги аорты. <i>Нижняя граница:</i> верхняя стенка левой легочной артерии
6	Парааортальные	Расположены спереди и сбоку от восходящего отдела дуги аорты. <i>Верхняя граница:</i> по условной линии на уровне верхней стенки дуги аорты. <i>Нижняя граница:</i> по условной линии на уровне нижней стенки дуги аорты
7	Субкаринальные (бифуркационные)	Расположены ниже бифуркации трахеи, между главными бронхами, прилегая к их медиальным стенкам. <i>Верхняя граница:</i> киль бифуркации трахеи. <i>Нижняя граница:</i> на уровне устья нижнедолевого бронха слева и промежуточного бронха справа
8 (L/R)	Параэзофагеальные (левые и правые)	Расположены спереди и по боковым стенкам пищевода (исключая бифуркационные). <i>Верхняя граница:</i> на уровне устья нижнедолевого бронха слева и промежуточного бронха справа. <i>Нижняя граница:</i> диафрагма
9	Узлы легочной связки (левые и правые)	Расположены в пределах легочной связки. <i>Верхняя граница:</i> нижняя легочная вена. <i>Нижняя граница:</i> диафрагма
10	Корня легкого (левые и правые)	Расположены вблизи главного бронха, сосудов корня легкого, включая проксимальный отдел легочных вен и легочной артерии. <i>Верхняя граница:</i> нижняя стенка непарной вены справа и верхняя стенка легочной артерии слева. <i>Нижняя граница:</i> область деления на долевые бронхи соответствующих сторон
11	Междолевые	Расположены между долевыми бронхами у их устьев (#11s между верхнедолевым и промежуточным, #11i между среднедолевым и нижнедолевым)
12	Долевые	Расположены вдоль долевого бронха
13	Сегментарные	Расположены вдоль сегментарных бронхов
14	Субсегментарные	Расположены вдоль субсегментарных бронхов

Таблица 2. Гистологические типы эпителиальных злокачественных опухолей легкого

Table 2. Histological types of malignant epithelial tumors of the lung

I. Плоскоклеточный рак: а) ороговевающий; б) неороговевающий; в) базалоидный; д) плоскоклеточный рак <i>in situ</i>	III. Нейроэндокринные опухоли: а) мелкоклеточный рак; б) крупноклеточный нейроэндокринный рак; в) карциноидные опухоли (типичный и атипичный карциноид)
II. Аденокарцинома: а) стелюшая (Lepidic); б) ацинарная; в) папиллярная; д) микропапиллярная; е) солидная; ф) инвазивная муцинозная; г) коллоидная; д) эмбриональная; и) кишечного типа; ж) минимально инвазивная (немучинозная и муцинозная)	IV. Крупноклеточный рак V. Аденоплоскоклеточный рак VI. Плеоморфная карцинома VIII. Гигантоклеточная карцинома IX. Карциносаркома X. Опухоли типа опухолей слюнных желез: а) мукоэпидермоидный рак; б) аденокистозный рак; в) эпителиально-миоэпителиальная карцинома

цинского центра 22 стран шести континентов. По разделу «Рак легкого» данные рекомендации полностью базируются на выводах IASLC, полученных при анализе результатов лечения больных злокачественными опухолями легких из 35 различных баз данных 16 стран мира [10].

Для рака легкого изменения коснулись критериев оценки первичной опухоли, основанных на размере первичного очага, заинтересованности опухолью соседних структур и органов (табл. 3). Следует отметить, что кодирование поверхностного (внутрислизистого) рака Tis ранее применяли только в отношении плоскоклеточного морфологического типа, а в настоящее время его можно использовать и для аденокарциномы *in situ*. Даны разъяснения о случаях, не предусмотренных основными критериями категорий T, N или M. Так, парез возвратного гортанного нерва, компрессия верхней полой вены, трахеи или пищевода непосредственно за счет первичной опухоли рассматриваются как T4, а в случае заинтересованности вышеперечисленных органов и структур метастатическими средостенными лимфатическими узлами — как N2. Распространение периферической опухоли на соседнюю долю (через междолевую борозду) рекомендовано рассматривать как T2a, но только при отсутствии других критериев, повышающих категорию T (например, опухоль более 5 см, но менее 7 см — как T3). Прорастание опухоли в жировую клетчатку корня легкого (при отсутствии других критериев, повышающих символ T) рекомендовано трактовать как T2a. Вростание злокачественной опухоли в наружный (париетальный, фиброзный) листок перикарда следует кодировать как T3, а поражение внутреннего листка (висцерального, серозного) — как T4. Согласно пояснению к понятию «крупные сосуды», в категорию T4 предложено относить аорту, верхнюю и нижнюю полую вены, пульмональный артериальный ствол (*truncus pulmonalis*), интраперикардальные фрагменты легочной артерии или вены. Опухоль верхушки легкого, трактуемая иногда клиницистами как опухоль Панкоста (Pancoast tumor), требует строгого соблюдения критериев определения категорий T3 или T4. Подобный диагноз выставляют при периферическом раке верхушечного сегмента верхней доли легкого с вростанием в структуры, формирующие грудную стенку, обязательно сопровождающемся синдромом Панкоста: птоз (опущение верхнего века), миоз (сужение зрачка), энофтальм (западение глазного яблока) и ангидроз (недостаточность потовыделения) на стороне поражения. При этом в клинической

картине часто присутствуют боли в плече, предплечье и кисти, нарушение функций плечевого сустава, осиплость голоса. Данные симптомы обычно обусловлены вовлечением в опухолевый процесс плечевого нервного сплетения, правого возвратного гортанного нерва и позвонка. Таким образом, инвазия в позвонок, выход в спинно-мозговой канал, поражение ветвей плечевого сплетения C_{viii} (или выше) при локализации опухоли в верхушке легкого классифицируется как T4, а при отсутствии перечисленных критериев — как T3 [10].

Применение символа Nx, характеризующего отсутствие необходимой информации, а также невозможность оценки состояния регионарных узлов, рекомендовано избегать при постановке клинической стадии болезни. Данная кодировка оценки регионарных узлов может быть использована в тех клинических случаях, когда стадия заболевания не претерпевает изменений с учетом имеющегося другого повышающего критерия, например по отдаленному метастазированию, — T2NxM1, IV стадия.

Предложенное ранее некоторыми учеными дополнительное деление категорий N1 и N2 по регионарным лимфатическим узлам для рака легкого до сих пор не принято. Согласно современной классификации, критерий N1 и N2 при данной неоплазии определяет лишь факт метастатического поражения лимфатических узлов. Критерий не предусматривает метастазы в одном лимфатическом узле, в узлах одной, нескольких или всех зон средостения; поражение узлов верхнего и/или нижнего средостения, особенно при разной локализации первичной опухоли в долях; характер поражения узлов — микрометастаз, тотальное их замещение [11]. Еще в 2000 г. D.H. Grunenwald [12] предложил обозначать метастатическое поражение лимфатических узлов средостения, диагностированное на дооперационном этапе, как N2 с добавлением символа «с» (N2c), что предопределяло бы их клинически установленное поражение. «Случайное» выявление метастатического поражения (лимфатических узлов) в ходе операции по данным морфологического исследования должно было бы трактоваться как «минимальное» и обозначаться символом «m» (N2m).

Данные последующих многочисленных научных исследований показали прогностическую значимость в отношении отдаленных результатов лечения больных раком легкого с учетом количественной характеристики состояния регионарных лимфатических узлов [13—15]. 5-летняя выживае-

мость была статистически достоверно лучше после хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) при поражении одной группы лимфатических узлов N1 (N1a), нежели нескольких групп данного уровня (N1b). Зависимость неблагоприятного прогноза отмечена и в категории средостенных лимфатических узлов. У пациентов со «скачкообразным» вариантом лимфогенного регионарного метастазирования в одной анатомической зоне узлов N2 (N2a1) отдаленные показатели лечения были лучше, чем при поэтапном поражении узлов N1—N2 (N2a2) [16]. Наихудшие отдаленные результаты отмечены у пациентов с поражением множественных групп средостенных узлов N2 (N2b). Указанные в скобках подкатегории критерия N1 и N2 (с учетом количественной оценки пораженных групп регионарных узлов) могут использоваться в настоящее время в практической работе при регистрации индивидуальных клинических и патоморфологических данных.

В настоящее время характеристики символа N оставлены в неизменном виде и подразумевают метастатическое поражение ипсилатеральных внутрилегочных и корневых при N1, средостенных при N2 и контралатеральных корневых, средостенных или любых надключичных узлов при N3.

Наличие отдаленных метастазов, как и ранее, принято обозначать как M1, при этом если в категории M1a не произошло существенных изменений (отдельный опухолевый узел/узлы в паренхиме противоположного легкого, диссеминация по висцеральной или париетальной плевре, злокачественный плеврит или перикардит), то категория M1b (метастазы в других органах и нерегионарных лимфатических узлах) подразделена на M1b, включающую солитарный отдаленный метастаз, и M1c, указывающую на множественные отдаленные метастазы.

Для уточнения локализации отдаленного метастатического очага (M1), как и ранее, применяют дополненную градацию: PUL — легкое, PER — брюшная полость, MAR — костный мозг, BRA — головной мозг, OSS — кости, SKI — кожа, PLE — плевра, LYM — лимфатические узлы, ADP — почки, SADP — надпочечники, HEP — печень, OTH — другие органы или ткани.

К обязательным идентификаторам опухоли относят лимфатическую (L), венозную (V) и перинеуральную (Pn) инвазию с соответствующими градациями: LX, L0, L1; VX, V0, V1, V2; PnX, Pn0, Pn1. Для периферического рака легкого возможно также дополнительное обозначение инвазии плевры (PL) с учетом патоморфологического исследования. Так, распространение опухоли на висцеральную плевру может быть дополнено аббревиатурой PL1 (врастание в плевру) или PL2 (выход на плевру), а врастание в париетальную плевру — PL3, что дополняет клинический критерий первичной опухоли T2 и T3 (см. выше).

В зависимости от сочетания символов, характеризующих распространенность процесса (T, N, M), определены стадии рака легкого (табл. 4).

Международная классификация TNM подразумевает две основные классификации: клиническую (предоперационная) и патологическую (послеоперационная гистопатологическая) [17].

Для клинической оценки распространенности опухолевого процесса, как и ранее, перед символами TNM рекомендовано использовать префикс «с», обозначающий, что противоопухолевого лечения у пациента не было и стадия заболевания установлена по клиническим данным (сTNM, сTсNM). Клиническая стадия основывается на жалобах па-

циента, результатах физикального осмотра, данных неинвазивных (КТ, магнитно-резонансная томография — МРТ, ПЭТ-КТ), ультразвуковое исследование — УЗИ), инвазивных нехирургических (фибробронхоскопия, трансбронхиальная или транспищеводная эндосонография) и инвазивных хирургических (трансторакальная, транспищеводная, трансбронхиальная пункционная биопсия, медиастинскопия, торакоскопия с биопсией, открытая биопсия) методов диагностики. Данная кодировка категорий (сTNM) также приемлема у пациентов, находящихся по каким-либо причинам под наблюдением по поводу установленного рака легкого (без лечения) или получающих поддерживающую симптоматическую терапию перед началом противоопухолевого лечения, но не дольше 4 мес, без клинических признаков локорегионарного прогрессирования. В случаях появления отдаленных метастазов в данном временном интервале без первичного лечения правомочно установить категорию сM1. Следует отметить, что в данном интервале остаются неизменными установленные изначально категории T и N. По истечении 4 мес или после начала противоопухолевого лечения ни одна из категорий, определяющих первичную распространенность болезни (T, N и M), не может быть изменена.

Следует отметить, что морфологическое подтверждение опухоли легкого, регионарных лимфатических узлов или отдаленных метастазов на этапе диагностики (без противоопухолевого лечения) относится к клинической классификации.

Таким образом, клинический диагноз у пациентов со злокачественной опухолью легкого перед началом лечения или при симптоматической терапии может быть сформулирован, например, следующим образом: *периферический рак верхней доли правого легкого cT2aN1M0, IIb стадия.*

Необходимо напомнить, что если имеются сомнения в правильности трактовки рангового значения клинических категорий T, N и M по результатам проведенных диагностических исследований при установлении клинической стадии, то следует выбирать показатель с понижением.

В дополнительном издании классификации TNM злокачественных опухолей под руководством UICC содержится пояснение по особенностям клинического стадирования неоплазии в некоторых клинических ситуациях, не предусмотренных общими правилами [18].

При первичном хирургическом лечении для характеристики распространенности рака легкого используют патолого-анатомическую классификацию. Она основывается на полученных ранее клинических данных, дополняется операционными находками и результатами гистологического исследования удаленных тканей. При этом перед категориями указывают префикс «р», т.е. рTNM или рTrpNM. Патолого-анатомическая стадия болезни (иногда ее называют патогистологическая, постоперационная) дополняет и уточняет степень внутригрудной распространенности опухоли легкого, а также позволяет оценить прогностические факторы и определить необходимость дополнительного послеоперационного лечения. По существу, для оперированных больных установленная патогистологическая стадия (рTNM) является окончательной и неизменяемой в дальнейшем — на протяжении всего периода наблюдения за пациентом, несмотря на возможное рецидивирование и прогрессирование болезни.

Клинический диагноз должен содержать неизменяемую патолого-анатомическую классификацию: *перифери-*

Таблица 3. Сравнительная характеристика критериев оценки первичной опухоли (Т) легкого по системе TNM 2009 и 2017 гг.

Table 3. Comparative characteristics of the criteria for assessing the primary tumor (T) of the lung according to the TNM system in 2009 and 2017

Издание 7-е (2009)	Т		Издание 8-е (2017)
	Tx		
Первичная опухоль не может быть оценена или опухоль доказана по данным исследования мокроты, смывов из бронхов, но она не визуализируется при лучевых методах исследования или бронхоскопии			
	T0		
	Отсутствие данных о первичной опухоли		
	Tis		
	Карцинома <i>in situ</i>		
	T1		
Поражение сегментарного, долевого (долевых) бронха или опухолевый узел до 3 см в наибольшем измерении			
Опухолевый узел менее 2 см	T1a	T1a	Опухолевый узел менее 1 см
		T1b	Опухолевый узел более 1 см, но менее 2 см
Опухолевый узел более 2 см, но менее 3 см	T1b	T1c	Опухолевый узел более 2 см, но менее 3 см
Опухолевый узел меньше 3 см	T1	T1mi	Минимально инвазивная аденокарцинома
	T2		
	Врастание в висцеральную плевру или наличие одного из нижеперечисленных критериев		
Поражение главного бронха от карины	T2	T2	Поражение главного бронха независимо от расстояния до карины бифуркации трахеи
бифуркации трахеи	T3		
дистальнее 2 см			
проксимальнее 2 см			
Ателектаз или обтурационный пневмонит доли легкого	T2	T2	Ателектаз или обтурационный пневмонит доли или всего легкого
всего легкого	T3		
Опухолевый узел более 3 см, но менее 5 см	T2a	T2a	Опухолевый узел более 3 см, но менее 4 см
		T2b	Опухолевый узел более 4 см, но менее 5 см
Опухолевый узел более 5 см, но менее 7 см	T2b	T3	Опухолевый узел более 5 см, но менее 7 см
	T3		
	Отдельный опухолевый узел (узлы) в паренхиме той же доли легкого		
Опухолевый узел более 7 см	T3	T4	Опухолевый узел более 7 см
Опухоль любого размера, распространяющаяся на: париетальную или медиастинальную плевру, структуры грудной стенки (мягкие ткани, ребра), диафрагмальный нерв, перикард, диафрагму	T3	T3	Опухоль любого размера, распространяющаяся на: париетальную плевру, структуры грудной стенки (мягкие ткани, ребра), диафрагмальный нерв, перикард, диафрагму
		T4	
	T4		
	Отдельный опухолевый узел (узлы) в паренхиме другой доли (по отношению к первичному очагу) легкого, но на стороне поражения или наличие критерия, говорящего о распространении хотя бы на один из нижеперечисленных органов или структур: клетчатка средостения, сердце, крупный сосуд средостения, трахея или киль бифуркации трахеи, возвратный гортанный нерв, пищевод, тело позвонка		

ческий рак верхней доли правого легкого *pT2aN1M0, IIВ стадия. Хирургическое лечение (R0).*

Установленная окончательная неизменяемая стадия на основании патогистологической классификации может отличаться от первоначальной клинической как в сторону повышения за счет уровня категорий Т и N, так и в сторону уменьшения. В подобных ситуациях в медицинской документации вместе с патолого-анатомической целесообразно указывать и клиническую стадию, что позволяет провести анализ диагностических ошибок, оценить пределы возможностей применяемых исследований.

Клинический диагноз после операции может быть также сформулирован следующим образом: *периферический рак верхней доли правого легкого pT2aN2M0, IIIA стадия (сT2aN1M0, IIВ). Хирургическое лечение (R0).*

Посттерапевтическая классификация применяется в случаях, если по поводу клинически установленного диагноза рака легкого (сTNM) больному проведено консерва-

тивное (лучевая и/или химиотерапия) противоопухолевое лечение в самостоятельном или неoadьювантном (предоперационном) плане. После окончания лечения в медицинской документации и при построении диагноза у данной категории больных используют префикс «ус» или «ур» (усTNM, урTNM).

После завершения противоопухолевого консервативного лечения, проведенного в самостоятельном плане, окончательная стадия рака легкого у данных пациентов будет определяться клиническими данными до лечения и соответствовать клинической классификации (сTNM). Следует отметить, что кодирование категорий усTNM обязательно, это позволяет оценить эффект от проведенного лечения, возобновить наблюдение за пациентом (т.е. лечение завершено) или выбрать следующий вариант. После проведенного лечения категории усTNM могут меняться с учетом степени реализации противоопухолевой терапии вплоть до усT0N0M0. Следует подчеркнуть, что посттерапевтическая классифи-

Таблица 4. Группировка по стадиям с учетом категорий TNM

Table 4. Stage grouping based on the TNM categories

Категория	M0				M1a-b	M1c
	T	N0	N1	N2	N3	N 0-3
T1mi	I A1	II B	III A	III B	IVA	IVB
T1a	I A1	II B	III A	III B	IVA	IVB
T1b	I A2	II B	III A	III B	IVA	IVB
T1c	I A3	II B	III A	III B	IVA	IVB
T2a	I B	II B	III A	III B	IVA	IVB
T2b	II A	II B	III A	III B	IVA	IVB
T3	II B	III A	III B	III C	IVA	IVB
T4	III A	III A	III B	III C	IVA	IVB

кация с указанием категорий ycTNM не характеризует начальную стадию болезни (распространенность опухолевого процесса до лечения) и не заменяет ее в последующем.

Окончательный диагноз у больных после самостоятельного консервативного лечения: *центральный рак верхней доли левого легкого cT2aN1M0, IIВ стадия. Химиолучевая терапия (завершена 01.01.19). Положительная динамика (ycT1eN1M0), или центральный рак верхней доли левого легкого cT2aN1M0, IIВ стадия. Химиолучевая терапия (01.01.19). Без признаков прогрессирования и генерализации заболевания (ycT0N0M0) (01.01.21).*

Если по программе лечения пациенту проведена предоперационная консервативная терапия, а в последующем — хирургическое лечение, то с учетом данных морфологического заключения применяют префикс «ур» (урTNM). Посттерапевтическая классификация, примененная у пациентов после комбинированного и комплексного лечения, позволяет определить, насколько правильно до операции оценена распространенность процесса (cTNM), объективизировать клинический (ycTNM) и охарактеризовать морфологический (наличие патоморфоза опухоли и степень его выраженности в первичном очаге и регионарных узлах) эффект (урTNM) от проведенного лечения.

Следует отметить, что категории урТ и урN могут иметь и меньшую градацию, чем cT, cN и ycT, ycN, как за счет выявленного патоморфоза первичной опухоли и метастазов в регионарных лимфатических узлах, так и за счет ошибочно завышенной оценки данных клинического обследования. Так, отсутствие метастатического поражения лимфатических узлов или морфологических признаков лечебного патоморфоза как критериев ранее имевшегося опухолевого поражения позволяет установить pN0, другими словами — исключить ранее клинически выставленный критерий cN1 или cN2. Наоборот, возможно обнаружение метастазов в лимфатических узлах (урN1-2) при клинической распространенности cN0 или другого уровня поражения, например pN2 при cN1.

На сегодняшний день категории урTNM не отображают стадию болезни при большинстве локализаций неоплазии, в частности раке легкого. Как указано в общих правилах классификации TNM 8-го пересмотра (2017), посттерапевтическая оценка распространенности опухоли (по категориям ycTNM и урTNM) не должна применяться как основная, так как она не является клинической или патологоанатомической: Stage should not be assigned as is not clinical or pathological [18].

Для исключения потери информации о распространенности опухоли, полученной на этапах обследования

и комбинированного лечения пациентов, при статистическом учете (внесение в электронные базы данных) предложен даже соответствующий термин: harmonized stage [18].

Таким образом, у больных после неoadьювантного лечения или при осложненном течении болезни (кровотечение, распад) на фоне самостоятельной консервативной терапии с последующей операцией окончательная патолого-анатомическая стадия (pTNM) рака легкого устанавливается врачом-клиницистом с учетом данных, определяющих клиническую (cTNM), посттерапевтическую (ycTNM) классификацию при обязательном анализе патоморфологического заключения (урTNM). Другими словами, имеющееся мнение, что выявленное распространение опухоли после консервативного лечения урTNM равнозначно истинному поражению pTNM, неправомерно, как и отрицание важности учета первичной распространенности болезни cTNM.

При построении диагноза все этапы комбинированного лечения с учетом эффекта (или ошибочной трактовки данных обследования) должны быть указаны: *центральный рак верхней доли правого легкого pT2N2M0, IIВ стадия. Комбинированное лечение: неoadьювантная полихимиотерапия (4 курса), хирургическое лечение (cT2N2M0, ycT1N1M0, урT0N0M0), или периферический рак верхней доли правого легкого pT3N2M0, IIIВ стадия. Дистанционная лучевая терапия (СОД 45Гр). Легочное кровотечение. Хирургическое лечение: пневмонэктомия справа (cT3N0M0, ycT3N0M0, урT3N2M0).*

Необходимо отметить, что вышеизложенные положения посттерапевтической классификации не затрагивают критерия M1.

При прогрессировании заболевания после радикального лечения предусмотрена соответствующая классификация рецидива болезни с использованием категорий TNM, обозначаемая префиксом «г». Обязательное условие кодировки рецидива по первичному очагу (rT) или регионарным лимфатическим узлам (rN) — наличие временного интервала без признаков болезни от момента окончания лечения до выявления рецидива, а для отдаленных метастазов (rM) — без такового. Классификация рецидива не заменяет ранее установленную клиническую или патогенетическую стадию опухолевого процесса (cTNM, pTNM), а лишь показывает индивидуальное клиническое его течение.

При формировании диагноза указывают все этапы течения болезни: *периферический рак верхней доли правого легкого pT2N2M0, IIIА стадия. Комбинированное лечение (01.03.19): неoadьювантная полихимиотерапия (4 курса), хирургическое лечение (cT2N2M0, ycT1N1M0, урT1N2M0). Рецидив заболевания (01.03.21): метастатическое поражение правых надключичных лимфатических узлов (rcT0N3M0).*

Выявленное прогрессирование рака легкого непосредственно после лечения или при клинически определяемой остаточной болезни после неполной резекции опухоли на фоне консервативной терапии или нерадикального хирургического лечения следует относить к «продолженному росту» без указания аббревиатуры *гТНМ*.

В подобном случае правомочен следующий диагноз: *периферический рак верхней доли левого легкого cT3N1M0, IIIA стадия. Химиолучевая терапия (01.02.21). Положительная динамика, усT1N0M0 (02.03.21). Продолженный рост периферической опухоли левого легкого (02.04.21).*

Наличие префикса «а» перед категориями *ТНМ* рекомендовано использовать только при впервые выявленном опухолевом процессе на аутопсии, т.е. без клинического проявления болезни или осуществляемой диагностики по данному опухолевому заболеванию и тем более лечению прижизненно (посмертная классификация).

В случае синхронного выявления первично-множественных опухолей одного легкого для определения категории *Т* используют сведения о новообразовании с максимальным значением, при этом в скобках указывают символ «m», а при важности количества неоплазий — численное значение, например *T2(m)* или *T2(5)* соответственно.

Примерный клинический диагноз: *первично-множественный синхронный рак правого легкого. Центральный рак верхней доли правого легкого cT2(m)N0M0, IA стадия, или центральный рак верхней доли правого легкого cT2(2)N0M0, IA стадия.*

При синхронном или метакронном выявлении двусторонней полинеоплазии или метакронном раке (исключая рецидив и продолженный рост при нерадикальной операции) ранее леченого легкого (одностороннее поражение) каждая из опухолей стадируется самостоятельно с учетом критериев *ТНМ*, префикс «m» при этом не используется.

Примерный клинический диагноз: *первично-множественный синхронный билатеральный рак легких: 1. Периферический рак верхней доли правого легкого cT1cN1M0, IIB стадия. 2. Центральный рак нижней доли левого легкого cT1N0M0, IA стадия.*

Примерный клинический диагноз: *первично-множественный метакронный односторонний рак легких: 1. Центральный рак нижней доли левого легкого pT1N0M0, IA стадия. Хирургическое лечение (01.02.18). Без признаков рецидива и прогрессирования. 2. Центральный рак верхней доли правого легкого cT1N0M0, I стадия. Внутривенная лучевая терапия (усT0N0M0).*

В ходе построения диагноза при первично-множественных метакронных опухолях правильнее применять хронологический порядок их выявления, т.е. последовательное поочередное перечисление с указанием проведенного лечения [19]. Однако при нахождении в стационаре по поводу выявленной метакронной опухоли в диагнозе на первом месте указывают болезнь, по поводу которой пациент получает обследование/лечение на момент данной госпитализации.

В целом необходимо отметить, что символы «m», «у», «г», «а» не влияют на стадию заболевания, а отображают (в особых случаях) клиническое наблюдение, требующее отдельного анализа [17]. Применение вышеуказанных рубрикаторов в медицинской документации позволяет анализировать этапы течения болезни, оценивать результаты различных методов лечения.

Понятие «нерадикальная операция или классификация остаточной опухоли» в большей степени характеризует проведенное лечение, а не распространенность опухолевого процесса, поэтому не входит в классификацию *ТНМ*.

Под радикальной операцией (*R0*) при злокачественных опухолях легкого подразумевают онкологически обоснованное удаление пораженного органа или его анатомическую резекцию в пределах здоровых тканей с клетчаткой и лимфатическими узлами зон регионарного внутригрудного (внутрилегочные, корневые и средостенные лимфатические узлы) метастазирования. Радикальность вмешательства обязательно подтверждают результатами морфологического исследования края резекции тканей. В мировом онкологическом сообществе остаточную опухоль и характеристику края резекции принято обозначать символом *R*: *Rx* — остаточная опухоль не может быть оценена; *R0* — нет остаточной опухоли; *R1* — опухоль определяется микроскопически при патоморфологическом исследовании; *R2* — опухоль определяется при макроскопическом (визуальном) исследовании. Данное обозначение чаще применяется в качестве дополнительной характеристики радикальности выполненного хирургического лечения. Для единого понимания критериев оценки остаточной опухоли *R* была предложена расширенная классификация [20].

Следует отметить, что при морфологическом исследовании после неoadьювантного лечения в определении остаточной опухоли *R1* рассматриваются только жизнеспособные опухолевые клетки в крае резекции и не учитываются рубцы, фиброзные узелки, грануляционная ткань и т.д. [18].

Классификация остаточной опухоли может быть также применима и для характеристики эффективности консервативных методов лечения, когда по данным визуальных методов диагностики (*КТ*, *ФБС*, *УЗИ*) или морфологического исследования биопсийного материала (микроскопически) из тканей, подвергнутых лучевому или лекарственному воздействию, на момент окончания лечения обнаруживают признаки опухоли. Общепринято для оценки эффекта консервативного лечения использовать понятия (термины) «стабилизация опухолевого процесса», «частичная» или «полная регрессия» и «прогрессирование».

Современные критерии клинической оценки эффекта проведенного консервативного лечения пациента по реакции злокачественной опухоли пересмотрены и дополнены в 2009 г. в версии 1.1 *RECIST* (Response evaluation criteria in solid tumors) [21]. Основу оценки составляет определение величины опухоли с помощью методов рентгенографии, *КТ*, *МРТ*, *УЗИ* и эндоскопической диагностики. В соответствии с разработанными критериями опухолевые очаги подразделяют на измеряемые и неизмеряемые. Измеряемыми считают очаги более 10 мм, выявляемые при спиральной *КТ* (*СКТ*) с реконструкцией срезов томографа толщиной 5 мм; более 20 мм — при шаговой *КТ* с толщиной среза 10 мм; более 20 мм — при рентгенографии органов грудной клетки. К неизмеряемым относят очаги менее 10 мм, выявленные при *СКТ*, и менее 20 мм — при *КТ*.

Частичный ответ (partial response — *PR*) опухоли на консервативное лечение по критериям *RECIST* подразумевает уменьшение суммы диаметров очагов не менее чем на 30%.

Полный ответ (complete response — *CR*) — исчезновение всех очагов. Любой из прежних увеличенных лимфатических узлов (до лечения) должен иметь диаметр менее 10 мм.

Прогрессирование заболевания (progressive disease — PD) — это увеличение на 20% и более суммы диаметров основных очагов (более 5 мм); появление одного или нескольких новых очагов; безусловная прогрессия нецелых очагов.

Стабилизация процесса (stable disease — SD) — все остальные критерии, не указанные в определениях «частичный» или «полный» ответ, а также «прогрессирование заболевания» (см. выше).

Таким образом, грамотное применение классификаций, включая оценку распространенности опухоли по системе TNM на этапах диагностики рака легкого, лечения пациентов с данной патологией, а также при последующем наблюдении за ними, позволяет создать условия для систематизированной регистрации, анализа, интерпретации и сравнения данных по заболеваемости, смертности, эффективности различных методов лечения

как в разных странах и регионах, так и в разные временные интервалы.

Формулировка клинического диагноза должна осуществляться по единым правилам. Как гласит Большая медицинская энциклопедия: «Диагноз — это медицинское заключение о патологическом состоянии обследуемого, об имеющемся заболевании или о причине смерти, выраженное в терминах, предусмотренных принятыми классификациями и номенклатурой болезней».

Правильно установленный диагноз рака легкого является залогом выработки адекватного, рационального, наиболее эффективного варианта лечения, позволяющего продлить жизнь пациентов с данным тяжелым недугом на длительный срок.

**Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.
The authors declare no conflicts of interest.**

ЛИТЕРАТУРА/REFERENCES

1. *Classification of lung cancer*. Edition Nihon Haigan Gakkai, Kanehara & Company; 2000:128.
2. International Association for the Study of Lung Cancer. *Staging manual in thoracic oncology*. USA: Editorial Rx Press Orange Park; 2009.
3. Савицкий А.И. *Рак легкого*. М.: Медгиз; 1957:273. Savitsky AI. *Lung cancer*. М.: Medgiz; 1957:273. (In Russ.).
4. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И. *Рак легкого*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2014:158. Trakhtenberg AKh, Kolbanov KI. *Lung cancer*. М.: GEOTAR-Media; 2014:158. (In Russ.).
5. Travis WD, Brambilla E, Burke AP, Mark A, Nicholson AG. *WHO classification of tumours of the lung, pleura, thymus and heart*. Lyon: IARC; 2015. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000663>
6. Beasley MB, Brambilla E, Travis WD. The 2004 World Health Organization classification of lung tumors. *Semin Roentgenol*. 2005;40(2):90-97. <https://doi.org/10.1053/j.ro.2005.01.001>
7. Borczuk AC. Prognostic considerations of the new World Health Organization classification of lung adenocarcinoma. *Eur Respir Rev*. 2016;25:364-371. <https://doi.org/10.1183/16000617.0089-2016>
8. Собин Л.Х., Господарович М.К., Виттекинд К., ред. *TNM Классификация злокачественных опухолей*. Пер. с англ. М.: Логосфера; 2011:275. Sobin LH, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch, eds. *TNM Classification of malignant tumors*. Translated from English. М.: Logosfera; 2011:275.
9. Rami-Porta R, Asamura H, Brierley J, Goldstraw PJ. Staging, tumor profile, and prognostic groups in lung cancer or the new tower of babel. *Thorac Oncol*. 2016;11(8):1201-1203. <https://doi.org/10.1016/j.jtho.2016.04.019>
10. American Joint Committee on Cancer. *AJCC cancer staging manual*. 8th ed. Chicago: Springer; 2017:1024.
11. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И. *Спорные вопросы Международной классификация по системе TNM и аспекты ее совершенствования*. В кн.: Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. *Рак легкого*. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2009:113-119. Trakhtenberg AKh, Kolbanov KI. *Controversial issues of the International classification according to the TNM system and aspects of its improvement*. In: Trakhtenberg AKh, Chissov VI. *Lung cancer*. М.: GEOTAR-Media; 2009:113-119.
12. Grunenwald DH. Surgery for advanced stage lung cancer. *Semin Surg Oncol*. 2000;18(2):137-142. [https://doi.org/10.1002/\(sici\)1098-2388\(200003\)18:2<137::aid-ssu7>3.0.co;2-a](https://doi.org/10.1002/(sici)1098-2388(200003)18:2<137::aid-ssu7>3.0.co;2-a)
13. Колбанов К.И., Трахтенберг А.Х., Франк Г.А., Завалишина Л.Э., Бойко А.В., Пикин О.В., Глушко В.А. Факторы прогноза, результаты хирургического и комбинированного лечения больных с различными морфологическими типами немелкоклеточного рака легкого. *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2013;2(3):11-16. Kolbanov KI, Trakhtenberg AKh, Frank GA, Zavalishina LE, Boyko AV, Pikin OV, Glushko VA. Prognostic factors, results of surgical and combination treatments in patients with different morphological types of non-small cell lung carcinoma. *PA Herzen Journal of Oncology*. 2013;2(3):11-16. (In Russ.).
14. Dai H, Hui Z, Ji W, Liang J, Lu J, et al. Postoperative radiotherapy for resected pathological stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer: A retrospective study of 221 cases from a single institution. *Oncologist*. 2011;16(5):641-650. <https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0343>
15. Hishida T, Yoshida J, Ohe Y, Aokage K, Ishii G, Nagai K. Surgical outcomes after initial surgery for clinical single-station N2 non-small-cell lung cancer. *Jpn J Clin Oncol*. 2014;44(1):85-92. <https://doi.org/10.1093/jjco/hyt164>
16. Asamura H, Chansky K, Crowley J, et al. The International Association for the Study of Lung Cancer staging project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming 8th edition of the TNM classification for lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2015;10(12):1675-1684. <https://doi.org/10.1097/JTO.0000000000000678>
17. Wittekind Ch, Brierley JD, Lee A, van Eycken E, eds. *UICC. TNM Supplement: a commentary on uniform use*. Wiley Blackwell; 2019:328.
18. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х. *Первично-множественные злокачественные опухоли*. М.: Медицина; 2000. Chissov VI, Trakhtenberg AKh. *Primary-multiple malignant tumors*. М.: Meditsina; 2000. (In Russ.).
19. Брайерли Дж.Д., Господарович М.К., Виттекинд К., ред. *TNM Классификация злокачественных опухолей*. Пер. с англ. и научн. ред. Дубовой Е.А., Павлова К.А. М.: Логосфера; 2018. Brierley JD, Gospodarowicz MK, Wittekind Ch, eds. *TNM Classification of malignant tumors*. Translated from English and scientific editing Dubova EA, Pavlov KA. М.: Logosfera; 2018. (In Russ.).

20. Wittekind C, Compton C, Quirke P, Nagtegaal I, Merkel S, Hermanek P, Sobin LH. A uniform residual tumour (R) classification. Integration of the R classification and the circumferential margin status. *Cancer*. 2009;115:3483-3488. <https://doi.org/10.1002/ncr.24320>.
21. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, Lodge MA. From RECIST to PERCIST: Evolving considerations for PET response criteria in solid tumors. *J Nucl Med*. 2009;50(Suppl 1):122-150. <https://doi.org/10.2967/jnumed.108.057307>

Поступила 03.09.2021

Received 03.09.2021

Принята в печать 25.10.2021

Accepted 25.10.2021

Договор (публичная оферта)*

г. Москва

« _____ » _____ г.

Общество с ограниченной ответственностью «Издательство Медиа Сфера», именуемое в дальнейшем «Издатель», в лице генерального директора Немцовой Н.В., действующей на основании устава, с одной стороны, предлагает неопределенному кругу лиц, являющимися авторами, соавторами, иными правообладателями, имеющими право распоряжаться исключительным правом на результат интеллектуальной деятельности (далее — Автор), с другой стороны, далее совместно именуемые Стороны, заключить настоящий договор (далее — Договор) о нижеследующем.

1. ПРЕДМЕТ ДОГОВОРА

- 1.1. Автор предоставляет Издателю права на использование авторского произведения, направленного для безвозмездной публикации в один из издаваемых Издателем журналов (далее — Статьи), в установленных Договором пределах и на определенный Договором срок.
- 1.2. В соответствии с п.3 ст.438 ГК РФ настоящий Договор считается заключенным Автором с Издателем с момента направления Автором Статьи для публикации в один их журналов, издаваемых Издателем, перечень которых приведен в приложении №1 к настоящему Договору.
- 1.3. Автор гарантирует, что он является действительным правообладателем исключительных прав на Статью, что Статья является оригинальным произведением, не публиковавшимся ранее и не предоставленным для публикации в другие печатные и/или электронные издания.

2. ПРЕДОСТАВЛЯЕМЫЕ ИЗДАТЕЛЮ ПРАВА НА ИСПОЛЬЗОВАНИЕ СТАТЬИ

2.1. По настоящему Договору Автор на безвозмездной основе предоставляет Издателю следующие права:

- 2.1.1. Право на воспроизведение Статьи или ее отдельных частей в любой материальной форме, в том числе на бумажных или электронных носителях в виде отдельного произведения либо в составных произведениях, в том числе в составе журналов, сборников, базах данных.
- 2.1.2. Право на распространение путем продажи и иного отчуждения Статьи или отдельных ее частей, воспроизведенных в соответствии с п.2.1.1. Договора.
- 2.1.3. Доведение Статьи и отдельных ее частей до всеобщего сведения таким образом, что любое лицо может получить доступ к произведению из любого места и в любое время по собственному выбору (доведение до всеобщего сведения).
- 2.1.4. Право на перевод или другую переработку Статьи и использование производного произведения в соответствии с п.2.1.1, 2.1.2., 2.1.3. Договора.
- 2.1.5. Право сублицензирования — предоставление прав использования Статьи и отдельных ее частей, установленные пп.2.1,1, 2.1.2, 2.1.3, 2.1.4 Договора, третьим лицам.
- 2.1.6. Права использование Статьи или ее отдельных частей, установленные Договором, допускаются на территории Российской Федерации и всех других государств, где осуществляется охрана авторских прав.

2.2. Права, указанные в п.2.1. Договора, предоставляются Издателю на следующих условиях:

- 2.2.1. На условиях исключительной лицензии, срок действия которой начинается с даты передачи Статьи для публикации и действует в течение всего срока действия исключительных прав Автора, если Статья была опубликована Издателем.

В период действия условий исключительной лицензии Автор не вправе передавать третьим лицам права на Статью, предоставленные Издателю в соответствии с п.2.1. Договора.

- 2.2.2. На условиях исключительной лицензии, срок действия которой начинается с даты передачи Статьи для публикации и действует в течение года, если Статья не будет опубликована Издателем.

В период действия условий исключительной лицензии Автор не вправе передавать третьим лицам права на Статью, предоставленные Издателю в соответствии с п.2.1. Договора.

После истечения срока действия условий исключительной лицензии, Издатель продолжает пользоваться правами на Статью, предоставленными п.2.1. Договора, на условиях неисключительной лицензии в течение всего срока действия исключительных прав Автора.

В период действия условий неисключительной лицензии Автор может передавать права на Статью, указанные в п.2.1. Договора, любым третьим лицам по своему усмотрению.

3. ОТВЕТСТВЕННОСТЬ СТОРОН

3.1. Стороны в случае неисполнения или ненадлежащего исполнения своих обязательств по настоящему Договору несут ответственность в соответствии с нормами действующего законодательства Российской Федерации.

4. РАЗРЕШЕНИЕ СПОРОВ

4.1. Во всем остальном, что не предусмотрено настоящим Договором, Стороны руководствуются действующим законодательством Российской Федерации.

Все споры, связанные с заключением, толкованием, исполнением и расторжением договора, будут разрешаться Сторонами путем переговоров.

4.2. При наличии неурегулированных разногласий Сторон споры разрешаются в суде по месту нахождения Издателя в соответствии с действующим законодательством Российской Федерации.

5. ЗАКЛЮЧИТЕЛЬНЫЕ ПОЛОЖЕНИЯ

5.1. В случае предъявления к Издателю требований, связанных с нарушением исключительных авторских и иных прав интеллектуальной собственности третьих лиц при создании Статьи или в связи с заключением Автором настоящего Договора, Автор обязуется:

- немедленно, после получения уведомления Издателя, принять меры к урегулированию споров с третьими лицами, при необходимости вступить в судебный процесс на стороне Издателя и предпринять все зависящие от него действия с целью исключения Издателя из числа ответчиков;
- возместить Издателю понесенные судебные расходы, расходы и убытки, вызванные применением мер обеспечения иска и исполнения судебного решения, и выплаченные третьему лицу суммы за нарушение авторских, исключительных и иных прав интеллектуальной собственности, а также иные убытки, понесенные Издателем в связи с несоблюдением Автором гарантий, предоставленных им по настоящему Договору.

5.2. В соответствии со ст. 6. ФЗ «О персональных данных» №152-ФЗ от 27 июля 2006 года в период с момента заключения настоящего Соглашения и до прекращения обязательств Сторон по настоящему Соглашению Автор выражает согласие на обработку Издателем следующих персональных данных Автора: фамилия, имя, отчество; индивидуальный номер налогоплательщика (ИНН); дата и место рождения; сведения о гражданстве; реквизиты документов, удостоверяющих личность; адреса места регистрации и фактического места жительства; адреса электронной почты; почтовый адрес с индексом; номера контактных телефонов; номера факсов; сведения о местах работы.

5.3. Издатель вправе производить обработку указанных персональных данных в целях исполнения настоящего Договора, в том числе выполнения информационно-справочного обслуживания Автора. Под обработкой персональных данных понимаются действия (операции) с персональными данными, включая сбор, систематизацию, накопление, хранение, уточнение (обновление, изменение), использование, распространение (в том числе передача третьим лицам), обезличивание, блокирование и уничтожение персональных данных.

5.4. Автор вправе отозвать согласие на обработку персональных данных, направив Издателю соответствующее уведомление в случаях, предусмотренных законодательством РФ.

Издатель: _____

*Для журналов, выпускаемых издательством «Медиа Сфера», а именно: 1. Анестезиология и реаниматология; 2. Архив патологии; 3. Вестник оториноларингологии; 4. Вестник офтальмологии; 5. Вопросы курортологии, физиотерапии и лечебной физической культуры; 6. Доказательная гастроэнтерология; 7. Доказательная кардиология; 8. Журнал «Вопросы нейрохирургии» имени Н.Н. Бурденко; 9. Журнал неврологии и психиатрии им. С.С. Корсакова; 10. Кардиологический вестник; 11. Кардиология и сердечно-сосудистая хирургия; 12. Клиническая дерматология и венерология; 13. Лабораторная служба; 14. Молекулярная генетика, микробиология и вирусология; 15. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена; 16. Оперативная хирургия и клиническая анатомия; 17. Проблемы репродукции; 18. Проблемы эндокринологии; 19. Профилактическая медицина; 20. Российская ринология; 21. Российская стоматология; 22. Российский вестник акушера-гинеколога; 23. Стоматология; 24. Судебно-медицинская экспертиза; 25. Флебология; 26. Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова; 27. Эндоскопическая хирургия.



ЗА РУКУ



zaruku.com – медиа для онкопациентов,
их близких и всех, кто находится
в группе риска развития рака



Рак легкого



Рак мочевого
пузыря



Рак молочной
железы



Рак печени



Меланома



Лимфома

Портал «За руку» посвящен темам:

- Факторы риска
- Современные методы диагностики
- Информация о пациентских организациях и правах пациента
- Существующие подходы к терапии
- Реабилитация
- Полезные ссылки и многое другое