

Министерство здравоохранения Донецкой Народной Республики
Государственная образовательная организация высшего профессионального
образования «Донецкий национальный медицинский университет
им. М. Горького»

На правах рукописи

Зыков Дмитрий Сергеевич

**ОРГАНОСОХРАНЯЮЩИЕ БРОНХОПЛАСТИЧЕСКИЕ
РЕЗЕКЦИИ ЛЕГКИХ В ЛЕЧЕНИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА
ЛЕГКОГО 1А-11А СТАДИЙ**

14.01.12 – онкология

ДИССЕРТАЦИЯ
на соискание научной степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:
доктор медицинских наук, профессор
Попович Александр Юльевич

Экземпляр диссертации идентичен
по содержанию с другими
экземплярами, которые были
представлены в диссертационный совет

Ученый секретарь диссертационного
совета Д 01.011.03
д. мед. н., доцент Золотухин С.Э.

Донецк – 2019

СОДЕРЖАНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
РАЗДЕЛ 1. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ПО ПРОБЛЕМАТИКЕ БРОНХОПЛАСТИЧЕСКИХ РЕЗЕКЦИЙ ЛЕГКИХ И КОМБИНИРОВАННОМУ ЛЕЧЕНИЮ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО	14
1.1. Обзор результатов исследований, посвященных применению бронхопластических резекций при немелкоклеточном раке легкого	14
1.2. Обзор литературы по проблематике химиолучевой терапии больных немелкоклеточным раком легкого	37
РАЗДЕЛ 2. МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.....	57
2.1. Характеристика объекта исследования	57
2.2. Показания и противопоказания к хирургическому лечению немелкоклеточного рака легкого	61
2.3. Методика медиастинальной лимфодиссекции	62
2.4. Методика и показания к химиолучевой терапии больных немелкоклеточным раком легкого IА-IIIА стадий	67
2.5. Методы исследования	69
РАЗДЕЛ 3. НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО	72
РАЗДЕЛ 4. АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО ПО ГРУППАМ	85
4.1. Показатели сравнительного анализа 1-, 3-, 5-летней выживаемости больных с I стадией НМРЛ.....	86
4.2. Показатели сравнительного анализа 1-, 3-, 5-летней выживаемости больных со II стадией НМРЛ.....	88
4.3. Показатели сравнительного анализа 1-, 3-, 5-летней выживаемости больных с IIIА стадией НМРЛ	91

4.4. Определение факторов влияющих на выживаемость больных с	
IA-IIIА стадией НМРЛ методом пропорциональных рисков.....	99
4.4.1. Определение факторов влияющих на выживаемость больных со	
II стадией НМРЛ методом пропорциональных рисков	102
4.4.2. Определение факторов влияющих на выживаемость больных с	
IIIА стадией НМРЛ методом пропорциональных рисков	105
АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	108
ВЫВОДЫ.....	118
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	120
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ	121
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	122
ПРИЛОЖЕНИЕ	165

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы

Рак легкого занимает первое место в структуре заболеваемости, в развитых странах мира выявляют более 1,3 млн. заболевших в год. Лечение рака легкого (РЛ) остается неразрешенной проблемой, за последние 40 лет, несмотря на развитие методов лечения, в диагностике и результатах лечения этого заболевания особых изменений не произошло. Несмотря на разработку методов скрининга, улучшение диагностики и лечения в последнее время, в целом, результаты лечения больных РЛ остаются неудовлетворительными, а 5-летний срок переживают не более 15-16% пациентов [1; 3; 4; 7; 8; 9; 11; 16; 20; 21; 23; 24; 33; 34; 35; 161; 217]. РЛ остается важной мировой медицинской проблемой. Статистические данные (Таблица 1) по Европе, России и Украине за последние годы свидетельствуют о том, что ситуация остается сложной.

Таблица 1

Статистические данные выявления рака легкого

<i>Регионы</i>	<i>Всего больных</i>	<i>Летальность до года (%)</i>	<i>5-летняя выживаемость (%)</i>
США	220000	60,0	16,8
Россия	63000	61,0	12,0
Европа	391000	60,0	10,9
Япония	134000	58,0	25,6
ДНР	762	55,1	—
Украина	16500	63,9	9,4
80-85% больных раком легкого на момент выявления неоперабельные			

Несмотря на небольшое снижение заболеваемости, не улучшается выявляемость РЛ в ранних стадиях, практически не меняется выживаемость, уменьшается количество радикально пролеченных больных [5; 9; 10; 11; 13; 15; 17;

27; 38; 40; 44; 45; 46; 47; 53]. В ДНР в 2017 году выявлены 799 больных РЛ, из них большинство (65,3%) в III – IV стадиях заболевания [15; 20; 23].

Сравнение показателей сорокалетней давности с сегодняшними говорит о том, что тактика борьбы с РЛ направленная, главным образом, на совершенствование методов лечения, оказалась неэффективной и из впервые выявленных больных с РЛ, по разным причинам, только 15-20% оказываются операбельными [2; 6; 12; 22; 25; 32; 36; 39; 41; 48; 52].

Онкологи чаще стараются вылечить распространенный РЛ, лечение которого – процесс малоэффективный и мучительный для больного. Поэтому 5-летняя выживаемость больных РЛ в России и Украине не превышает 8-10%, в Европейских странах – 11-12%, а в США – 15-17%, что подтверждает мысль об актуальности проблемы РЛ в мировом масштабе [6; 14; 18; 19; 26; 37; 42; 43; 49; 51; 56; 57; 65; 273].

Операция остается основным методом лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). В то же время, следует заметить, что, несмотря на постоянное совершенствование хирургических методик, внедрение видеоторакоскопической и видеоассистированной и роботизированной техники [137; 168; 199; 334; 363], за последние 40 лет отдаленные результаты хирургического лечения НМРЛ (Таблица 2) практически не изменились.

Результаты химиолучевого лечения при РЛ остаются неутешительными, и только радикальная операция, выполненная при ранних стадиях РЛ, позволяет улучшить отдаленные результаты. Основным методом терапии РЛ является комбинированное лечение, основу которого составляет радикальная операция, эффективность которой может быть повышена за счет применения современной химиолучевой терапии [58; 67; 69; 82; 85; 87; 131; 146; 169; 175; 201; 212; 241; 242; 263; 273; 285; 286; 346; 353; 358; 361; 364].

Комбинированное лечение позволяет несколько улучшить выживаемость больных НМРЛ. В то же время, у пациентов с ранними стадиями IA-IV химиотерапия не только не улучшает, но даже может ухудшить отдаленные результаты [153; 175;

185; 192; 235; 243; 364]. Это только подтверждает тезис о необходимости адекватного стадирования РЛ. Лучевая терапия – эффективный компонент лечения РЛ, чаще неоперабельного. Особенно это касается современных методов лучевой терапии на линейных ускорителях, позволяющих минимизировать частоту постлучевых осложнений [131; 147; 148; 153; 164; 194].

Таблица 2

Результаты хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого

<i>Авторы и год публикации</i>	<i>5-летняя выживаемость, %</i>			
	<i>I ст.</i>	<i>II ст.</i>	<i>III ст.</i>	<i>Все ст.</i>
Вагнер Р.И. 1973	70,0	41,0	15,6	32,1
Петерсон Б.Е. 1976	48,5	41,3	18,4	-
Шеляховский М.В. 1976	61,9	41,9	9,4	-
Шулутко М.Л. 1981	49,1	24,4	8,0	-
Di Giorgio 1988	49,1	24,5	10,9	-
Nakanishi R. 1991	64,1	44,1	22,1	40,2
Безезов Х.С. 1992	33,5	24,8	18,0	26,7
Харченко В.П. 1994	69,9	29,8	22,2	-
Baltrami V. 1994	60,0	29,0	20,9	-
Mountain CF. 1994	62,0	41,0	31,0	-
Riquet M. 1997	56,0	46,6	20,8	45,8
Трахтенберг А.Х. 2000	63,4	43,5	22,1	33,6
Давыдов М.И. 2001	53,0	37,5	22,6	-

Показано, что центральный рак чаще возникает в зонах деления главных и долевых бронхов, поэтому в локальных стадиях НМРЛ возможны бронхопластические операции [54; 55; 59; 60; 70; 75; 77; 78; 79; 80; 81; 99]. В дальнейшем опухоль распространяется на окружающие ткани, дает метастазы в

регионарные лимфоузлы [50] и может быть радикально удалена только при пневмонэктомии (ПЭ) [68; 76; 89; 91; 93; 101; 102; 105]. Поэтому, с улучшением диагностики РЛ обязательно должно возрасть количество больных, которым может быть выполнена органосохраняющая операция [109; 110; 111; 112; 113; 121; 122]. В настоящее время доля бронхопластических операций составляет 5 – 15%.

Неoadъювантная ПХТ и адъювантная химиолучевая терапия, в качестве компонентов комбинированной терапии, позволяют выполнять органосохраняющие резекции легких в тех случаях, когда пневмонэктомия нежелательна в связи с возможностью возникновения осложнений в послеоперационном периоде. При этом отдаленные результаты и «качество жизни» пациентов не ухудшаются [109; 110; 112; 113; 126; 132; 139; 145; 151; 180; 237].

Публикации свидетельствуют о том, что непосредственные и отдаленные результаты после пластических резекций лучше, чем после ПЭ. Кроме того, сохранение функционирующей легочной ткани – один из немногих способов профилактики развития дыхательной недостаточности после операции [132; 139; 145; 151; 180; 237]. В то же время внедрение подобной тактики лечения НМРЛ должно основываться на коллегиальной оценке показаний к индивидуализации лечения и анализу влияния на результаты лечения изученных факторов прогноза.

Связь работы с научными программами, планами, темами

Работа является фрагментом кафедры онкологии и радиологии им. акад. Г.В. Бондаря Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» «Разработать эффективные способы первично-восстановительных органосохраняющих и органозамещающих радикальных и паллиативных операций, повысить эффективность комбинированного, комплексного и паллиативного лечения опухолей основных локализаций» (шифр работы УН 16.03.23). автор принимал непосредственное участие в разработке и внедрении способов хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого.

Цель исследования: повысить эффективность лечения больных немелкоклеточным раком легкого IA-IIIА стадий путем расширения показаний к хирургическому и комбинированному лечению местнораспространенного рака легкого, включающей органосохраняющие резекции легкого и современную химиолучевую терапию.

Для реализации поставленной цели были сформированы следующие **задачи**:

1. Проанализировать причины и факторы неудовлетворительных результатов современных способов хирургического и комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ) с использованием данных литературы и архивного материала Донецкого Республиканского онкологического центра имени профессора Г.В. Бондаря МЗ ДНР (РОЦ) с 2000 по 2016 годы.

2. Разработать эффективный способ комбинированной терапии резектабельного НМРЛ с использованием неоадьювантной химиотерапии (ХТ), бронхопластической резекции легкого и адьювантной химиолучевой терапии.

3. Сравнить результаты применения разработанного способа комбинированной терапии резектабельного НМРЛ по сравнению с полным удалением легкого в тех случаях, когда имеются относительные и абсолютные противопоказания к пневмонэктомии.

4. Показать эффективность разработанного способа комбинированной терапии резектабельного НМРЛ РЛ с применением бронхопластических резекций легкого (БПРЛ) по сравнению с пневмонэктомией на основании полученных непосредственных, отдаленных и функциональных результатов лечения.

5. Определить основные прогностические факторы, влияющие на непосредственные и отдаленные результаты лечения больных НМРЛ по предлагаемой схеме.

6. Показать возможности применения актуариальных расчетов выживаемости в оценке отдаленных результатов, определить надежность этих вычислений в плане соответствия актуариальных и фактических показателей.

7. На основании результатов проведенного исследования разработать рекомендации для комбинированного лечения больных немелкоклеточным раком легкого IA-IIIА стадий, включающего органосохраняющие бронхопластические резекции легкого для специализированных лечебных учреждений.

Объект исследования: немелкоклеточный рак легкого IA-IIIА стадий.

Предмет исследования: эффективность бронхопластических резекций легких и химиолучевой терапии у больных немелкоклеточным раком легкого IA-IIIА стадий.

Научная новизна исследования

Впервые, с целью улучшения непосредственных и отдаленных результатов хирургического и комбинированного лечения резектабельного рака легкого будет разработан и применен способ мультимодального подхода к лечению немелкоклеточного рака легкого, который включает в себе неoadъювантную химиотерапию (при IIIА стадии), бронхопластическую органосохраняющую резекцию легкого и адъювантную химиолучевую терапию резектабельного рака легкого (при IA-IIIА стадиях) и оценена его эффективность. Сформированы показания к назначению химиолучевой терапии при НМРЛ IA-IIIА стадий, в том числе в зависимости от факторов прогноза.

Теоретическая и практическая значимость работы

В исследовании доказана возможность выполнения в большинстве случаев органосохраняющих бронхопластических резекций при немелкоклеточном раке легкого IA-IIIА стадий.

Предложен комплекс мер, направленных на эффективное купирование и профилактику осложнений, которые сопровождают немелкоклеточный рак легкого в послеоперационном периоде.

Полученные непосредственные и отдаленные результаты после органосохраняющих бронхопластических операций при немелкоклеточном раке легкого IA-IIIА стадий позволяют считать их не только эффективными, но и

предпочтительными по сравнению с органорезецирующими способами хирургического лечения.

Предложенная методика может применяться для лечения больных резектабельным немелкоклеточным РЛ без отдаленных метастазов в онкологических стационарах, НИИ онкологии, педагогических процессах вузов медицинского профиля.

Материалы диссертационной работы внедрены в практику Республиканского онкологического центра им. проф. Г.В. Бондаря; Луганского Республиканского клинического онкологического диспансера, о чем получены справки о внедрении результатов. Полученные теоретические и практические данные используются в учебном процессе кафедр онкологии и радиологии им. академика Г.В. Бондаря Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького» МЗ ДНР.

Личный вклад соискателя

Автором в рамках данной НИР проведено изучение течения послеоперационного периода у больных после бронхопластических операций по поводу немелкоклеточного рака легкого. Соискатель принимал непосредственное участие в диагностике, определении тактики лечения, в хирургическом лечении данной категории больных в составе хирургических бригад, был ответственным за выполнение комбинированного и комплексного лечения больных местно-распространенным немелкоклеточным раком легкого. Автор также участвовал в сборе информации и формировании электронной базы первичного материала, в проведении его статистического анализа, обобщения и внедрения результатов, формулировке выводов и разработке практических рекомендаций.

В работах, выполненных в соавторстве, реализованы идеи соискателя. В процессе выполнения работы не использованы идеи и разработки соавторов.

Методология и методы исследования

При проведении работы клиническое обследование использовалось для оценки состояния больного при поступлении в стационар и в процессе лечения.

Эндоскопическое исследование бронхиального дерева (бронхоскопия) использовалось для оценки распространения опухолевого процесса и биопсии опухоли (для морфологической верификации диагноза), определения бронхов, пораженных и не пораженных опухолью, а также для измерения расстояния от карины трахеи до опухоли. Бронхоскопия также применялась в лечебных целях (санация бронхиального дерева) и для оценки состояния анастомоза, а также культы бронха.

Рентгенологическое исследование органов грудной клетки использовалось для исключения метастатического поражения легких и на начальном этапе диагностики, а также в послеоперационном периоде. Ультразвуковое исследование и компьютерная томография органов грудной и брюшной полости, малого таза и забрюшинного пространства применялись для оценки распространенности опухолевого процесса, диагностики рецидивов и метастазов опухоли. Формирование и оформление базы данных осуществлялось посредством использования пакета программы «Microsoft Excel». Статистический анализ проводился в пакетах «IBM SPSS Statistics» 21, 23 и 25 версий, статистическая обработка результатов исследования осуществлялась методами вариационной статистики с использованием пакета программы «STATISTICA» (версия 10.0).

Для оценки выживаемости пациентов в работе приводится значение медианы выживаемости больных, а также показатели отдаленной выживаемости больных, с указанием соответствующего, 95%, доверительного интервала (ДИ), а также с применением log-rank теста, Breslow и Tarone-Ware при методе Каплана-Майера (Kaplan-Maier; 1958), критерием Уилкоксона (Гехана) при методе Life Table (таблицы дожития) для оценки различий в кривых выживаемости. Продолжительность жизни рассчитана по накопленным фактическим данным, в том числе – с применением актуаральных методов. Показатели выживаемости Life Table по методу Катлера-

Эдерера (Cutler-Ederer, 1958); и Каплана-Майера (Kaplan-Maier, 1958) [117], сопоставлены с результатами расчетов по методике Меркова А.М., 1952 [72; 73; 74] и Волкова С.М., 1985 [28; 29; 30; 31]. Прогнозирование отдаленных результатов лечения и определение факторов, влияющих на выживаемость, выполнялось посредством проведения однофакторного и многофакторного анализа выживаемости больных методом регрессии Кокса [118].

Положения, выносимые на защиту

1. Разработанный способ комбинированной терапии резектабельного немелкоклеточного РЛ возможно применять в тех случаях, когда имеются относительные и абсолютные противопоказания к выполнению пневмонэктомии.

2. Разработанный способ комбинированного лечения немелкоклеточного РЛ, сочетающий неоадьювантную химиотерапию (при IIIA стадии) бронхопластическую резекцию легкого и адьювантную химиолучевую терапию, обеспечивает аналогичные и, даже лучшие, ближайшие и отдаленные результаты лечения по сравнению с пневмонэктомией, что показано при сравнении полученных непосредственных и отдаленных результатов лечения.

3. Разработанный способ радикального комбинированного лечения немелкоклеточного РЛ, целесообразно применять и при других формах развития немелкоклеточного РЛ.

4. Для оценки предполагаемых результатов лечения возможно использование основных прогностических факторов, влияющих на непосредственные и отдаленные результаты лечения больных немелкоклеточным РЛ.

5. Обосновано применение актуариальных расчетов выживаемости в оценке отдаленных результатов лечения, эти вычисления адекватно отражают соответствие актуариальных и фактических показателей.

Степень достоверности и апробация результатов

Комиссией по проверке состояния первичной документации диссертационной работы установлено, что имеющиеся результаты соответствуют определенным

разделам диссертации, объективно подтверждают достоверность исследования. Выводы вытекают из полученных результатов и соответствуют фактическому материалу. В работе использованы современные методы исследований. Исследования были проведены на аппаратуре, которая прошла метрологический контроль, что подтверждается актом метрологической экспертизы. Проверено наличие рабочих таблиц, графиков, вероятность проведенной статистической обработки материала. Таким образом, проверка первичной документации свидетельствует о полной достоверности всех материалов, на изучении и обработке которых написана диссертация. Замечаний к состоянию документации нет. Изложенные в диссертации материалы получены в результате исследования и обработки достоверных фактов, поэтому при сверке обобщенных данных с фактическими материалами обнаружено их полное соответствие (получен соответствующий акт).

Апробация работы состоялась 09.04.2019 г. на заседании кафедры онкологии и радиологии им. акад. Г.В. Бондаря Государственной образовательной организации высшего профессионального образования «Донецкий национальный медицинский университет им. М. Горького».

Результаты исследования были доложены и обсуждены на научно-практических конференциях, в том числе с международным участием: «XX Российский онкологический конгресс» (Москва, 2016), «I международный медицинский форум Донбасса «Наука побеждать... болезнь» (Донецк, 2017), «Современные аспекты диагностики и лечения пациентов с онкологическими заболеваниями» (Донецк, 2018), «Туберкулез и болезни легких: современные вызовы и пути решения» (Донецк, 2018), «X Съезд онкологов России» (Нижний Новгород, 2019).

Публикации

Результаты диссертационной работы опубликованы в 7 печатных работах, в том числе 3 статьи в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК МОН ДНР.

РАЗДЕЛ 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ ПО ПРОБЛЕМАТИКЕ БРОНХОПЛАСТИЧЕСКИХ
РЕЗЕКЦИЙ ЛЕГКИХ И КОМБИНИРОВАННОМУ ЛЕЧЕНИЮ
НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

**1.1. Обзор результатов исследований, посвященных применению
бронхопластических резекций при немелкоклеточном раке легкого**

Обзор данных литературы последних лет по лечению НМРЛ мы решили начать с анализа результатов исследований, посвященных эффективности применения БПРЛ у больных НМРЛ. А в подразделе 1.2. отразить результаты исследований химиолучевого лечения НМРЛ.

В исследовании 2016 года Левченко Н.Е. и соавторов [70], посвященному эффективности бронхопластических операций в лечении рака легкого, основной акцент сделан на хирургический компонент лечения. Разработана и внедрена собственная аутентичная классификация бронхопластических операций на основании полученных результатов и опыта исследовательского коллектива авторов. Частота послеоперационных осложнений в группе бронхопластических операций составила 20,2%, против 39,4% в группе пневмонэктомий ($p < 0,01$). Послеоперационная летальность в группе БПРЛ составила 4,8%, в группе ПЭ – 7,0%; ($p = 0,499$). Для оценки наблюдаемой выживаемости к основной группе бронхопластических резекций были подобраны копи-пары пневмонэктомий, сходные по размеру и гистологической структуре первичной опухоли, поражению регионарных лимфатических узлов, полу, возрасту, стороне поражения и в зависимости от проведенной лучевой или химиотерапии в нео- и адьювантных режимах. В ходе исследования авторы не выявили статистически значимых различий выживаемости ни в одной из групп. 5-летняя выживаемость при БПРЛ составила 44,6% и в группе ПЭ – 35,9%; ($p = 0,29$). При III стадии НМРЛ 1-летняя выживаемость в группе бронхопластических резекций

составила 86,6%, в группе пневмонэктомий – 78,1%. Три года пережили 41,4% больных после БПРЛ против 52,1% после ПЭ. Пятилетняя выживаемость составила 29,3% у больных после реконструктивных операций по сравнению с 25,7% после ПЭ. Медиана выживаемости составила 55,3 мес. против 39,0 мес., соответственно. Через год после бронхопластических вмешательств отмечено снижение объема форсированного выдоха за 1 сек. (ОФВ₁) на 0,73 литра (29,92%). При этом жизненная емкость легких (ЖЕЛ) и форсированная жизненная емкость легких (ФЖЕЛ) уменьшились на 1,01 (29,11%) и 1,06 (31,74%) литра, соответственно. В группе больных после пневмонэктомий через 12 мес. показатель ОФВ₁ сократился на 0,97 л (40,59%), ЖЕЛ и ФЖЕЛ уменьшились на 1,44 л (41,5%) и 1,31 л (41,07%), соответственно. Опираясь на полученные результаты, авторы приходят к заключению о сопоставимости двух методик. При соблюдении онкологических принципов органосохраняющие операции с бронхопластическим компонентом и адекватной лимфодиссекцией являются радикальными и не уступают ПЭ ни по частоте локорегионарных рецидивов, ни по отдаленному метастазированию. Отмечена тенденция к повышению выживаемости в группе реконструктивных оперативных вмешательств за счет более низкой смертности от неонкологических причин.

В одном из самых крупных российских исследований, выполненном коллективом РНЦРР во главе с профессором Харченко В.П. [110], результаты которого опубликованы в 2003 году, разработаны и изучены все возможные варианты хирургических вмешательств при раке лёгкого у 3452 пациентов в возрасте от 29 до 84 лет как в самостоятельном плане, так и в плане комбинированного лечения в сочетании с различными методиками лучевой терапии. Операции в объёме лоб-, билобэктомий выполнены 2049 (59,2%) больным, ПЭ – 1004 (29,1%), а экономных резекций – 399 (11,5%) больным. Применение реконструктивно-пластических операций на трахеобронхиальном дереве, позволяющих максимально сохранять функционирующую лёгочную ткань, значительно расширило показания к радикальному лечению у значительного числа больных раком лёгкого. Показатели

функции внешнего дыхания после органосохраняющих операций по данным спирографии, ингаляционной и перфузионной пневмосцинтиграфии расценены как удовлетворительные. Практически все больные сохранили трудоспособность. Лоб-, билобэктомий с клиновидной и циркулярной резекцией бронхов или бифуркации трахеи произведено 1166 (33,8%), ПЭ с резекцией бифуркации трахеи – 205 (5,9%), сегментарных резекций лёгкого с пластикой бронхов – 48 (3,4%). При изучении отдалённых результатов исследователи убедились в том, что комбинированное лечение с применением реконструктивно-пластических органосохраняющих операций обеспечивает самые высокие показатели продолжительности жизни оперированных больных. После реконструктивной лобэктомии при N0 5-летняя выживаемость составляет 61,5%, а после обычной ПЭ – 41,6%. При N2 этот показатель после реконструктивной лобэктомии составил 28,3%, а после ПЭ – 17,0%; ($p < 0,05$). При распространении рака лёгкого на главный бронх и бифуркацию трахеи выполняется ПЭ с резекцией бифуркации трахеи и лоб-, билобэктомия с резекцией бифуркации трахеи. Мы видим, что сроки 5-летней выживаемости больных после комбинированного лечения с применением органосохраняющей операции (42,4%) превышают эти же показатели после ПЭ с резекцией бифуркации трахеи (21,4%) в 2 раза, а сроки 10-летней выживаемости – в 3 раза (соответственно 25,5% и 8,6%). Комбинированное лечение с до- и послеоперационной лучевой терапией улучшило результаты лечения рака лёгкого с применением лоб-, билобэктомии с резекцией бифуркации трахеи. Показатель 5-летней выживаемости после комбинированного лечения составил 46,7%, тогда как при хирургическом лечении он равен 33,3%. Кроме того, показатель 5-летней выживаемости вполне сравним с общим средним показателем выживаемости всех больных раком лёгкого (42,8%) в РНЦРР после хирургического и комбинированного лечения. Таким образом, авторы заключают, что применение реконструктивно-пластических операций при комбинированном и хирургическом лечении опухолей лёгкого позволяют провести

оптимальное в функциональном отношении радикальное лечение, улучшая качество и увеличивая продолжительность жизни оперированных больных.

Рябов А.Б. и соавторы в представленной работе [93] привели результаты почти 70-летнего опыта (с 1947 по 2014 гг.) МНИОИ им. П.А. Герцена применения бронхопластических резекций при раке легкого и карциноиде легкого. Всего органосохраняющих пластических лобэктомий на момент 2014 года было выполнено 518, что составило достаточно высокий (17,7%) удельный вес относительно всех операций на легких по поводу рака легкого в данном центре. Из них 98 операций выполнено по поводу карциноида легкого. Послеоперационная летальность сократилась с 9,8% (1947 – 1970 гг.) до 2,9% (с 1980 по 2010 гг.), что является достаточно низким показателем среди ведущих мировых торакальных клиник. На 215 лобэктомий с циркулярной резекцией бронхов несостоятельность анастомоза наблюдалась у 4 (1,9%) больных, что также продемонстрировало высокий уровень торакальной хирургии.

Самым большим опытом органосzczędящих оперативных вмешательств при бронхолегочном раке в г. Донецке и в Украине в целом, за период с 1996 по 2018 гг. обладают торакальные хирурги ДоКТМО во главе со Ступаченко О.Н. [99]. Всего выполнено авторами 184 пластических резекций легких. Комбинированные резекции легких выполнены 53 больным. Мелкоклеточный рак гистологически выявлен у 32 пациентов, аденокарцинома – у 51, плоскоклеточный рак – у 86 и карциноид с признаками малигнизации – у 15 больных. В послеоперационном периоде умерло 6 (3,5%) больных, в 2 случаях причиной смерти оказались тяжелые сердечно-сосудистые нарушения, а в 4 – гнойно-септические осложнения. Отдаленные результаты изучены у 96 пациентов. Пятилетняя выживаемость у пациентов после пластической лобэктомии составила 35%: после комбинированной резекции легкого – 24%; сегментэктомии и атипичной резекции – 41%, что, по данным авторов, не уступает таковым показателям при ПЭ.

Hong T.H. и соавторы [219] провели исследование с целью выяснения и изучения клинических результатов после расширенных бронхопластических лоб- и билобэктомий. В период с марта 1995 года по декабрь 2015 года 540 пациентов с центрально расположенным НМРЛ подверглись БПРЛ. Среди них 63 пациентам была выполнена расширенная БПРЛ. Авторы ретроспективно проанализировали этих пациентов с точки зрения госпитальной смертности, послеоперационных осложнений и локального рецидива и сравнили клинические исходы с пациентами, которым в тот же период была проведена БПРЛ. У 10 (16%) пациентов были осложнения, связанные с анастомозом, включая 3 стриктуры, 5 бронхоплевральных свищей и 2 тромбоза легочной вены. Между расширенной БПРЛ и простой лобэктомией не было достоверных различий по внутрибольничной смертности (3% против 3%; $p=0,67$), осложнениям, связанных с анастомозом (16% против 9%; $p=0,07$) и локо-регионарным рецидивом (8% против 10%; $p=0,63$). Таким образом, расширенные БПРЛ представляют собой безопасную и выполнимую операцию, которая не ставит под угрозу принципы онкологии. Их можно считать подходящей альтернативой ПЭ и следует рассматривать у пациентов с центрально расположенными опухолями.

Higuchi M. с соавторами [216] провели исследование и сравнение хирургических результатов после ПЭ и операции по сохранению легочной ткани у пациентов с НМРЛ. С января 2004 года по декабрь 2015 года 18 пациентов подверглись пневмонэктомии (группа ПЭ), а 12 пациентам была выполнена операция с сохранением легочной функции (группа СЛФ) в больнице медицинского университета г. Фукусима. Клинико-патологические факторы были статистически сопоставлены между двумя группами. 5-летняя безрецидивная выживаемость (БВ) в группе ПЭ и СЛФ составила 51,4% и 74,1%; ($p=0,298$). 5-летняя общая выживаемость (ОВ) в группах ПЭ и СЛФ составила 52,5% и 56,6%, соответственно ($p=0,748$). Краткосрочные результаты были лучше в группе СЛФ, чем ПЭ. Однако долгосрочные результаты в обеих группах были схожими.

Преимущество химиолучевой терапии рака легких в обеспечении негативного (R0) бронхиального края изучали в своем исследовании Sato H. с соавторами [337]. В этом исследовании они изучили состояние бронхиального края резекции, а также клинические исходы при бронхопластических операциях с химиолучевой терапией (ХЛТ) или без для НМРЛ. Всего в исследование было включено 58 пациентов с НМРЛ. Среди них 38 пациентов подверглись бронхопластическим операциям, а 20 пациентам была выполнена бронхопластическая операция после химиолучевой терапии. Интраоперационная диагностика края бронха показала, что пациенты в группе БПРЛ имели значительно более высокую степень положительного края, требующего ререзекцию бронхов, чем группа после химиолучевой терапии ($p=0,023$). После дополнительной резекции положительных краев бронха никакой значимой разницы между этими двумя группами не было выявлено. Также не наблюдалось никаких существенных различий в послеоперационных осложнениях и выживаемости между этими двумя группами. Полученные результаты показывают, что предоперационная химиолучевая терапия может помочь обеспечить интраоперационный отрицательный край бронха. Проведенное исследование также указывает на то, что возможно применение БПРЛ после химиолучевой терапии.

Qiu T., Xu X. [348; 360] и другие исследователи продемонстрировали возможность и технические особенности выполнения БПРЛ с роботизированной поддержкой. Обычно это делается с помощью открытой хирургии или видеоассистированной торакоскопической хирургии (VATS).

D'Andrilli A., Maurizi G. и др. [171] показали долгосрочные результаты после протезирования при резекции легочной артерии с длинными сегментами, для избежания ПЭ у больных центральным РЛ. В период с 1991 по 2015 год 24 пациента подверглись резекции большого сегмента легочной артерии (ЛА) или расширенной резекции. Материалы, используемые для реконструкции ЛА (20 пациентов), включали легочную вену у 12 пациентов, аутологичный перикард – у 4, свиной перикард – у 3 и бычий перикард – в 1. Послеоперационные осложнения составили

29,1%. Никаких осложнений, связанных с реконструктивной процедурой, а также послеоперационной смертности не зафиксировано. Полная проходимость восстановленного участка ЛА показана у всех пациентов с помощью послеоперационной компьютерной томографии с контрастированием, выполняемой каждые 6 месяцев. Стадия опухолевого процесса варьировала от I до IIIA. Пятилетняя ОВ и показатели безрецидивной выживаемости составили 69,9% и 52,7%, соответственно, при медиане в 41 месяц. Авторы пришли к выводу, что резекция длинного сегмента ЛА является возможным, безопасным и эффективным вариантом альтернативы ПЭ. Долгосрочные результаты подтверждают онкологическую эффективность этой операции.

Коллектив авторов во главе с Zhao L.L. [366] проводили анализ бронхопластической и бронхоангиопластической лобэктомии НМРЛ на основе 10-летнего опыта работы с 161 пациентом. Последующая информация была получена для 88,8% пациентов. Прогностический анализ проводился с использованием модели пропорциональных рисков Кокса. Было сделано 133 бронхопластических и 28 бронхоангиопластических операций. Были выполнены 97 циркулярных и 64 клиновидных бронхиальных резекций. 90-дневная послеоперационная смертность составила 3,1% (5/161), а у 24,8% (40/161) пациентов были послеоперационные осложнения. 5-летняя ОВ составила 53,4%, а 5-летняя безрецидивная выживаемость (БРВ) - 48,2% для всей серии случаев; эти показатели выживаемости составили 67,7% и 55,7% для I стадии ($n = 31$), 64,4% и 58,9% для II стадии ($n = 62$) и 36,9% и 31,9% для III стадии заболевания, соответственно. Однофакторный анализ показал, что возраст >65 и более высокий класс pN были связаны с худшей общей выживаемостью, тогда как правосторонняя локализация опухоли, неороговевающий тип опухоли и более высокий критерий pT и pN были связаны с худшей БРВ. Многомерный анализ показал, что pN является единственным независимым фактором худшего результата. Исследователи пришли к таким выводам: БПРЛ являются относительно безопасными операциями для указанных пациентов с НМРЛ, связанных с низкой частотой

послеоперационных осложнений, но благоприятной долгосрочной выживаемостью. Признание прогностических факторов помогает улучшить результаты для этих пациентов.

Исследователи Yang S.M., Kuo S.W. и Lee J.M. [363] в своей работе тщательно описали методику выполнения торакоскопической бронхопластической операции с использованием роботизированной техники. Были выполнены три торакоскопические роботические бронхопластические операции (n=3). На основе исследования авторы предлагают использовать роботизированную торакоскопическую хирургию для получения определенных преимуществ перед обычной торакоскопической хирургией ввиду большей точности и безопасности при выполнении БПРЛ.

Augustin F. с соавторами [137] продемонстрировали результаты минимально инвазивных видеоассистированных торакоскопических хирургических резекций легких за длительный период времени и включавших в себя билобэктомии, БПРЛ и ПЭ. В период с 2009 по 2014 год видеоассистированная торакоскопическая резекция (ВАТР) была выполнена 370 пациентам с общим коэффициентом конверсии 5,1%. В данных исследованиях не было зафиксировано госпитальной смертности. Осложнения, связанные с необходимостью повторных вмешательств, имели место у трех пациентов (10,3%): одна несостоятельность культи бронха после ПЭ, один гематоторакс после завершения ПЭ и один хилоторакс. Все осложнения лечились также с помощью ВАТР. Локального рецидива опухоли во время наблюдения в течение 26 месяцев не было. У двух пациентов был второй первичный рак легкого, а у четырех пациентов было отмечено отдаленное метастазирование. Таким образом, в связи с растущим опытом, расширенные видеоассистированные торакоскопические резекции стали возможны в отдельных случаях с низкой периоперационной частотой осложнений и смертности.

Коллектив авторов во главе с Luciano G. [257] представили результаты трахеобронхопластических операций при НМРЛ на основе опыта одного центра. Был проведен ретроспективный обзор всех пациентов, перенесших трахеобронхиальную

резекцию при раке бронхов в период с 2004 по 2012 год с описанием резекций бронхов и комбинированных резекций бронхов и сосудов, всего 22 пациента. В группе БПРЛ и ПЭ периоперационная смертность 7,1% и 28,5%, соответственно; уровень осложнений составил 21,4% для БПРЛ и 42,8% для ПЭ. Однолетняя выживаемость составила 84% для БПРЛ и 53% для ПЭ; трехлетняя выживаемость составила 65% и 35%, соответственно ($p=0,24$). Отсутствие метастатического поражения в лимфоузлах было связано с лучшим прогнозом и трехлетней выживаемостью – 69% в группе N0 против 36% в группе N+. Авторы полагают, что их опыт показал, что циркулярные БПРЛ позволили получить удовлетворительный локальный контроль над опухолью даже у пациентов с предоперационными противопоказаниями к ПЭ.

Pishchik V.G., Zinchenko E.I. и др. [323] представляют начальный опыт торакоскопической лобэктомии. Верхние БПРЛ с ипсилатеральной медиастинальной лимфодиссекцией проводились двум пациентам в 2012 году. Интраоперационных и послеоперационных осложнений зафиксировано не было. Также не было рецидивов в течение двух лет после операции. Авторы пришли к выводу, что торакоскопические БПРЛ оказались безопасными и эффективными у отдельных пациентов с центральным расположением опухоли, которые не были распространены за пределы долевого бронха.

Palade E., Holdt H., Passlick B. [312] в своем исследовании хотели получить ответ на вопрос: влияет ли техника выполнения шва на послеоперационную частоту осложнений бронхиального анастомоза после циркулярной резекции при НМРЛ. Целью этого исследования было сравнить две технологии шва для восстановления бронхов после резекции бронха с пластикой. В группе А ($n=20$) анастомоз формировали с использованием непрерывного шва мембранозной части и отдельного шва для остальной части окружности. В группе В ($n=40$) использовался телескопический непрерывный шов. Интраоперационная оценка анастомоза выявила следующее: проходимость 100% в обеих группах, начальная воздухонепроницаемость (100 против 82,5%; $p=0,047$) и укрепление швов – 85%

против 5%. Прерывистый шов является наиболее предпочитаемой техникой, и может быть выполнен в нескольких вариантах, которые могут повсеместно использоваться с хорошей способностью компенсировать несоответствие размеров. Телескопический непрерывный анастомоз является менее трудоемким и долговечным, но благоприятен для бронхов большого калибра, особенно при несоответствии размера бронхов.

Результаты одноцентрового 30-летнего исследования представлены авторами во главе с Nagayasu T. [293]. Проведен ретроспективный обзор 213 пациентов, которым была выполнена БПРЛ в качестве хирургического лечения РЛ в период с 1980 по 2010 год. Пациенты были разделены на две группы: первая – с 1980 по 1995 и вторая – с 1996 по 2010 годы. Бронхопластические и бронхоангиопластические операции выполнялись у 100 (75,8%) и 32 (24,2%) пациентов в первом периоде и у 61 (75,3%) и 20 (24,7%) пациентов, во втором периоде. Общие 90-дневные послеоперационные осложнения и летальность составили 25,8 и 9,8% в первом периоде и 45,7 и 2,5% во втором периоде, соответственно. Тридцатидневная летальность составила 6,8% в первом периоде и 0% во втором периоде. Пятилетняя выживаемость - 41,1% (n=132) в первом периоде и 61,5% (n=81) во втором периоде (p=0,0003). При сравнении бронхопластических и бронхоангиопластических операций 5-летняя выживаемость составляла 45,6 и 26,5% в первом периоде (p=0,0048) и 60,9 и 62,1% во втором периоде (p=0,8131). Использование многомерного анализа для выявления потенциальных прогностических факторов показало: тип операции (бронхоангиопластика), послеоперационные осложнения и гистология (неороговевающий плоскоклеточный рак) были значимыми факторами, влияющими на выживаемость в первый период, но ни один из факторов существенно не повлиял на выживаемость во втором периоде. Таким образом, данное исследование показывает, что прогресс в предоперационном стадировании и периоперационном лечении очень важен и это должно учитываться при выборе метода лечения пациентов.

Отчет о 64 случаях оценки ПЭ и БПРЛ при лечении НМРЛ опубликовал Yang H. вместе с соавторами [362]. Из 64 пациентов 25 подверглись пневмонэктомии (6 справа и 19 слева) из-за вовлечения ипсилатерального ствола легочной артерии. Общая 1-, 3- и 5-летняя выживаемость составила 93,6%, 69,0% и 45,1%, соответственно, а в 489 стандартных лобэктомиях, выполненных одной и той же группой хирургов за тот же период – 92,5%, 77,3% и 56,9%, соответственно. Существенной разницы между 5-летними кумулятивными коэффициентами выживаемости между двумя группами не было ($p=0.226$). Исследователи пришли к выводу, что ПЭ и БПРЛ по-прежнему являются одним из вариантов для пациентов с адъювантной химиолучевой терапией, несмотря на то что стандартная лобэктомия остается основным типом операции.

Споры о недостатках и преимуществах клиновидной и циркулярной резекции бронхов при РЛ все еще не утихают и нет однозначного мнения по данному вопросу. Park S.Y. вместе с соавторами [316] опубликовали результаты одного из самых всеобъемлющих исследований. Они ретроспективно проанализировали результаты лечения 191 пациента, которым в период с 2001 по 2009 год была выполнена клиновидная бронхопластическая лобэктомия с медиастинальной лимфодиссекцией. Было исследовано 174 пациента мужского пола со средним возрастом $61,8 \pm 8,2$ года. Средняя продолжительность наблюдения составила 28 месяцев. У девяти пациентов наблюдались тяжелые послеоперационные осложнения: бронхоплевральные фистулы ($n=3$), некроз на участке бронхопластики ($n=1$) или обструкция (стеноз анастомоза различной степени выраженности, $n=5$). Послеоперационная смертность составила 3,7%. Локо-регионарные рецидивы отмечались у 17 и 12 пациентов, соответственно. 5-летняя ОВ составила 62,8%. 5-летняя ОВ составила 68,6% в N0, 64,4% в N1 и 52,6% в N2 ($p = 0,09$). 5-летняя ОВ и безрецидивная выживаемость составила, соответственно, 85,3% и 78,9%. Многомерный анализ показал, что клиновидная бронхопластическая лобэктомия для лечения рака легких является безопасной и выполнимой процедурой, которая не ставит под угрозу принципы онкологии и

радикализма. Её можно рассматривать как подходящую альтернативу лобэктомии и ПЭ, независимо от состояния лимфоузлов.

Kojima F., Yamamoto K. и др. [238] в ретроспективном исследовании искали факторы, влияющие на выживаемость после лобэктомии при резекции легочной артерии для первичного рака легких. С 1986 по 2006 год 61 (3%) из 2296 пациентов нуждались в резекции легочной артерии, во избежание ПЭ при лечении РЛ. Авторы выполнили 34 периферических резекции и 27 клиновидных резекций бронхов, сопровождаемых лобэктомией или билобэктомией. После операции из 14 пациентов умерли 2 (смертность 3,3%), а осложнения развились у 23,0%. Хотя у 7 пациентов были локальные рецидивы (четыре внутригрудных и три в лимфатических узлах средостения), рецидивов не наблюдалось вдоль линии шва легочной артерии. При среднем периоде наблюдения $46,0 \pm 40,5$ месяцев общая и безрецидивная выживаемость для всех случаев составила 47,0% и 40,0% для 5 лет и 40,2%, и 33,6% для 10 лет. Многовариантный анализ показал, что N-статус является единственным прогностическим фактором как общей, так и безрецидивной выживаемости. Анастомозированный участок не подвергался риску локального рецидива. Эти данные обосновывают легочную ангиопластику как ценный вариант при лечении РЛ.

Краткий одноцентровой ретроспективный обзор опубликовал Utsumi T. с соавторами [351]. С 1992 по 2007 год в торакальном отделении центра БПРЛ выполнили 60 пациентам. Для 20 пациентов проводилась химиолучевая терапия, из них 10 также прошли лучевую терапию. Послеоперационная смертность и осложнения составили, соответственно, 1,7% и 33,3%. Химиолучевая терапия не оказывала существенного влияния на эти показатели, хотя осложнения, связанные с бронхиальными анастомозами, происходили исключительно у пациентов, получивших эту терапию. Общая 5-летняя выживаемость составила 51,0%, в группе пациентов с pN0 - 67,9% и в группе pN1 - 60,0%; при I стадии и II стадии - 79,1% и 59,9%, соответственно, показали лучшую выживаемость по сравнению с пациентами с pN2 - 16,9%, а также при стадии III - 21,8% и стадии IV - 0%. Кроме того,

выживаемость пациентов с I и II стадиями была значительно выше, чем выживаемость пациентов с III и IV (59,9% против 14,3%, $p=0,0158$). Авторы пришли к выводу, что пациентам I, II стадий или с заболеванием pN0-1 следует выполнять бронхопластические резекции с возможной химиолучевой терапией и контролем послеоперационных осложнений.

Yoshiya K. и др. [365] представили результаты ретроспективного 40-летнего моноцентрового исследования проводившегося в период с 1963 по 2007 год, посвященного применению БПРЛ при РЛ. Средний возраст пациентов составил 62,5 года (диапазон от 20 до 78 лет). БПРЛ были выполнены в 119 случаях: клиновидная лобэктомия (КЛ) в 10 случаях, рукавная сегментэктомия в 5 случаях, клиновидная сегментэктомия (КСЭ) в 2 случаях, рукавная резекция в 2 случаях и клиновидная резекция в 1 случае. Плоскоклеточный рак был наиболее часто встречающимся гистологическим типом заболевания (78%), аденокарцинома (12%) и другие гистологические типы (10%). Опухоль была центральной у 125 пациентов (90%), периферическая у 14 пациентов (10%). Сосудистая резекция и реконструкция проводились у 16 пациентов. Ранние осложнения наблюдались у 6 пациентов (4,3%). Пятилетняя выживаемость у пациентов с плоскоклеточной карциномой составила 63,2%, а у пациентов с аденокарциномой – 26,3%. Пациенты с аденокарциномой, N2+ статусом или выраженным бронхиальным анастомозитом показали худший прогноз ОВ.

Сравнительный анализ БПРЛ и ПЭ при РЛ провели китайские коллеги во главе с Wang C. [355]. Целью исследования было сравнение 5-летней выживаемости и осложнений бронхопластической циркулярной резекции и ПЭ при РЛ. Подверглись анализу данные 173 пациентов, подвергшихся циркулярной БПРЛ, и 435 пациентов, перенесших ПЭ с января 1990 года по декабрь 2000 года. Также были проанализированы осложнения и периоперационная летальность. Общая 5-летняя выживаемость при циркулярной БПРЛ и ПЭ составила, соответственно, 42,3% и 30,9% ($p=0,007$). 5-летняя выживаемость при резекции правой легочной вены была

лучше, чем при резекции слева ($p=0,004$ (N0), $0,025$ (N1), $0,042$ (N2)). У пациентов с раком левого легкого без поражения лимфоузлов выживаемость после циркулярной БПРЛ была лучше, чем после ПЭ. Авторы пришли к следующим выводам: у пациентов, подходящих для БПРЛ или ПЭ, необходимо выполнить БПРЛ для лечения РЛ, особенно при левосторонней локализации опухоли на I стадии. БПРЛ и ангиопластические операции не увеличивают выживаемость пациентов по сравнению с ПЭ.

Abdelsattar Z.M. и Shen K.R. [126] представили данные национального исследования США, посвященного закономерностям и результатам после БПРЛ в сравнении с пневмонэктомией (ПЭ), а также выясняли, являются ли отношения количества БПРЛ к ПЭ действительным маркером качества клиники. Авторы констатируют, что больничные коэффициенты отношения БПРЛ к ПЭ не связаны с лучшими результатами, скорректированными с учетом риска и, следовательно, не могут быть действительными мерами качества клиники.

Pagès P.V. вместе с коллегами [309] по результатам ретроспективного общенационального французского исследования полагает, что БПРЛ может обеспечить лучшие результаты, чем ПЭ для немелкоклеточного рака легкого. С 2005 по 2014 год во французской базе данных Epithor был зарегистрирован 941 пациент с БПРЛ и 5318 пациентов с ПЭ. Скорректированное соотношение риска (СР) для смертности после ПЭ было значительно выше при рассмотрении с использованием согласованного анализа (сопоставление СР 1,63; $p=0,002$, взвешенный СР 0,97; $p=0,92$). То же самое справедливо и для безрецидивной выживаемости (сопоставление СР 1,49; $p=0,01$, взвешенный СР 1,03; $p=0,84$). Несмотря на данные о периоперационных результатах в пользу ПЭ, ранняя общая и безрецидивная выживаемость была в пользу БПРЛ. По мнению исследовательской группы, БПРЛ должна быть предпочтительна в случаях, когда она технически выполнима.

Ma Q.L., Guo Y.Q. и другие соавторы [260] в ретроспективном исследовании искали ответ на вопрос: что предпочтительнее в лечении НМРЛ Т3 (центральной

локализации) – БПРЛ или ПЭ. В исследовании были ретроспективно проанализированы 100 пациентов, подвергшихся БПРЛ (n=58) или ПЭ (n=42). Для уменьшения погрешности все пациенты были выбраны в соответствии со следующими критериями: (I) опухоль, расположенная в главном бронхе, менее чем на 2 см от карины трахеи; (II) не было поражения N2; (III) индукционная терапия не применялась; (IV) была достигнута полная резекция (R0). Пациенты с РЛ и ПЭ имели сопоставимый средний возраст, распределение по полу, средний объем выдоха за 1 секунду (FEV₁), стадию и уровень опухоли. Послеоперационная смертность (3,4% против 4,8%; p=1,0) и осложнения (41% против 38%; p=0,74) были одинаковыми между двумя группами. Рецидивы наблюдались у 48% пациентов после БПРЛ и у 31% пациентов после ПЭ (p=0,08). 5-летняя выживаемость после БПРЛ (64,8%) и ПЭ (61,4%) не была существенно различной (p=0,20). Многовариантный анализ выживаемости показал, что не было независимых прогностических факторов. Авторы делают следующий вывод: БПРЛ не ухудшает показатели выживаемости при НМРЛ Т3 с центральной локализацией по сравнению с ПЭ. Это адекватная онкологическая резекция, и она должна рассматриваться как первоочередное хирургическое лечение, если при этом достигается полная резекция.

Анализ вероятности сопоставления долгосрочных результатов, выживаемости и качества жизни после рукавной резекции бронхов или пневмонэктомии для немелкоклеточного рака легкого проводили Andersson S.E., Rauma V.H. с другими соавторами [132]. Ученые оценили хирургические результаты и «качество жизни» у пациентов, которым проводили операции при центральном НМРЛ, используя БПРЛ или ПЭ. В общей сложности 641 пациент с НМРЛ прошел лечение с 2000 по 2010 годы. БПРЛ выполнили у 40 (6,2%), а у 67 (10,5%) – ПЭ. В 2011 году всем живым пациентам был отправлен вопросник о качестве жизни (*15D Health-Related Quality of Life*), на который ответили 83% респондентов. Периоперационная частота осложнений и картина были сходными, но группа после БПРЛ имела менее серьезные осложнения (p<0,027). Одна периоперационная смерть (2,5%) была в группе БПРЛ и

в 4 случая в группе ПЭ (6%). 90-дневная смертность составила 5% ($n=2$) для БПРЛ и 7,5% ($n=5$) для ПЭ. При последующем наблюдении показатель общего рецидива не отличался ($p=0,187$). «Качество жизни», исследуемое посредством системы 15D, не показало существенной разницы в отдельных измерениях или общих баллах, но пациенты после БПРЛ имели преимущество в процессе движения или дыхания. 5-летняя выживаемость не различалась между группами ($p=0,458$). В ходе исследования авторы пришли к противоречивым выводам о предпочтительном использовании БПРЛ, когда это возможно, из-за меньшего количества осложнений, но авторы не считают БПРЛ радикальным вариантом оперативного лечения.

Коллеги из Китая во главе с Рап Х. [313] провели сравнение результатов 10-летнего опыта работы одной клиники в коротком и долгосрочном периоде между БПРЛ и ПЭ. Авторы ретроспективно рассмотрели 105 пациентов РЛ старше 70 лет, которым выполнены БПРЛ или ПЭ в Шанхайской больнице исследования грудной клетки, с января 2003 года по декабрь 2012 года. Группа БПРЛ характеризовалась более длительным хирургическим вмешательством (162,7 против 140,9 минут, $p=0,01$) и более коротким послеоперационным пребыванием (13,7 против 18,1 дней, $p=0,02$), чем группа ПЭ. Не было различий в госпитальной смертности ($p=1,00$) или частоте послеоперационных осложнений ($p=0,40$) между этими группами. Модель логистической регрессии показала, что предоперационный прогнозируемый объем вынужденного выдоха за 1 секунду был единственным независимым фактором риска развития осложнений ($p=0,04$). По показателям выживаемости БПРЛ продемонстрировала лучший прогноз, чем ПЭ (медиана 50,0 против 20,0 месяцев, $p<0,01$). А в подгрупповом анализе БПРЛ показала лучшую выживаемость в случаях N0 ($p=0,03$) и N1 ($p<0,01$), но не в N2 случаях ($p=0,36$). БПРЛ также показала лучшую выживаемость у пациентов с I и II стадиями ($p=0,03$), но не у пациентов III стадии ($p=0,10$). По мнению авторов, хотя ПЭ можно было безопасно выполнить у пациентов старше 70 лет с хорошим легочным объемом, БПРЛ по-прежнему рекомендуется как

предпочтительная и менее травмирующая операция, сохраняющая паренхиму легкого с лучшими отдаленными результатами.

Интересное исследование эффективности БПРЛ у пациентов НМРЛ с N1-статусом провел Berry M.F. с соавторами [143]. В этой работе проанализированы пациенты, которым выполнили ПЭ и БПРЛ без химиолучевой терапии для НМРЛ T2-3N1M0 в одном учреждении с 1999 по 2011 год. Выживаемость оценивали по методу Каплана-Мейера, а для оценки влияния степени резекции на выживаемость использовали регрессию пропорциональных рисков Кокса. В течение исследуемого периода 87 пациентов подверглись операции: ПЭ 52 (60%) или БПРЛ 35 (40%) при T2-3N1M0 НМРЛ. Послеоперационная смертность – 3,8% (2 из 52) против 5,7% (2 из 35) ($p=0,68$) и средняя продолжительность пребывания в стационаре – 5 дней (4-7) против 5 (4-7) дней ($p=0,68$) были практически одинаковыми между двумя группами. 3-летняя выживаемость после ПЭ – 46,8% (95% ДИ, 31,8 – 60,4) и БПРЛ (65,2% (95% ДИ, 45,5 – 79,3) существенно не различались ($p=0,23$). При многофакторном анализе выживаемости, который включал степень резекции, возраст, стадию только увеличение возраста прогнозировало худшую выживаемость (отношение рисков 1,03, $p=0,03$). В итоге авторы весьма справедливо отметили, что выполнение БПРЛ вместо ПЭ при НМРЛ в стадии N1 не влияет на отдаленную выживаемость пациентов.

Berthet J.P., Paradela M. и др. [144] полагают, что БПРЛ это еще один шаг для предотвращения ПЭ при центральном РЛ. Цель исследования – оценить хирургические результаты применения БПРЛ при НМРЛ при условии сохранения легочной ткани, при возможности, избегая ПЭ. Авторы включили 27 пациентов в возрасте $62,7 \pm 8,2$ лет (диапазон 49 – 83 года) с объемом выдоха за 1 секунду (FEV_1) $2,27 \pm 0,6$ (диапазон 1,6 – 2,7). 11 пациентам выполнены бронхоангиопластические операции. БПРЛ выполнена всем пациентам без летальных исходов. Локальных рецидивов зафиксировано не было. Среднее время наблюдения составляло 28 ± 19 месяцев (диапазон – 7-72 месяца). Общая 5-летняя выживаемость составила 62%. Авторы полагают, что у пациентов с центральным НМРЛ должна быть обсуждена

возможность выполнения БПРЛ, чья безопасность и надежность соответствует ПЭ. Также определено, что функциональная эффективность выше при правосторонней БПРЛ, чем при левосторонней.

Schirren J., Schirren M. и др. [339] в своем исследовании пытались ответить на вопрос является ли ПЭ альтернативой БПРЛ у больных РЛ. Авторы утверждают, что ПЭ не дает никаких преимуществ даже при распространенном поражении внутригрудных лимфоузлов, а расширенная лимфодиссекция не является противопоказанием для БПРЛ. Частота рецидивов ниже после БПРЛ, несмотря на одинаковую радикальность для обоих вариантов хирургического лечения. Смертность и осложнения значительно ниже при БПРЛ. БПРЛ связана с более высоким уровнем выживаемости и улучшением «качества жизни» даже у пожилых пациентов.

Versteegh M. и соавторы [352] провели ретроспективное групповое исследование, чтобы проверить, является ли БПРЛ, безопасной альтернативой ПЭ у пациентов с центральными опухолями. В общей сложности 78 пациентов подверглись БПРЛ и 89 – ПЭ при центральном НМРЛ, в период с января 1995 года по январь 2010 года. Ранняя смертность (сразу после операции либо в течение 30 дней после операции) в группе БПРЛ составляла 1,3% (1 пациент) и 9,0% (8) в группе ПЭ ($p=0,038$). В группе БПРЛ в 6,4% (5) развилась бронхоплевральная фистула; в группе пневмонэктомии - 4,5% (4); ($p=0,735$). Медиана выживаемости в группе БПРЛ составила 90 месяцев, а 1- и 5-летняя выживаемость составила 88% и 61% соответственно. Медиана выживаемости в группе ПЭ - 17 месяцев с 1- и 5-летней выживаемостью 63% и 24% соответственно. Разница в выживаемости была значительной $OR = 3,27$ (95% ДИ 2,11 – 5,08; $p<0,001$). Влияние стадии TNM как фактора не было статистически значимым в дополнение к варианту операции ($p=0,079$). В группе БПРЛ 5 - летняя безрецидивная выживаемость составила 62%, а в группе ПЭ – 34% ($p=0,05$). Исследователи утверждают, что пациенты с центральным

НМРЛ после БПРЛ, имеют более низкую смертность и лучшую выживаемость, чем пациенты в группе ПЭ.

Stallard J. с сотрудниками [345] провели обширный метаанализ почти 3000 пациентов и пришли к заключению, что пятилетняя выживаемость составила 50% для БПРЛ по сравнению с 30% для ПЭ. Послеоперационная летальность составила 3% против 6% при ПЭ, а локальный рецидив возник у 17% против 30%. Эти результаты согласуются для всех 13 групповых исследований, представленных здесь, многие из которых документированы за более чем 20-летний опыт центров. Но во всех групповых исследованиях по этому вопросу имеются существенные недостатки, поскольку из-за их нерандомизированного характера причиной невыполнения БПРЛ может быть более высокая стадия развития заболевания, которое, как правило, означает, что пациенты, перенесшие ПЭ, будут иметь более низкую ожидаемую выживаемость и более высокий уровень локального рецидива.

На данный момент существуют противоречивые мнения на счет того, стоит ли выполнять БПРЛ слева, либо возможно ограничиться лишь ПЭ. Wang L. и соавторы [356] провели исследование для сравнения результатов БПРЛ и ПЭ для лечения пациентов с НМРЛ левого легкого. В этом ретроспективном исследовании участвовали 135 пациентов, которые подверглись БПРЛ (n=87) или левосторонней ПЭ (n=48), с января 2006 года по декабрь 2011 года. Левосторонняя БПРЛ была выполнена в тех случаях, когда это было технически возможно. Сравнивались клиничко-патологические особенности и результаты лечения в обеих группах. Выживаемость оценивали с использованием метода Каплана-Мейера, лог-рангового критерия. Существенных различий в общих клиничко-патологических особенностях (возраст, пол, метастазы в лимфатические узлы, патологическая стадия и осложнения межбронхиального анастомоза) между пациентами, перенесшими левостороннюю БПРЛ и левую ПЭ, не было выявлено. Длительность операции и степень кровотечения была выше для БПРЛ, чем при ПЭ; однако пациенты, перенесшие левостороннюю БПРЛ, достигли значительно более продолжительной общей выживаемости, чем

пациенты, которым была проведена ПЭ. Полученные результаты показывают, что левосторонняя БПРЛ может обеспечить лучшую выживаемость, чем левосторонняя ПЭ у отдельных пациентов. Поэтому, если это осуществимо, то левосторонняя БПРЛ может быть методом выбора для больных НМРЛ.

Chunwei F. с соавторами [165] оценил БПРЛ и реконструкцию легочной артерии при бронхогенном раке. С 1976 по 1995 год 78 пациентам со средним возрастом 55,1 года (в диапазоне 26-69 лет) были выполнены БПРЛ по поводу НМРЛ, включая реконструкцию легочной артерии (ЛА) у 21 пациента. Выполнено 21 БПРЛ с реконструкцией ЛА. Диагноз после патогистологии: плоскоклеточный рак у 56 пациентов, аденокарцинома – у шести, аденосквамозная карцинома – у 10, нейроэндокринная карцинома – у 2, а у 4 – другие виды. Не было выявлено положительной границы резекции бронхов (R0). Сравнение разницы показателей выживаемости между группами проводили в соответствии с лог-ранговым критерием. Летальность (30 дней) составила 3,8% (3/78). Длительный ателектаз, требующий повторной бронхоскопии, был наиболее распространенным осложнением, которое имело место у 12 пациентов (16%). Верифицированный рецидив в зоне анастомоза, наблюдался у четырех пациентов. Общая 5- и 10-летняя выживаемость составила 48,9 и 38,8% соответственно. 5- и 10-летняя выживаемость пациентов I стадии НМРЛ была 66,1 и 57,5%, II стадии – 62,8 и 44,2% соответственно. 3- и 5-летняя выживаемость пациентов III стадии составила 11,1 и 0% ($p=0,0000$). 5-летняя выживаемость для пациентов с диагнозом N0 ($n=36$) составила 63,3%, 53,6% для пациентов с N1 ($n=26$) и для N2 ($n=13$) 0%, соответственно ($p=0,0000$). Показатели 5- и 10-летней выживаемости в группе БПРЛ ($n=54$) составили 55,0 и 47,8% и 33,3 и 16,7% при БПРЛ с реконструкцией ЛА ($n=21$); ($p=0,0033$). Многофакторный анализ показал, что на долгосрочные результаты влияет главным образом N-статус опухоли. Исследователи утверждают, что любой тип лобэктомии с реконструкцией бронхов является адекватной операцией с достаточно хорошими результатами, особенно, у пациентов с раком легкого I и II стадии, особенно при противопоказаниях к пневмонэктомии.

Takeda S. с соавторами [350] выполнили обобщение клинических результатов и показателей долгосрочной выживаемости и рассмотрели тенденции хирургического лечения после пневмонэктомии и БПРЛ для НМРЛ на основе 20-летнего опыта работы одного центра. В исследование было включено 62 пациента, которым выполнена БПРЛ и 110, которым была проведена ПЭ. Пациенты, перенесшие ПЭ, характеризовались большей стадией и большим размером первичной опухоли, чем те, кому выполнена БПРЛ, при прочих равных условиях. В группе БПРЛ умерло три пациента (4,8%) и четыре (3,6%) в группе ПЭ. Локальные рецидивы и частота отдаленного метастазирования были одинаковыми в двух группах. 5-летняя выживаемость групп БПРЛ и ПЭ составляла 54% и 33% соответственно ($p < 0,0001$). Не было различий в 5-летней выживаемости у пациентов стадией I-II (БПРЛ – 59% против ПЭ – 63%). Авторы заключают, что обе операции выполнялись с приемлемым риском послеоперационной летальности и удовлетворительной 5-летней выживаемостью. ПЭ при локально прогрессирующем РЛ, особенно после химиолучевой терапии, возможна только в случае невозможности выполнения БПРЛ.

Ilonen I.K. и другие авторы [226] изучали послеоперационное «качество жизни» и функцию легких у пациентов, перенесших ПЭ. В ретроспективном одноцентровом исследовании они изучили данные 31 из 98 пациентов, перенесших ПЭ в период с января 1997 года по октябрь 2003 года по поводу первичного РЛ. В соответствии с протоколом клиники применялась дооперационная или послеоперационная химиотерапия, или лучевая терапия. В июне 2004 года все пациенты прошли опрос по системе *15D Health-Related Quality of Life* (15D HRQoL), с оценкой индекса базовой одышки (BDI). Результаты опроса 15D HRQoL были сопоставлены с результатами по возрасту и полу. В апреле 2005 года 20 пациентов приняли участие в последующих спирометрических исследованиях функций легких. Общий балл 15D HRQoL опроса и его различные переменные были значительно ниже в группе больных, получивших пневмонэктомию, чем в остальных группах в целом. Женщины как в оценке по системе 15D, так и в оценке BDI, имели более выраженную одышку ($p < 0,05$). Никакой

разницы между ПЭ справа и слева не наблюдалось, за исключением более выраженной одышки у женщин с правосторонней ПЭ. По результатам опросов пациентов, ПЭ оказала негативное влияние на «качество жизни». Использование расширенного опросника по системе 15D HRQoL, который охватывает несколько больше измерений, дает более точную оценку, чем одномерный инструмент HRQoL. Авторы пришли к выводу, что перед проведением ПЭ следует тщательно изучать возможности выполнения БПРЛ.

Raik A. и др. [311] показали преимущества профилактики ПЭ посредством применения БПРЛ у больных НМРЛ. Исследователи ретроспективно рассмотрели результаты после БПРЛ, сделанной руками одного хирурга в методах лечения РЛ, за период с 1997 по 2015 годы (18 лет). Из 319 пациентов с центральным НМРЛ выполнены 162 БПРЛ и 157 ПЭ. Проанализированы тенденции использования БПРЛ и смертность при ПЭ. БПРЛ (мужчины 62% и 38% женщины) была выполнена преимущественно в верхней доле (верхняя 76% против 23% нижней) и незначительно больше справа (справа 53% против 47% слева). Отмечено значительное снижение частоты ПЭ ($p < 0,001$) за данный период времени.

Sparks A. и др. [344] оценивали влияние лобэктомии и ПЭ на долгосрочную выживаемость у пациентов II стадией НМРЛ, пытаясь определить прогностические факторы, отрицательно влияющие на результаты. Были отобраны все пациенты, перенесшие лобэктомию или ПЭ при НМРЛ II стадии в период с декабря 1999 года по декабрь 2004 года. Пациенты были рестадированы в соответствии с 7-м изданием классификации TNM. Исследование включало в себя в общей сложности 219 пациентов (196 из них мужчины) со средним возрастом $63 \pm 8,1$ года. Проанализированы потенциальные предикторы выживаемости: возраст, статус TNM, локализация опухоли, гистологический тип опухоли, сторона операции, сопутствующие заболевания, фактор курения, послеоперационное переливание крови, предоперационная и послеоперационная FEV₁. Для прогностического анализа выживаемость рассчитывали с использованием метода Каплана-Мейера, лог-

рангового критерия. Были получены следующие результаты: 5- и 7-летняя общая выживаемость была лучше после лобэктомии, чем после ПЭ – 49% и 42,8% против 39,6% и 25,8% ($p < 0,05$), соответственно. Периоперационная смертность для группы лобэктомии составляла 1,2% и 5,1% для группы ПЭ. Анализ данных выявил несколько независимых неблагоприятных детерминант выживаемости – возраст пациента более 60 лет, сердечно-сосудистые заболевания для обеих групп и статус Т для группы ПЭ ($p < 0,05$). Авторы пришли к выводам, что ПЭ следует выбирать при сохраненной дыхательной функции легкого и в тех случаях, когда лобэктомия, в том числе БПРЛ не является достаточно радикальным методом лечения.

Выводы к разделу 1.1. Таким образом, исходя из вышеперечисленного, хотелось бы отметить следующие особенности и спорные, недостаточно исследованные моменты в работах, посвященных эффективности БПРЛ:

1) в некоторых исследованиях сравниваются заведомо неравнозначные и различные по стадиям (зачастую в группе БПРЛ больше I и II стадий, меньше критерий Т, N) данные, что с нашей точки зрения не совсем корректно;

2) нет единого мнения в отношении техники выполнения и варианта БПРЛ, нет понимания, по каким именно причинам отдается предпочтение в выполнении преимущественно циркулярной резекции над клиновидной, ввиду теоретически большей радикальности первой над последней, без достаточной доказательной базы;

3) спорным и весьма дискуссионным является вопрос о целесообразности выполнения и достаточном радикализме БПРЛ при IIIA стадии с поражением медиастинальных лимфоузлов у больных НМРЛ;

4) с нашей точки зрения не было уделено достаточно внимания роли комбинированной терапии в сочетании с БПРЛ и ПЭ в лечении больных НМРЛ, а также охвата химиотерапией и лучевой терапией по стадиям;

5) не изучено однозначно влияние наличия опухолевых клеток, либо клеточных комплексов (R1) по линии резекции бронха на отдаленные результаты лечения и выживаемость больных РЛ;

6) нечетко определены прогностические факторы и не изучена степень их влияния на отдаленные результаты лечения больных РЛ;

7) недостаточно точно определены показания и противопоказания к выполнению бронхопластических органосохраняющих операций в зависимости от отдаленных результатов выживаемости больных РЛ.

1.2. Обзор литературы по проблематике химиолучевой терапии больных немелкоклеточным раком легкого

В данном подразделе будет рассмотрена эффективность химиолучевой терапии больных НМРЛ и ее особенности применения и показания к назначению.

В научной работе под руководством Drake J.A. и др. [185] не было выявлено различий в средней выживаемости – 3,9 года, больных с химиолучевой терапией (ХЛТ) в сравнении с 3,8 годами у больных с адъювантной химиотерапией (АХТ), ($p=0,518$). Для исследования из национальной базы был отобран 2031 подходящий пациент. Из них 1149 (56,6%) получили АХТ и 882 (43,4%) получили ХЛТ. Группа пациентов, получавших курс ХЛТ, была, как правило, моложе – 64,2 года против 65,4 лет в АХТ группе. Авторы делают вывод о том, что пока не будут доступны более подробные данные, рассматривать вопрос лечения пациентов с N2, установленным при операции, следует только с помощью адъювантной химиотерапии.

В исследовании Xu Y.P. и др. [361], представляющем собой систематический обзор и метаанализ мультимодального лечения НМРЛ, сравнивались пациенты с НМРЛ IIIA (N2) стадии, получавшие только хирургическое лечение, химиотерапию и/или только лучевую терапию или хирургическое лечение после неоадъювантной химиотерапии и/или лучевой терапии. Исследователи пришли к выводу, что неоадъювантная химиотерапия и/или лучевая терапия до операции, по-видимому, не превосходят адъювантную химиотерапию и/или лучевую терапию у пациентов с IIIA (N2) НМРЛ. Также было подчеркнуто, что неоадъювантная химиолучевая терапия не

улучшает выживаемость по сравнению с неoadъювантной химиотерапией. У пациентов, которые получали неoadъювантную химиолучевую терапию до операции по сравнению с теми, кто получал неoadъювантную химиотерапию $OR = 3,61$ (95% ДИ 1.07 – 12.15; $p=0,04$), не было выявлено какой-либо разницы в показателях общей или безрецидивной выживаемости.

Park H.J. и др. [315] в ретроспективном исследовании оценивали эффективность адъювантной химиотерапии для НМРЛ IV стадии. Исследователи определили 89 пациентов с НМРЛ IV стадии, которые оперированы в *Gangnam Severance Hospital* с января 2008 года по декабрь 2014 года. Согласно методическим указаниям *NCCN*, низкая дифференцировка опухоли, лимфоваскулярная инвазия, размер опухоли >4 см и висцеральная плевральная инвазия (ВПИ) являются факторами риска. Среди 89 пациентов 27 получили адъювантную химиотерапию. Адъювантная химиотерапия не была значимым фактором для безрецидивной выживаемости и общей выживаемости, не показав значительного эффекта для выживаемости даже у пациентов с высоким риском. Однако ВПИ была важным фактором риска безрецидивной выживаемости $OR = 7,051$ (95% ДИ 1,570 – 31,659; $p = 0,011$) и общей выживаемости $OR = 8,289$ (95% ДИ 1,036 – 66,307; $p=0,046$) даже после корректировки по различным факторам.

Национальное исследование MacLean M. и др. [262] показывает преимущества в общей выживаемости при применении неoadъювантной химиотерапии по сравнению с хирургическим лечением, одновременно демонстрируя отсутствие преимуществ в сравнении с адъювантной химиотерапией при лечении операбельного НМРЛ II и III стадии. Из 35134 пациентов с НМРЛ было определено, что 18684 человека получили хирургическое лечение, 1154 – хирургическое лечение с неoadъювантной химиотерапией и 15296 больных получили хирургическое лечение с адъювантной химиотерапией. В случае НМРЛ II стадии адъювантная химиотерапия показала улучшение выживаемости (медиана 80,8 месяцев) по сравнению с неoadъювантной химиотерапией (ОВ = 67,0 месяцев) и хирургическим лечением (ОВ = 51,0 месяц). При III стадии адъювантная химиотерапия (ОВ = 49,0 месяцев)

демонстрировала улучшение выживаемости по сравнению с хирургическим лечением (ОВ = 24,3 месяца), и чуть худшие показатели показывала неоадьювантная химиотерапия (ОВ = 42,0 месяца). Было установлено, что после сопоставления с оценкой склонности, адьювантная химиотерапия обеспечивала преимущество в выживаемости над неоадьювантной химиотерапией в обеих стадиях НМРЛ, а именно во II стадии (ОР = 0,70; $p=0,058$) и в III стадии (ОР = 0,77; $p=0,011$).

Brandt W.S. и др. [152] оценивали эффективность послеоперационной лучевой терапии при хирургическом лечении НМРЛ в случае N2. При многофакторном анализе послеоперационная лучевая терапия не ассоциировалась с локальным рецидивом ОР = 0,51 (95% ДИ 0,22 – 1,21; $p=0,13$), а также с безрецидивной выживаемостью ($p=0,6$) или смертностью от РЛ ($p=0,1$), но была связана с улучшенной 3-летней общей выживаемостью 55% (95% ДИ 42 – 71) по сравнению с группой без послеоперационной лучевой терапии 50% (95% ДИ 34 – 74); $p=0,04$). Учитывая, что преобладающая картина неудовлетворительного результата была связана с отдаленным метастазированием, будущие клинические испытания должны быть сосредоточены на адьювантной системной терапии, которая может уменьшить отдаленные рецидивы у пациентов с N2.

Billiet C. и др. [147] исследовали современные методы послеоперационной лучевой терапии (ПЛТ) у пациентов с низким риском (N0/1 и R0) и высоким риском (N2 и/или R1/2) с НМРЛ III(N2) стадии, получавших индукционную химиотерапию и резекцию. Были отобраны семнадцать исследований, использующих ПЛТ. У пациентов с высоким риском, получавших ПЛТ, средний показатель локального рецидива 5 лет составлял 20,9% (95% ДИ 16 – 24). Два исследования были пригодны для оценки показателей локального рецидива (ЛР) после химиотерапии и хирургии без ПЛТ. У этих пациентов с низким риском средний 5-летний показатель ЛР составлял 33,1% (95% ДИ 27 – 39). Представленные данные показывают, что послеоперационная лучевая терапия может увеличить общую выживаемость и,

следовательно, стоит ее использовать. Однако для подтверждения этого необходимо продолжать выполнять проспективные рандомизированные исследования.

Метаанализ эффективности современной послеоперационной лучевой терапии при НМРЛ III стадии, проведенный на базе 11 исследований 3 фазы, опубликованный в 2014 году Billiet С. и др. [146], моделирует гипотезу о том, что современная ПЛТ может уменьшить частоту ЛР, увеличивая ОВ при НМРЛ IIIA (N2) стадии даже у пациентов, получающих индукционную химиотерапию и хирургическое лечение. ПЛТ уменьшала частоту ЛР, независимо от источников лучевой терапии. Увеличение ОВ наблюдалось только в случае, когда ПЛТ проводилась на линейных ускорителях, наряду со значительным эффектом на ЛР (относительный риск для ЛР и ОВ 0,31 ($p=0,01$) и 0,76 ($p=0,02$) для ПЛТ в сравнении с контрольной группой. В четырех проведенных исследованиях, включавших в общей сложности 357 пациентов, пригодных для оценки показателей ЛР при III стадии НМРЛ, получавших хирургическое лечение, в большинстве случаев после индукционной химиотерапии, ЛР в качестве первого рецидива составлял 30% (105/357) через 5 лет. Итого, послеоперационная лучевая терапия с линейными ускорителями снизила локальный рецидив до 10% и увеличила 5-летнюю общую выживаемость на 13%.

Le Réchoux С. [246] на основании проведенных исследований в 2011 и 2013 годах констатирует следующее: у пациентов с полностью удаленным НМРЛ, с вовлеченными лимфоузлами средостения (N2) применение адъювантной химиотерапии на основе платины в настоящее время считается стандартом лечения, основанным на доказательствах первого уровня. Но роль послеоперационной лучевой терапии (ПЛТ) в этой группе больных по-прежнему вызывает дискуссию среди врачей. Недавние ретроспективные и нерандомизированные исследования, а также анализ подгрупп рандомизированных исследований, оценивающих адъювантную химиотерапию, свидетельствуют о возможной пользе ПЛТ у пациентов с метастазами в лимфоузлы средостения. Роль ПЛТ до сих пор является актуальным вопросом у пациентов с доказанным НМРЛ N2, которые получили только индукционную

химиотерапию с последующим хирургическим лечением, потому что частота ЛР у таких пациентов колеблется в пределах 20-60%. Исходя из имеющихся в настоящее время данных, ПЛТ следует проводить пациентам с полностью резецированным НМРЛ с диагнозом N2, предпочтительно после завершения адъювантной химиотерапии. Существует необходимость в новых рандомизированных доказательствах для оценки ПЛТ с использованием современной техники 3D облучения, уделяя особое внимание снижению риска, особенно легочной и сердечной токсичности, в связи с чем требуется новое крупное многоцентровое рандомизированное исследование, оценивающее ПЛТ в этой группе пациентов.

Feng W. и др. [193] оценивали клиническую эффективность ПЛТ, проводимую с использованием трехмерной конформной лучевой терапии (3D-КЛТ) и стандартной мишени (СМ) для полностью резецированного НМРЛ IIIA (N2) стадии. С 2005 по 2012 год были последовательно выбраны пациенты с НМРЛ pT1-3N2, которые лечились либо с помощью ПЛТ, используя стандартную для клиники мишень после хирургического лечения, либо пациенты, получившие полную резекцию, но без ПЛТ. В ходе исследования были проанализированы данные 70 пациентов в группе, получавших ПЛТ, и 287 в группе, не получавших ПЛТ. Все 70 получили послеоперационную лучевую терапию с использованием 3D-КЛТ, следуя клиническому руководству по КЛТ, при средней дозе 50,4 Гр при 1,8 Гр на фракцию. В среднем при наблюдении в 34,3 месяца для группы ПЛТ и 31,2 месяца для группы без нее, ПЛТ значительно улучшила показатели выживаемости (5-летняя локальная безрецидивная выживаемость (ЛБВ) была 91,9% для ПЛТ против 66,4% для не ПЛТ, $p < 0,001$) и ОВ (5-летняя ОВ 57,5% для ПЛТ против 35,1% для не ПЛТ; $p = 0,003$), тогда как различий в показателях ОВ без метастазов не было отмечено ($p = 0,18$). В многомерных анализах ПЛТ независимо ассоциировался с улучшением ЛБВ (отношение рисков 0,2; $p = 0,001$) и ОВ (ОР = 0,4; $p = 0,001$). Все пациенты завершили запланированную дозу лучевой терапии без прерывания, из-за связанных с лечением осложнений. Авторы пришли к выводу, что ПЛТ, использующая метод 3D-КЛТ,

следуя клиническим инструкциям по выбору мишеней, приводит к многообещающему результату с благоприятными показателями выживаемости при НМРЛ IIIA (N2) после контроля за последующим использованием ингибитора тирозинкиназы рецептора эпидермального фактора роста при анализе общей выживаемости. Однако для подтверждения этих результатов необходимы дальнейшие проспективные исследования.

Pless M. и др. [324] в 2015 году в рамках многоцентрового РКИ определял эффективность влияния индукционной химиолучевой терапии при НМРЛ IIIA (N2) стадии на безрецидивную выживаемость. Те, кто прошел курс химиолучевой терапии, получали три цикла неоадьювантной химиотерапии (100 мг/м²) цисплатина и доцетаксела до 85 мг/м²), а затем лучевую терапию СОД 44 Гр в 22 фракциях в течение 3 недель, а пациенты в контрольной группе получали только неоадьювантную химиотерапию. С 2001 по 2012 год было зарегистрировано 232 пациента, из которых 117 были определены в группу химиолучевой терапии и 115 – в группу химиотерапии. Медиана безрецидивной выживаемости была одинаковой в обеих группах: 12,8 месяцев (95% ДИ 9,7 – 22,9) в группе химиолучевой терапии и 11,6 месяцев (8,4 – 15,2) в группе химиотерапии (p=0,67). Медиана общей выживаемости составила 37 ± 1,0 месяцев (95% ДИ 22,6 – 50,0) с лучевой терапией по сравнению с 26,2 месяцами (19,9 – 52,1) в контрольной группе. Токсическое влияние химиотерапии отмечались у большинства пациентов, но 91% пациентов удалось пройти три цикла лечения. Таким образом, лучевая терапия не улучшила результаты индукционной химиотерапии с последующим хирургическим лечением.

Mirimanoff R.O. [284] в 2015 году в своей обзорной статье указал, что до недавнего времени только небольшие рандомизированные исследования сравнивали неоадьювантную химиолучевую терапию с неоадьювантной химиотерапией, не внося никакого вклада в изучение этого вопроса. Но недавно опубликованное рандомизированное исследование III фазы шведской объединенной группы (SAKK) – единственной, которая набрала достаточное количество пациентов для исследования,

показало превосходство неoadъювантной химиолучевой терапии над неoadъювантной химиотерапией в отношении общей частоты ответа, уровня полной резекции и локального контроля без увеличения гематологической токсичности или послеоперационной смертности. Однако разницы в безрецидивной выживаемости (первичная конечная точка) и общей выживаемости между двумя ветвями так и не было выявлено.

Westeel V. и др. [359] в 2013 году опубликовал результаты рандомизированного исследования, сравнивающего предоперационную химиотерапию с периоперационной химиотерапией при I-II стадии НМРЛ (исследование IFCT 0002). В общей сложности в этом рандомизированном исследовании участвовали 528 пациентов, из которых 267 были в пред- и 261 в периоперационной группах. Исследование не продемонстрировало никакой разницы в выживаемости между пациентами, получавшими предоперационную и периоперационную химиотерапию на ранней стадии НМРЛ. Увеличение от двух до четырех циклов предоперационной химиотерапии не увеличивало частоту патологического ответа. Трехлетняя общая выживаемость не отличалась между двумя группами (67,4% и 67,7%, соответственно), отношение рисков $OR = 1,01$ (95% ДИ 0,79 – 1,30; $p=0,92$). Также не отличались показатели 3-летней безрецидивной выживаемости, частоты ответов, токсичности или послеоперационной смертности.

Allen A.M. и др. [131] изучали эффективность высокодозовой лучевой терапии в качестве неoadъювантной терапии при НМРЛ. С ноября 2007 года по май 2014 года в общей сложности 48 пациентов проходили лечение по этой программе. Из них 64% имели IIIA стадию, а 36% имели IIIB стадию; у 46% пациентов была аденокарцинома, в 34% – плоскоклеточный и у 23% – немелкоклеточный РЛ. Средняя доза химиолучевой терапии составляла 72 Гр (60-72). В целом, 86% пациентов получали цисплатин (50 мг/м^2) и этопозид (50 мг/м^2) одновременно с лучевой терапией; 72% пациентов подверглись лобэктомии после химиолучевой терапии, а 28% подверглись ПЭ. 30- и 90-дневная смертность составила 0%. Уровень регрессии лимфоузлов

составлял 82%, а показатель полного патологического ответа - 64%. ОВ составила 29,9 месяца (95% ДИ, 19 – 86 месяцев). Среднее время до развития ЛР составляло 35,1 месяца, а среднее время до отдаленного рецидива – 39,3 месяца. ЛР возник у 8% пациентов, а отдаленный рецидив – у 44%. Таким образом, предоперационная химиолучевая терапия с высокой дозой облучения была безопасной и эффективной. Эта комбинация в лечении должна быть дополнительно всесторонне рассмотрена в последующих исследованиях.

В исследовании Krantz S.B. и др. [241] неoadъювантная химиолучевая терапия не показывала преимущества в выживаемости при IIIA стадии в сравнении с химиотерапией. Были включены пациенты с диагнозом T1-T2N2 НМРЛ, которые получали либо неoadъювантную химиолучевую терапию (НХЛТ), либо неoadъювантную химиотерапию (НХТ) с последующей лобэктомией в период с 2006 по 2012 год. Пациенты с опухолями T3 были исключены. В исследовании было задействовано 1936 пациентов, из них 745 получили НХТ и 1191 НХЛТ. Пациенты, получавшие НХЛТ были моложе, с меньшей вероятностью лечились в академическом медицинском центре и чаще имели аденокарциному. После сопоставления пациенты в группе НХТ показали более низкую 30-дневную летальность (1,3% против 2,9%) и 90-дневную летальность (2,9% против 6,0%) и с большей вероятностью подверглись минимально инвазивной резекции (25,7% против 14,1%). У пациентов, получавших НХЛТ, чаще наблюдался полный ответ (14,2% против 4,0%) с диагнозом N0 во время резекции (45,2% против 38,7%). В многофакторном анализе пациенты, получившие НХЛТ, подвергались большему риску смертности, чем пациенты, получавшие НХТ OR = 1,18 (95% ДИ 1,03 – 1,36).

В метаанализе РКИ, проведенном Chen Y. и др. [163] было показано, что индукционная химиотерапия с последующей операцией улучшает выживаемость пациентов с НМРЛ стадий III (N1-2, M0) и IIIA (N2), но преимущества неoadъювантной лучевой терапии по-прежнему остаются спорными. Были обработаны базы данных *PubMed*, *Embase* и *Cochrane* для поиска соответствующих

РКИ, сравнивающих результаты индукционной химиолучевой терапии с индукционной химиотерапией у пациентов с резектабельным НМРЛ IIIA (N2) стадии. В общей сложности три РКИ соответствовали критериям включения в метаанализ. Объединенные результаты показали, что, по сравнению с индукционной химиотерапией, индукционная химиолучевая терапия имеет существенное преимущество в отношении ответа первичной опухоли, лимфоузлов средостения, а также полного ответа медиастинальных лимфатических узлов. Кроме того, у пациентов, получавших химиолучевую терапию, не было увеличения послеоперационной летальности, и у большего числа пациентов этой группы была резекция R0. Тем не менее, результаты не показали никакой разницы между ОВ и БРВ после 2, 4 и 6 лет наблюдений у пациентов обеих групп.

Smithy J.W. и др. [342] по результатам проведенного исследования предположили, что адъювантная химиотерапия не связана с повышением выживаемости у пациентов с НМРЛ N1 после неoadъювантной химиотерапии и резекции. Продолжающийся рост лимфоузлов после неoadъювантной химиотерапии при локальном НМРЛ считается плохим прогностическим признаком и не существует достаточных данных об эффективности адъювантной химиотерапии в этих случаях. В исследование были отобраны пациенты из Национальной базы рака (NCDB) с НМРЛ стадий T1-2cN1M0, получивших неoadъювантную химиотерапию и радикальную операцию в период с 2006 по 2012 год. Группы разделялись на тех, которые не получали никакой дополнительной терапии, и на тех, которые получали адъювантную химиотерапию $\pm$ лучевую терапию после операции. Для каждой группы оценивалась пятилетняя ОВ. Среди 90 подходящих пациентов 5-летняя ОВ составляла 43% для тех пациентов, которые получали адъювантную химиотерапию, и 56% для пациентов без дополнительного лечения, соответственно ($p < 0,56$). При многофакторном анализе ОР составляло 0,61 (95% ДИ 0,61 – 2,64; $p = 0,51$) для адъювантной химиотерапии по сравнению с дополнительной терапией.

Yendamuri S. и др. [364] пытались оценить риски и положительное влияние неоадьювантной терапии на периоперационные исходы и долгосрочную выживаемость у пациентов с НМРЛ N2. Были включены все пациенты с НМРЛ, подвергшегося операции в период между 2004 и 2014 годами. Рассмотрена 30-дневная и 90-дневная смертность у пациентов с неоадьювантной терапией по сравнению с теми, кто не получал эту терапию. Кроме того, было исследовано влияние неоадьювантной терапии на ОВ пациентов с диагнозом N2. Из 134428 отобранных пациентов 9896 (7,4%) больных получали неоадьювантную химиотерапию. Пациенты, перенесшие неоадьювантную терапию, имели более высокую 30-дневную (3% против 2,6%, $p < 0,01$) и 90-дневную смертность (6,5% против 4,9%, $p < 0,01$). Эта связь оставалась после корректировки на коварианты. Среди пациентов с N2 ($n=10\ 139$), 42,3%, 35,3% и 22,4% пациентов получали неоадьювантную ХТ, адьювантную ХТ и тех, кто не получили ХТ, соответственно. Одновариантные, многовариантные и склонные к средневзвешенной оценке анализы привели авторов к выводам об отсутствии различий в выживаемости между пациентами, получавшими неоадьювантную и адьювантную химиотерапию.

Watanabe S.I. и др. [358] в своем обзоре указывает, что поскольку показатели 5-летней выживаемости пациентов с НМРЛ III стадии, которые подверглись операции, были весьма удручающими, то при лечении прогрессирующего НМРЛ необходимо контролировать оба варианта распространения заболевания как локальное, так и системное микроскопическое. Одним из способов улучшения результатов лечения является введение химиотерапии до или после хирургической процедуры. В течение последних двух десятилетий многие клинические исследования были сосредоточены на разработке оптимальных схем адьювантной или неоадьювантной химиотерапии, которые могут сочетаться с хирургическим лечением и/или лучевой терапией. Основываясь на результатах этих клинических исследований, мультимодальная терапия считается подходящим методом лечения для пациентов с НМРЛ IIIA стадии; хотя оптимальные стратегии лечения все еще остаются на стадии развития. При

обнаружении N2 после операции адъювантная химиотерапия на основе цисплатина дает преимущество в общей выживаемости. Также добавление послеоперационной лучевой терапии может быть рассмотрено для пациентов с метастазами N2. И, хотя окончательная химиолучевая терапия остается стандартом выбора при НМРЛ N2, альтернативные подходы, такие как индукционная химиотерапия или химиолучевая терапия и хирургия, могут быть рассмотрены для избранной группы пациентов. Результат может быть оптимальным, когда операция может быть выполнена после индукционной терапии с низким риском и хорошей вероятностью полной резекции. Но окончательное решение о проведении операции после индукционной терапии должно включать в себя подробную предоперационную оценку легочной функции, а также критическую интраоперационную оценку возможности операции.

Vyfhuis M.A.L. и др. [353] в ретроспективном исследовании представили результаты исследования применения тримодальной терапии на пациентах, получавших окончательные (так называемые, радикальные) дозы неoadъювантной химиолучевой терапии (≥ 60 Гр), и обзор факторов, влияющих на хирургическое лечение при НМРЛ III стадии. В современной литературе показано, что хирургическое лечение после ХЛТ при НМРЛ III стадии может улучшить безрецидивную выживаемость, но не демонстрирует постоянство в улучшении ОВ, возможно, частично из-за низких получаемых доз (45-50,4 Гр), что приводит к низкому средостенному клиренсу. Поэтому авторы, проанализировав факторы, связанные с приемом тримодальной терапии, определили результаты у пациентов с нематастатическим НМРЛ (LA-NSCLC), которые перед операцией получали стандартные дозы (≥ 60 Гр) неoadъювантной ХЛТ. Выяснилось, что пациенты, получившие тримодальную терапию, имели более высокую среднюю выживаемость, чем те, у которых была внеплановая или плановая бимодальная терапия, и составили 59,9, 20,1 и 17,3 месяца, соответственно ($p < 0,001$). Выживаемость при хирургическом лечении сохранялась у пациентов со стадией IIIB ($p < 0,001$) и N3 ($p = 0,010$), при регрессии лимфоузлов средостения.

Koryllos A. и др. [240] ретроспективно проанализировали и оценили алгоритмы лечения в своей клинике для пациентов с НМРЛ III стадии. Исследователи поставили под сомнение целесообразность хирургического лечения у данной категории пациентов. Авторы сравнили агрессивный режим лечения с первичной тримодальной терапией (химиолучевая терапия с высокими дозами и операция), независимо от статуса N2 или N3. Затем эти результаты сравнивались с группой пациентов, которые получали одновременную химиолучевую терапию (бимодальная терапия). За время исследования у 156 пациентов с НМРЛ III стадии получили тримодальную терапию. Средний возраст составлял 71 год. 103 пациента (60%) были мужчинами, а 53 (34%) женщинами. В группе с бимодальной терапией было 102 пациента. После рентгенологического рестадирования и проверки функциональной резектабельности 90 пациентов (57,7%) в группе тримодальной терапии оперированы, в том числе 37 (41,1%) выполнена лобэктомия / билобэктомия, 37 (41,1%) – БПРЛ, 13 (14,4%) – ПЭ и 3 (3,3%) – сегментэктомия (при сильно ограниченной функции легких). Медиана выживаемости в группе тримодальной терапии составила 535 дней, а в бимодальной группе – 388 дней; это различие не было статистически значимым ($p = 0,1337$).

Misumi K. и др. [285] исследовали преимущество неoadъювантной химиолучевой терапии для избежания ПЭ. Учитывая, что ПЭ сама по себе является тяжелым испытанием, следует обдуманно избегать этого метода лечения. В период между 1997 и 2011 годами были ретроспективно рассмотрены пациенты, которые получали неoadъювантную химиолучевую терапию после того, как была оценена необходимость проведения ПЭ. После неoadъювантной химиолучевой терапии не было зафиксировано прогрессирования заболевания, и всем пациентам была выполнена операция. У 8 пациентов ПЭ была замещена 3 БПРЛ и 3 артериальными ангиопластиками. Также было выполнено 4 ПЭ. Зафиксирован 1 случай образования бронхоплевральной фистулы. Послеоперационных смертей не было. 5-летняя безрецидивная и общая выживаемость составляла 55,6 и 72,7%, без рецидивов в культе или в области анастомоза. Таким образом, авторы приходят к выводу, что

неоадьювантная химиолучевая терапия при центральном НМРЛ оказалась полезной альтернативой ПЭ, не нарушая при этом радикальности и безопасности.

Kawaguchi К. и др. [231] провели проспективное, многоцентровое исследование индукционной химиолучевой терапии II фазы с последующим хирургическим лечением у пациентов с НМРЛ прорастающим в грудную клетку (CJLSG0801). Стратегия лечения состояла из индукционной химиотерапии (два цикла цисплатина по 80 мг/м² в первый день и винорельбин при 20 мг/м² в первый и восьмой дни) одновременно с лучевой терапией (40Гр в 20 фракциях) с последующим хирургическим лечением. Критерием включения пациентов с возрастом от 20 до 70 лет был операбельный НМРЛ T3N0-1M0 стадий, с вовлечением в процесс грудной стенки. Первичной целью исследования была ожидаемая 3-летняя выживаемость, предположительно в 67%. С января 2009 года по ноябрь 2012 года был включен 51 подходящий пациент. Индукционная терапия была завершена, как и планировалось, у 49 (96%) пациентов без связанной с лечением смертности, а 25 (51%) имели частичный ответ на терапию. Операция с резекцией вовлеченной в процесс грудной стенки была выполнена 46 (92%) пациентам, а полный ответ наблюдался у 13 (26%) пациентов. У пяти пациентов наблюдались серьезные послеоперационные осложнения, а 1 пациент умер от острой пневмонии. При среднем периоде наблюдения в 42 месяца 3- и 5-летние показатели ОВ и всех зарегистрированных пациентов составили 77% и 63%, соответственно. Зафиксировано значительное различие в выживаемости пациентов с полным ответом и с остаточной опухолью (P=0,039). Полученные результаты этого исследования в многоцентровых условиях показали, что стратегия лечения является безопасной и эффективной с высокой частотой полного ответа для пациентов с НМРЛ.

Spaggiari L. и др. [343] представили результаты исследования, целью которого было проанализировать группу пациентов с «потенциально операбельным» НМРЛ с доказанной стадией IIIA N2 (pN2), прошедших индукционную химиотерапию с последующим хирургическим лечением для оценки долгосрочных результатов и

выявления прогностических факторов. Из 287 пациентов, прошедших индукционную химиотерапию для доказанного НМРЛ с N2, был ретроспективно оценен 141 (49%) пациент, кандидат на хирургическое лечение без признаков прогрессирования после индукционной химиотерапии. Большинство из них (73%) прошли, как минимум, 3 цикла химиотерапии на основе цисплатина. Исследователи использовали метод Каплана-Майера для определения выживаемости и лог-ранговый критерий для оценки разницы в выживаемости между группами. Многофакторный анализ проводился с использованием регрессии пропорциональных рисков Кокса. В общей сложности 15 (10,6%) пациентам выполнили эксплоративную торакотомию; 126 пациентов радикально оперированы, в среднем, после 27 дней (диапазон: 21-30) от последнего цикла химиотерапии. 113 (89,7%) пациентам была сделана радикальная операция, у 22 (17,5%) была полная регрессия метастазов в лимфоузлах средостения (pN0), а у 8 (6,3%) пациентов был полный ответ (pT0N0). Медиана выживаемости составила 24 месяца, а общая пятилетняя выживаемость составила 30%. При многофакторном анализе понижение стадии заболевания и количество циклов химиотерапии были независимыми прогностическими факторами ($p=0,006$); понижение стадии были, главным образом, из-за полного ответа $OR = 0,23$ (95% ДИ 0,07 – 0,76). В заключение авторы пришли к выводу, что более 3 циклов химиотерапии и понижение стадии могут значительно улучшить 5-летнюю выживаемость у отдельных пациентов с «потенциально операбельным» и доказанным N2 статусом.

Ruppert A.M. и др. [335] в обзорной статье указывает на то, что периоперационная химиотерапия на основе платины является стандартом лечения при НМРЛ II-III стадии. Польза этого метода также может проявляться при НМРЛ IV стадии с опухолями диаметром более 4 см, улучшая 5-летнюю выживаемость от 4 до 15%. Это преимущество, в основном, подтверждается исследованиями эффекта послеоперационной химиотерапии. Тем не менее, предоперационная химиотерапия также имеет некоторые преимущества: лучшую переносимость, возможность предварительного расчета химиочувствительности опухоли, отсутствие

послеоперационных рецидивов и смертности. Однако методы морфологического исследования опухоли pTNM изменяются и показания к послеоперационной лучевой терапии могут быть ограничены. На ранней стадии НМРЛ (стадия I-II) лучевая терапия ухудшает выживаемость и обычно достигает своей цели только при НМРЛ с инвазией плевры опухолью и неполной резекцией опухоли. Было изучено несколько биомаркеров, чтобы улучшить показания к периоперационной химиотерапии: распознать группы пациентов с худшим прогнозом и определить химиочувствительность опухоли.

Pagès P.B. и др. [310] анализируя данные результатов РКИ за последние 30 лет, выясняли, есть ли возможность хирургического оперативного лечения НМРЛ при IIIA N2 стадии. Авторы, проанализировав РКИ, опубликованные в период с января 1990 года по декабрь 2013 года, рассмотрели следующие подходы в лечении: индукционную химиотерапию с последующим хирургическим лечением сравнили с только хирургическим лечением, индукционную химиотерапию сравнили с лучевой терапией и последующим хирургическим лечением и индукционной химиотерапией с последующей лучевой терапией для НМРЛ IIIA-N2 стадии. Значительное 16% увеличение ОВ было обнаружено при использовании индукционной химиотерапии с последующим хирургическим лечением в сравнении с одиночным хирургическим лечением. Однако не было существенной разницы в ОВ между индукционной химио- или лучевой терапией с последующей операцией и индукционной химиотерапией с последующей лучевой терапией.

Wallerek S. и др. [354] пытались выявить, какие из биомаркеров могут быть полезны при принятии решения о том, какие пациенты с НМРЛ могут использовать адъювантную химиотерапию после операции и какие химиопрепараты предпочтительнее использовать для пациентов, чтобы улучшить выживаемость. Поиск литературы, охватывающий период с 2003 по май 2014 года проводился с использованием ресурса *PubMed*. Этот обзор включает в себя результаты по 18 различным биомаркерам и пяти профилям генов. Сообщалось о статистически

значимом прогностическом воздействии: iNTR, TUBB3, RRM1, ERCC1, BRCA1, p53, MRP2, MSH2, TS, муцин, BAG-1, pERK1 / 2, pAkt-1, microRNA, TopIIA, профиль 15-гена, профиль 92-гена, профиль 31-гена и профиль 14-гена. Также было сообщено о статистически значимом прогнозирующем воздействии на ERCC1, p53, MSH2, p27, TUBB3, PARP1, ATM, профиль 37-гена, профиль 31-гена, профиль 15-гена и профиль 92-гена. Таким образом, биомаркеров, готовых для использования в адъювантной терапии НМРЛ, не выявлено.

Kris M.G. с соавторами [242] обращают внимание на обновленные рекомендации американского общества клинической онкологии по адъювантной системной терапии и адъювантной лучевой терапии для оперированного НМРЛ I-IIIА стадий. Анализ, проведенный в этой работе, указывает на то, что адъювантная химиотерапия на основе цисплатина рекомендуется для обычного применения пациентам со стадией IIА, IIВ или IIIА, которые были радикально оперированы. Для пациентов со стадией IV адъювантная химиотерапия на основе цисплатина не рекомендуется для рутинного использования. Тем не менее, послеоперационное определение мультимодальности, включая консультацию с ведущим онкологом, рекомендует оценивать преимущества и риски адъювантной химиотерапии персонально для каждого пациента. В руководстве приводятся данные о факторах, отличных от стадии, которые следует учитывать при составлении рекомендации по адъювантной химиотерапии, включая размер опухоли, патогистологические особенности и генетические изменения. Адъювантная химиотерапия не рекомендуется пациентам со стадией IA, а адъювантная лучевая терапия не рекомендуется пациентам НМРЛ I или II стадий. У пациентов со стадией IIIА pN2, адъювантная лучевая терапия также не рекомендуется для рутинного использования. Тем не менее, послеоперационная оценка мультимодальности, включая консультацию с онкологом, рекомендует взвешивать преимущества и риски адъювантной лучевой терапии непосредственно для каждого пациента с диагнозом pN2.

Renaud S. и др. [332] стремились оценить, как коррелируются подгруппы pN2 в соответствии с отношением размеров лимфатических узлов (ОЛУ). В период с 1996 по 2012 год были ретроспективно рассмотрены данные 152 пациентов с потенциально операбельной N2 стадией, которым проводилось индукционное лечение до операции. Когда пациенты с pN0 и pN1 были распределены в соответствии с ОЛУ, общая выживаемость была разделена – для пациентов pN1 с $ОЛУ \geq 1/3$ ($48 \pm 2,64$ месяца против $26 \pm 5,65$ месяцев, $p < 0,001$), и в то время, как для пациентов с pN2 выживаемость снизилась с $26 \pm 0,87$ до $15 \pm 1,85$ месяцев ($p < 0,0001$). Показатели ОВ были значительно лучше с адъювантной химиолучевой терапией, чем с отдельной химиотерапией или только лучевой терапией ($p < 0,0001$). В многофакторном анализе уменьшение размеров лимфоузлов N2 отношение риска $OR = 0,184$ (95% ДИ $0,084 - 0,403$); $p < 0,0001$) и ОЛУ $OR = 0,359$ (95% ДИ $0,194 - 0,665$); $p = 0,001$) остается значительным независимым прогностическим фактором. В итоге отношение размеров лимфатического узла (ОЛУ) может потенциально выявлять подгруппы пациентов с pN+ и позволить улучшить адъювантное лечение. Поскольку pN2 с низким уровнем ОЛУ имеет эквивалентную выживаемость pN1 с высоким ОЛУ, рестадирование не является достаточным прогностическим фактором для исключения операции пациентам после индукционного лечения.

Guo S.X. и др. [211] проводили метаанализ эффективности неоадъювантной химиотерапии в сравнении с одиночной химиотерапией в сопровождении хирургического лечения для операбельного НМРЛ III стадии, чтобы оценить преимущества предоперационной химиолучевой терапии. После поиска в базе данных *Pubmed*, *CNKI*, *EMBASE*, *ESMO*, *Кокхрановской библиотеки*, *Американского общества клинической онкологии и клинических исследований* были отобраны те данные для метаанализа, которые предоставили независимую оценку неоадъювантной химиолучевой терапии и неоадъювантной химиотерапии. Отношение шансов (ОШ) для рестадирования опухоли, патологический полный ответ средостенных лимфатических узлов и локальный контроль, отношение риска (ОР) для

5-летней выживаемости и безрецидивная выживаемость были объединены версией программного обеспечения Stata v.12. Было выявлено двенадцать исследований с участием 2724 пациентов, в котором были достигнуты рестадирирование опухоли ($p=0,01$), полные ответы средостенных лимфатических узлов ($p=0,028$) и локальный контроль ($p=0,002$) по сравнению с неoadьювантной химиотерапией. Метаанализ не продемонстрировал улучшений от добавления облучения в показателях пятилетней выживаемости и безрецидивной выживаемости. В заключение авторы отмечают, что добавление лучевой терапии к химиотерапии не превосходило эффективности неoadьювантной химиотерапии. В итоге коллеги пришли к выводу, что необходимо провести более высококачественные исследования сочетания различных вариантов ХТ и ХЛТ с гистопатологическим типом и генотипированием рака легких.

Couñago F. и др. [168] в своем многоцентровом ретроспективном исследовании оценивали роль хирургии при НМРЛ в стадии IIIA (N2), сравнивая неoadьювантную химиолучевую терапию или химиотерапию плюс хирургическое лечение (ХЛТсХ) с окончательной химиолучевой терапией (ОХЛТ). Были определены 247 пациентов с потенциально операбельным НМРЛ стадий T1-3N2M0, получавших либо ХЛТсХ, либо ОХЛТ в период с января 2005 года по декабрь 2014 года в 15 больницах Испании. Из 247 пациентов 118 пациентов получали ХЛТсХ и 129 – ОХЛТ. В группе ХЛТсХ 62 пациента (52,5%) получали неoadьювантную химиолучевую терапию и 56 (47,4%) неoadьювантную химиотерапию. Хирургическое лечение состояло из лобэктомии (97 пациентов, 82,2%) или ПЭ (21 пациент, 17,8%). В сопоставленных группах медиана выживаемости (56 против 29 месяцев, лог-ранговый критерий $p=0,002$) и безрецидивная выживаемость (БРВ): 46 против 15 месяцев, лог-ранговый критерий $p<0,001$) были значительно выше в ХЛТсХ группе. Это преимущество в выживаемости для ХЛТсХ оставалось в сопоставлении между подгруппой лобэктомии по сравнению с ОХЛТ (ОВ: 57 против 29 месяцев; $p<0,001$; БРВ: 46 против 15 месяцев; $p<0,001$), но не было выявлено в сравнении между подгруппой ПЭ и окончательной химиолучевой терапии. Представленные здесь данные

свидетельствуют о том, что неoadъювантная химиотерапия или химиолучевая терапия с последующим хирургическим лечением (предпочтительно лобэктомией) дают лучшие показатели общей и безрецидивной выживаемости, чем окончательная химиолучевая терапия у пациентов с операбельным НМРЛ IIIA-N2 стадии.

Попен I.K. и др. [226] изучали послеоперационное качество жизни и функции легких у пациентов, перенесших ПЭ. В ретроспективном одноцентровом исследовании они рассмотрели 31 из 98 пациентов, перенесших ПЭ в период с января 1997 года по октябрь 2003 года по поводу первичного РЛ. В соответствии с протоколом больницы, применялась дооперационная или послеоперационная химиотерапия, или лучевая терапия. В июне 2004 года все пациенты получили унифицированный вопросник качества жизни HRQoL (15D), а также индекс базовой одышки (BDI). Результаты 15D были сопоставлены с результатами по возрасту и полу для населения в целом. В апреле 2005 года 20 пациентов приняли участие в последующих спирометрических исследованиях функций легких. Общий балл по шкале 15D и его различные переменные были значительно ниже после ПЭ, чем у населения в целом. Женщины как по шкале 15D, так и в BDI имели более выраженную одышку ($p < 0,05$). Никакой разницы между правосторонними и левосторонними ПЭ не наблюдалось, за исключением более выраженной одышки у женщин с правосторонней ПЭ. ПЭ оказала негативное влияние на HRQoL пациентов. Использование расширенного опросника HRQoL, такого как 15D, который охватывает несколько измерений HRQoL, дало более точную оценку, чем простой одномерный инструмент HRQoL. Подытоживая вышеизложенное, авторы пришли к выводу, что перед проведением ПЭ следует тщательно изучить возможности проведения БПРЛ.

Выводы к разделу 1.2. Таким образом, исходя из вышеперечисленного, хотелось бы отметить следующие особенности и спорные моменты в исследованиях, посвященных эффективности комбинированного химиотерапевтического и химиолучевого лечения больных НМРЛ:

- 1) недостаточно данных о целесообразности и пользе химиотерапии при ПА, ПВ, N1+ стадиях в адъювантном режиме;
- 2) недостаточно данных о целесообразности и пользе лучевой терапии при ПА, ПВ, N1+ стадиях в адъювантном режиме;
- 3) недостаточно данных о целесообразности и пользе химиолучевой терапии при ПА, ПВ, N1+ стадиях в адъювантном режиме;
- 4) недостаточно данных о целесообразности и пользе лучевой терапии при ПА, N2+ стадии в неадъювантном режиме;
- 5) недостаточно данных о целесообразности и пользе лучевой терапии при ПА, N2+ стадии в адъювантном режиме;
- 6) имеются противоречивые данные в отношении влияния адъювантной лучевой терапии на отдаленные результаты общей и безрецидивной выживаемости больных;
- 7) недостаточно данных о целесообразности и пользе химиолучевой терапии при ПА, N2+ стадии в неадъювантном режиме;
- 8) недостаточно данных о целесообразности и пользе химиолучевой терапии при ПА, N2+ стадии в адъювантном режиме;
- 9) нет данных о последовательности химиолучевой терапии в адъювантном режиме (сначала сразу после операции, а потом химиотерапия; либо 1-3 курса ХТ потом ЛТ, потом снова 3-5 курсов ХТ; либо сначала 6 курсов ХТ, а потом курс ЛТ). Нет данных относительно времени начала проведения ЛТ с момента операции (сколько дней), РОД и СОД.

РАЗДЕЛ 2

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

2.1. Характеристика объекта исследования

С 2000 года по 2016 год в Донецком областном противоопухолевом центре (ныне – Республиканский онкологический центр им. проф. Г.В. Бондаря МЗ ДНР) по поводу НМРЛ выполнено 112 БПРЛ и 218 ПЭ. Все пациенты получили оперативное лечение в стационарах специализированных торакальных отделений ДОПЦ и РОЦ им. проф. Г.В. Бондаря МЗ ДНР. Часть этих пациентов также получили химиотерапию, лучевую терапию либо химиолучевое лечение в стационарах ДОПЦ и РОЦ им. проф. Г.В. Бондаря МЗ ДНР, а часть по рекомендациям в регионарных онкодиспансерах и онкологических отделениях ДНР и Донецкой области, а также за ее пределами.

Дизайн исследования: *Ретроспективное когортное исследование.* В исследование вошли 330 пациентов НМРЛ IA-IIIА стадий, все из которых получили лечение в ДОПЦ и РОЦ в период с 2000 по 2016 годы. Пациенты были разделены на 2 группы, основная группа-пациенты, которым была выполнена органосохраняющая бронхопластическая резекция n=112 (БПРЛ) и группа сравнения-пациенты, которым выполнили пневмонэктомию n=218 (ПЭ). **Критерии включения** в исследование следующие: верифицированная немелкоклеточная карцинома легкого; опухоли T1-4N0-2 (согласно классификации TNM 7-го пересмотра); отсутствие отдаленных метастазов (критерий M0); переносимость химиопрепаратов и лучевой терапии; только в/в и э/л путь введения химиопрепаратов; возраст от 18 до 82 лет; ECOG статус 0-2 (состояние больного по шкале Карновского 70-90%). **Критериями исключения** из исследования были: наличие отдаленных метастазов (M1); непереносимость химиопрепаратов; клинически значимое (т. е. в активной форме) сердечное заболевание (инфаркт миокарда или госпитализация в связи с застойной сердечной

недостаточностью в течение 12 месяцев перед включением в исследование); предшествующее опухолевое заболевание. **Первичные точки** – непосредственные результаты лечения (послеоперационная летальность, характер и частота послеоперационных осложнений); **вторичные точки** – отдаленные результаты (общая и 1-, 3-, 5-летняя выживаемость по стадиям, актуариальная выживаемость), изучение влияния прогностических факторов на отдаленные результаты лечения.

Таблица 2.1

Этапы наблюдения/обследования

<i>Группы</i>	<i>1 год</i>	<i>2 года</i>	<i>3 года</i>	<i>4 года</i>	<i>5 лет</i>	<i>N-ое (срок)</i>
Основная	1 раз в 3 месяца	1 раз в 3 месяца	1 раз в 3 месяца	1 раз в 6 месяцев	1 раз в 6 месяцев	—
Контрольная	1 раз в 3 месяца	1 раз в 3 месяца	1 раз в 3 месяца	1 раз в 6 месяцев	1 раз в 6 месяцев	—

С учетом того, что исследование проводилось с 2000 по 2016 гг., а в это время был осуществлен плавный переход работы с 4 на 7 классификацию рака легкого по международной системе TNM, было выполнено рестадирование всех пациентов в обеих группах больных, согласно классификации TNM 7-го пересмотра (Таблица 2.2).

Таблица 2.2

Классификация рака легкого по международной системе TNM 7-го пересмотра

Классификация рака легкого по системе TNM 7-го пересмотра
T – Первичная опухоль
Tx – Недостаточно данных для оценки первичной опухоли или опухоль доказана только наличием опухолевых клеток в мокроте или промывных водах бронхов, но не выявляется методами визуализации
TO – Первичная опухоль не определяется
Tis – Преинвазивная карцинома (<i>carcinoma in situ</i>);
T1 – Опухоль ≤ 3 см в наибольшем измерении, окруженная легочной тканью или висцеральной плеврой, без видимой инвазии проксимальнее долевого бронха при бронхоскопии (без поражения главного бронха)*

T1a – Опухоль <2 см в наибольшем измерении
T1b – Опухоль <2 см, но >3 см в наибольшем измерении
T2 – Опухоль >3 см в наибольшем измерении или опухоль любого размера, прорастающая висцеральную плевру или сопровождающаяся ателектазом, или обструктивной пневмонией, распространяющейся на корень легкого, но не захватывающей все легкое. Проксимальный край опухоли располагается не менее чем в 2 см от карины
T2a – Опухоль >3 см, но <5 см в наибольшем измерении
T2b – Опухоль >5 см, но <7 см в наибольшем измерении
T3 – Опухоль >7 см или любого размера, непосредственно переходящая на: грудную стенку (включая опухоли верхней борозды), диафрагму, медиастинальную плевру, перикард, или опухоль, доходящая до карины менее чем на 2 см, но без вовлечения карины, или опухоль с сопутствующим ателектазом или обструктивной пневмонией всего легкого, или наличие отдельных опухолевых узлов (узла) в первично пораженной доле легкого
T4 – Опухоль любого размера, непосредственно переходящая на средостение, сердце, крупные сосуды, трахею, возвратный нерв, пищевод, тела позвонков, карину; или наличие отдельных опухолевых узлов (узла) в другой доле первично пораженного легкого
N – Регионарные лимфатические узлы
Nx – Недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов
N0 – Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов
N1 – Имеется поражение перибронхиальных и(или) лимфатических узлов корня легкого на стороне поражения, внутрилегочных лимфатических узлов, включая непосредственное распространение опухоли на лимфатические узлы
N2 – Имеется поражение лимфатических узлов средостения на стороне поражения или бифуркационных
N3 – Имеется поражение лимфатических узлов средостения или корня легкого на противоположной стороне, прескаленных или надключичных лимфатических узлов на стороне поражения или на противоположной стороне
M – Отдаленные метастазы
Mx – Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов
M0 – Нет признаков отдаленных метастазов

M1 – Наличие отдаленных метастазов
M1a – Наличие отдельных опухолевых узлов (узла) в контралатеральном легком; опухоль с диссеминацией по плевре, злокачественным плевральным или перикардальным выпотом**
M1b – Другие отдаленные метастазы
<i>* Необычные поверхностно распространяющиеся опухоли любого размера, если их инфильтративный рост ограничен стенкой бронха, при распространении на главный бронх классифицируются как T1.</i> <i>** Когда полученные клинические данные свидетельствуют о том, что выпот не связан с опухолью, плевральный выпот должен быть исключен как элемент стадирования, и пациенту должна быть установлена стадия T1, T2 или T3.</i>

Таблица 2.3

Классификация рака легкого по стадиям

Классификация рака легкого по стадиям			
Стадия	T	N	M
0	Tis	N0	M0
IA	T1a, 1b	N0	M0
IB	T2a	N0	M0
IIA	T1a, 1b, 2a	N1	M0
	T2b	N0	M0
IIB	T2b	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1a, 1b, 2a, 2b	N2	M0
	T3	N1,2	M0
	T4	N0,1	M0
IIIB	T4	N2	M0
	Любая T	N3	M0
IV	Любая T	Любая N	M1a, 1b

Нельзя не отметить важность оценки морфологом степени дифференцировки опухолевой ткани, которую принято обозначать префиксом G. Выделяют 4 степени дифференцировки (высокая, средняя, низкая, недифференцированная опухоль), обозначаемые соответственно префиксами G1 – G4.

Следует отметить, что в Донецке технику БПРЛ операций первыми освоили торакальные хирурги ДОКТМО им. Калинина. Первую бронхопластическую резекцию легких успешно выполнил в 1969 году Пужайло Виктор Иванович. На данный момент на базе этой клиники выполнено более 200 бронхопластических операций.

На базе нашего онкологического центра с 2000 года выполнены 162 БПРЛ и более 450 пневмонэктомий.

2.2. Показания и противопоказания к хирургическому лечению немелкоклеточного рака легкого

Как радикальная операция, лобэктомия с резекцией бронха при центральных новообразованиях показана в случаях локализации опухоли в главном, долевым или устье сегментарных бронхов. Основным показанием к выполнению бронхопластической лобэктомии являлось $ОФВ_1 < 50\%$ и максимальная вентиляция легких $< 50\%$. Главным показателем функциональных резервов легких при отборе больных для ПЭ служил объем форсированного выдоха за 1 с ($ОФВ_1$): он должен превышать 2 л и составлять более 50% ФЖЕЛ. Основное внимание уделялось противопоказаниям к выполнению лобэктомии с циркулярной резекцией бронха, которые сводились к соответствию онкологическим принципам. Абсолютными противопоказаниями к операции считали: множественные морфологически подтвержденные отдаленные метастазы в лимфатических узлах или внутренних органах и тканях; обширное прорастание опухоли или метастазов в аорту, верхнюю полую вену, пищевод и контрлатеральный главный бронх; специфический плеврит с опухолевой диссеминацией по плевре. Местнораспространенный РЛ с инвазией плевры, верхней полую вены, предсердий, возвратного, блуждающего нервов и диафрагмы не являлось абсолютными противопоказаниями к операции. Наличие множественных метастазов в лимфоузлах средостения, особенно в виде

конгломератов, с нашей точки зрения, рассматривалось как противопоказание к БПРЛ и показание к ПЭ при функциональной переносимости последней.

2.3. Методика медиастинальной лимфодиссекции

Всем пациентам с НМРЛ производилась систематическая, а в некоторых случаях (единичных) выборочная медиастинальная лимфодиссекция. При правосторонней локализации опухолевого процесса производилась широкая передняя и задняя медиастиномия с опционной резекцией непарной вены. Клетчатка и лимфоузлы средостения отсепаровывались единым блоком.

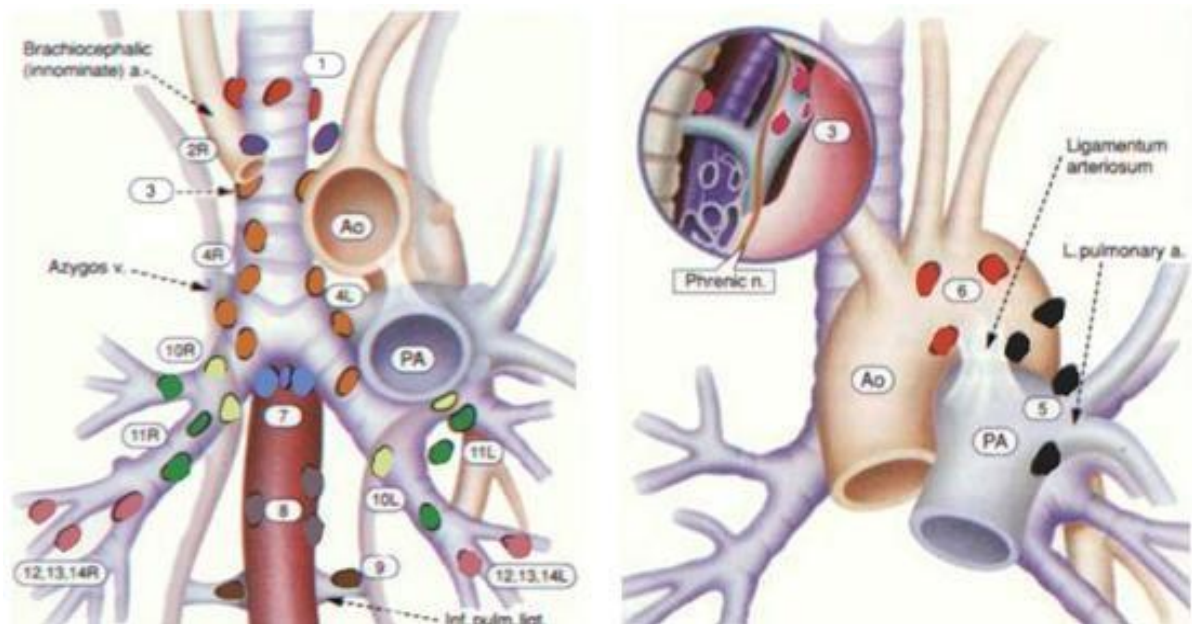


Рисунок 2.1. Схема расположения регионарных лимфатических узлов, используемая для стадирования рака легкого (Mountain and Dresler, 1997).

Примечание: 1 – верхние медиастинальные, 2 – верхние паратрахеальные, 3 – превазкулярные и ретротрахеальные, 4 – нижние паратрахеальные (трахеобронхиальные), 5 – субаортальные (аортопульмональное окно), 6 – парааортальные (восходящая аорта), 7 – бифуркационные, 8 – параэзофагальные, 9 – узлы легочной связки, 10 – корневые, 11 – междолевые, 12 – долевые, 13 – сегментарные, 14 – субсегментарные.

Удалялись бифуркационные, параэзофагеальные и лимфоузлы нижней легочной связки. В некоторых случаях удалялись контрлатеральные аортопульмональные, трахеобронхиальные и паратрахеальные лимфоузлы. Согласно картографии лимфоузлов С. Mountain и С. Dresler, средостенные лимфоузлы №1–4R, и №7–9 иссекались при правосторонней локализации опухолевого процесса (Рисунок 2.1). При левосторонней локализации обязательному удалению подвергалась клетчатка с лимфоузлами переднего средостения (№3a), аортального окна (узлы №4L-6) и лимфоузлы №7-9.

При I стадии (T1a,b-T2aN0M0) выполнены 50 (45%) БПРЛ и 45 (21%) ПЭ, II стадии (T2a,b-N1M0, T3N0M0) – 31 (28%) БПРЛ и 74 (40%) ПЭ, III стадии (T1a,b-T2a,bN2M0, T3N1-2M0, T4N0-1M0) – 31 (28%) БПРЛ и 99 (45%) ПЭ (Таблица 2.4).

Таблица 2.4

**Стадирование опухолевого процесса больных НМРЛ после
бронхопластических резекций (БПРЛ) и пневмонэктомий (ПЭ)**

<i>№ n/n</i>	<i>Критерий</i>	<i>Градация критерия</i>	<i>Количество больных БПРЛ</i>		<i>Количество больных ПЭ</i>	
			<i>Абс. число</i>	<i>%</i>	<i>Абс. число</i>	<i>%</i>
1	Стадии	Ia	9	8	1	0,5
		Ib	41	36,6	43	19,7
		IIa	24	21,4	32	14,7
		IIb	7	6,3	42	19,3
		IIIa	31	27,7	97	44,5
		IIIb	–	–	2	1
2	Первичная опухоль (T)	T1a	2	1,8	–	–
		T1b	15	13,4	3	1,4
		T2a	77	68,8	80	36,7
		T2b	12	10,7	69	31,7
		T3	5	4,5	79	36,2
		T4	1	0,9	4	1,8
3	Mts в региональных лимфоузлах (N)	N0	59	52,7	104	47,7
		N1	23	20,5	29	13,3
		N2	30	26,8	85	38,9



Рисунок 2.2. Распределение пациентов по стадиям в группе БПРЛ

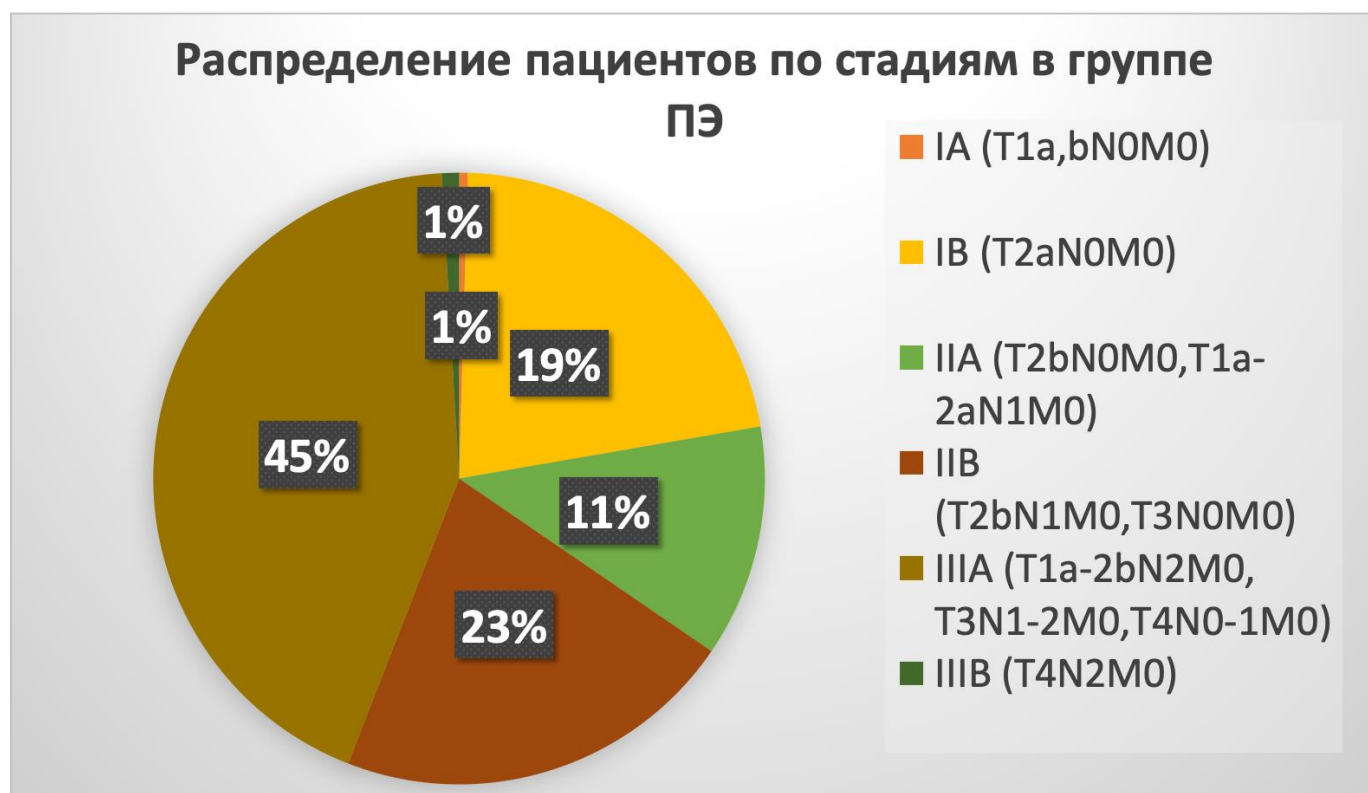


Рисунок 2.3. Распределение пациентов по стадиям в группе ПЭ

Таблица 2.5

Распределение больных НМРЛ по возрасту

<i>№ n/n</i>	<i>Возраст (лет)</i>	<i>Количество больных</i>			
		<i>БПРЛ</i>		<i>ПЭ</i>	
		<i>Абс. число (n=112)</i>	<i>%</i>	<i>Абс. число (n=218)</i>	<i>%</i>
1	35-49	11	9,8	28	12,8
2	50-59	49	43,8	100	45,9
3	60-69	41	36,6	78	35,8
4	70 и более	11	9,8	12	5,5
5	Всего:	112	100	218	100

По полу и возрасту группы идентичны и сравнимы (Таблица 2.5): средний возраст составил в группе БПРЛ – $58,9 \pm 7,5$, в группе ПЭ – $58,2 \pm 7,8$. Мужчин в группе БПРЛ – 106 (94,6%), в группе ПЭ – 203 (93,1%). Женщин в группе БПРЛ – 6 (5,4%), в группе ПЭ – 15 (6,9%). Распределение пациентов по стадиям в группе БПРЛ и ПЭ представлены на Рисунках 2.2 и 2.3.

Гистологические варианты опухоли в группе бронхопластических вмешательств были представлены следующими морфологическими формами (Таблица 2.6):

Таблица 2.6

**Патогистологическая характеристика
первичной опухоли в группе бронхопластических резекций**

<i>Немелкоклеточный рак легкого 112 (100%)</i>	Плоскоклеточный	91 (81,3%)
	Аденокарцинома	9 (8%)
	Полиморфноклеточный	8 (7,1%)
	Недифференцированный	4 (3,6%)

Гистологические варианты опухоли в группе ПЭ были представлены следующими морфологическими формами (Таблица 2.7):

Таблица 2.7

**Патогистологическая характеристика
первичной опухоли в группе пневмонэктомий**

Немелкоклеточный рак легкого 218 (100%)	Плоскоклеточный	167 (76,6%)
	Аденокарцинома	40 (18,3%)
	Полиморфноклеточный	10 (4,6%)
	Недифференцированный	1 (0,5%)

Плоскоклеточный рак выявлен, соответственно, у 91 (81,3%) и 167 (77%) больных; аденокарцинома у 9 (8%) и 40 (18,3%) больных, полиморфноклеточный рак у 8 (7,1%) и 10 (4,6%), недифференцированный рак у 4 (3,6%) и 1 (0,5%) больных (Таблица 2.7).

Таблица 2.8

Локализация первичной опухоли

<i>№ n/n</i>	<i>Критерий</i>	<i>Градация критерия</i>	<i>Количество больных БПРЛ</i>		<i>Количество больных ПЭ</i>	
			<i>Абс. число</i>	<i>%</i>	<i>Абс. число</i>	<i>%</i>
1	Сторона поражения	справа	74	66,1	74	34
		слева	38	33,9	144	66
2	Локализация первичной опухоли	верхняя доля	80	71,4	63	63,6
		средняя доля	2	1,8	2	0,9
		нижняя доля	18	16,1	29	29,3
		промежуточный бронх	10	9	3	1,4
		главный бронх	2	1,8	1	1,0

Бронхопластическую верхнюю лобэктомию справа выполнили 52 (46%) больным, нижнюю лобэктомию – 10 (9%), верхнюю билобэктомию – 5 (4,5%), нижнюю билобэктомию – 5 (4,5%), среднюю лобэктомию – 2 (1,8%). Верхние лобэктомии слева выполнены 30 (27%) больным, нижние лобэктомии – 8 (7%) больным. 10 (9%) пациентам выполнены ангиобронхопластические операции (Таблица 2.8). Всего справа выполнено 74 (66%) БПРЛ и слева 38 (34%), соответственно. Клиновидных резекций 68 (61%), циркулярных резекций 44 (39%). Справа ПЭ было выполнено 74 (34%), слева 144 (66%).

Таблица 2.9

**Неoadъювантная химиотерапия в группах
пациентов по стадиям опухолевого процесса**

<i>Группа</i>	<i>Группа БПРЛ - 13 (11,6%)</i>	<i>Группа ПЭ - 32 (14,7%)</i>
I стадия	3 (6%)	3 (6,7%)
II стадия	6 (19,4%)	12 (16,2%)
III стадия	4 (13%)	15 (15%)

Следовательно, охват неoadъювантной химиотерапией в обеих группах приблизительно одинаковый (Таблица 2.9).

**2.4. Методика и показания к химиолучевой терапии
больных немелкоклеточным раком легкого IA-IIIА стадий**

В каждом случае показания к комбинированной терапии каждого больного определялись коллегиально, на практике мы руководствовались следующими показаниями:

- при IIIА стадии и потенциальной возможности выполнения органосохраняющей резекции проводится индукционная ПХТ с последующей повторной оценкой показаний к операции;

- при pT1-2 N0, расстоянии от линии резекции бронха до края опухоли более 1 см., отсутствии опухолевых клеток по линии резекции (R0) и дифференцированной опухоли – адъювантная терапия не проводится;

- при наличии опухолевых клеток по линии резекции (R1) и/или отступе менее 7 мм от края опухоли и pT1-2N0 – в адъювантном режиме назначается лучевая терапия на зону анастомоза на линейном ускорителе (РД – 1,8 Гр., СОД – 40 Гр.);

- во всех остальных случаях проводится адъювантная химиолучевая терапия: 3-4 курса платиносодержащей ПХТ + лучевая терапия на зону анастомоза и корень легкого, средостение.

Таблица 2.10

**Адъювантная химиотерапия в группах
пациентов по стадиям опухолевого процесса**

<i>Группа</i>	<i>Группа БПРЛ – 59 (52,7%)</i>	<i>Группа ПЭ – 91 (41,7%)</i>
I стадия	20 (40%)	8 (17,8%)
II стадия	18 (58%)	34 (46%)
III стадия	21 (67,7%)	49 (49,5%)

Что касается послеоперационной химиотерапии, то охват адъювантной химиотерапией в группе с БПРЛ больше, чем в группе ПЭ, что, в принципе, могло существенно повлиять на отдаленные результаты лечения (Таблица 2.10).

Таблица 2.11

**Адъювантная лучевая терапия в группах
пациентов по стадиям опухолевого процесса**

<i>Группы</i>	<i>Группа БПРЛ – 36 (32,7%)</i>	<i>Группа ПЭ – 11 (30,5%)</i>
I стадия	11 (22%)	4 (8,9%)
II стадия	11 (35,5%)	18 (24,3%)
III стадия	14 (45,2%)	26 (26,3%)

Так же, охват адъювантной (послеоперационной) лучевой терапией в группе БПРЛ больше, чем в группе ПЭ, что могло повлиять на отдаленные результаты лечения (Таблица 2.11).

Таблица 2.12

**Адъювантная химиолучевая терапия в группах
пациентов по стадиям опухолевого процесса**

<i>Группы</i>	<i>Группа БПРЛ – 47 (42%)</i>	<i>Группа ПЭ – 71 (32,6%)</i>
I стадия	15 (30%)	6 (13,3%)
II стадия	15 (48,4%)	28 (37,8%)
III стадия	17 (54,8%)	37 (37,4%)

И, охват адъювантной (послеоперационной) химиолучевой терапией в группе БПРЛ больше, чем в группе ПЭ, что также могло отразиться на отдаленных результатах лечения (Таблица 2.12).

Важный момент, определяющий, по мнению большинства авторов, радикализм операции – расстояние от линии пересечения бронха до видимого края опухоли. Учитывая весьма отличные точки зрения по этому поводу, мы считаем необходимым отступление, более чем на 7 мм. При этом обязательно назначение в послеоперационном периоде химиолучевой терапии с облучением зоны анастомоза при выявлении опухолевых клеток по линии пересечения бронха. При вынужденном меньшем отступе, даже если в крае резецированного бронха нет опухолевых клеток, мы назначали послеоперационную лучевую терапию на зону межбронхиального анастомоза, предпочтительно выбирая облучение на линейном ускорителе.

2.5. Методы исследования

1. Клинический. Физикальное обследование организма: осмотр, пальпация, аускультация.

2. Клинико-лабораторный. Пациентами выполнялся: общий клинический анализ крови, общий анализ мочи, биохимический стандартный анализ крови, анализ плевральной и перикардальной жидкости на лейкоциты, эритроциты (Биохимический анализатор автоматический Flexor E, № 8-7103).

3. Инструментальный. Эндоскопические методы. Всем пациентам выполнялась фибробронхоскопия аппаратом Pentax, FB-15V, видеогастроскопом EG-2790 выполнялась эзофагосгастроуденоскопия, фиброколоноскопия, при необходимости, выполнялась видеколоноскопом с принадлежностями Olympus CF-1T20L, видеколоноскопом EC-3890. Функцию внешнего дыхания исследовали у всех больных до начала лечения на аппарате Диамант КМ-АР-01. Рентгеновская томография и рентгенография ОГК проводилась на аппарате рентгеновском Clinodigit (Италия 2008 г.). Исследования проведены на компьютерном томографе GE HiSpeed Dual и компьютерном томографе Light Speed RT 16 (США 2012 г.). С помощью магнитно-резонансного томографа Siemens magnetom concerto 0,2Т исследовался головной мозг и позвоночный столб для определения метастатического поражения. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и забрюшинного пространства выполнялось на дооперационном этапе и в периоды наблюдения пациентов после лечения на следующих аппаратах: УЗИ-аппарат «Toshiba Aplio XG» SSA-790A, заводской № 99K1156327, аппарат диагностический ультразвуковой Toshiba Aplio 500, заводской № WAG1743440.

4. Морфологический. Материалы биопсии на дооперационном этапе подвергались цитологическому и гистологическому исследованию. Операционный материал отправлялся на патогистологическое исследование, иногда с использованием экспресс-метода.

5. Функциональный (ЭКГ, ФВД, бодиплатизмография).

6. Статистический. Формирование и оформление базы данных осуществлялось посредством использования пакета программы «Microsoft Excel». Статистический анализ проводился в пакетах «IBM SPSS Statistics» 21, 23 и 25 версий, статистическая

обработка результатов исследования осуществлялась методами вариационной статистики с использованием пакета программы «STATISTICA» (версия 10.0). Для оценки выживаемости пациентов в работе приводится значение медианы выживаемости больных, а также показатели отдаленной выживаемости больных, с указанием соответствующего, 95%, доверительного интервала (ДИ), а также с применением log-rank теста, Breslow и Tarone-Ware при методе Каплана-Майера (Kaplan-Maier; 1958), критерием Уилкоксона (Гехана) при методе Life Table (таблицы дожития) для оценки различий в кривых выживаемости. Продолжительность жизни рассчитана по накопленным фактическим данным, в том числе – с применением актуариальных методов. Показатели выживаемости Life Table по методу Катлера-Эдерера (Cutler-Ederer, 1958); и Каплана-Майера (Kaplan-Maier, 1958) [117], сопоставлены с результатами расчетов по методике Меркова А.М., 1952 [72; 73; 74] и Волкова С.М., 1985 [28; 29; 30; 31]. Прогнозирование отдаленных результатов лечения и определение факторов, влияющих на выживаемость, выполнялось посредством проведения однофакторного и многофакторного анализа выживаемости больных методом регрессии Кокса [118].

РАЗДЕЛ 3

НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО

Установлено, что центральный эндобронхиальный РЛ чаще возникает в зонах деления главных и долевых бронхов, поэтому в ранних (локальных) стадиях НМРЛ во многих случаях возможны бронхопластические лобэктомии. В дальнейшем опухоль распространяется по стенке бронха, на окружающие ткани, метастазирует в регионарные лимфоузлы и может быть радикально удалена только при ПЭ. С улучшением ранней диагностики РЛ неизбежно должно возрастать количество больных, которым может быть выполнена органосохраняющая лобэктомия [109; 110; 111; 112; 113; 121; 122]. В настоящее время доля подобных операций среди радикальных составляет 5 – 15%.

Следует отметить, что, по мнению многих авторов, выполненная по показаниям клиновидная резекция бронха с адекватной лимфодиссекцией не уступает по радикализму циркулярной резекции бронха [300; 320]. Тем более очевидно, что при выборе объема операции необходимо, прежде всего, руководствоваться медицинскими показаниями и соображениями радикализма, направленными только на пользу больного.

В то же время, нельзя не признать, что органосохраняющие операции, вне зависимости от того, выполнены они по принципиальным соображениям или носят компромиссный характер из-за непереносимости ПЭ, по крайней мере, теоретически, уступают ПЭ по степени радикальности, прежде всего из-за того, что в корне легкого остаются неудалённые лимфоузлы и в стенке бронха дистальнее или проксимальнее линии резекции могут быть оставшиеся опухолевые клетки [13; 14; 92; 94; 95; 96; 104; 115; 116; 120]. Поэтому персонификация показаний к комбинированной терапии в сочетании с органосохраняющими операциями – проблема актуальная и требующая изучения.

После БПРЛ умерли 2 (1,8%) больных: в первом случае вследствие эмпиемы плевры в результате альвеолярной фистулы; во втором случае от инфаркта миокарда. Послеоперационные осложнения развились после БПРЛ у 35 (31%) больных, но практически все они были купированы консервативно, лишь в одном случае с выполнением реторакотомии по поводу внутриплеврального кровотечения. Как показали результаты наших исследований, при комбинированном лечении, вынужденный отступ менее 7,0 мм от видимого края опухоли не обязательно предопределял развитие рецидива опухоли. У 8 (7,0%) после операции гистологически были выявлены опухолевые клетки по линии пересечения бронха (R1) – эти больные обязательно получали адъювантную химиолучевую терапию. Частота (R1) в группе ПЭ составила 3 (1,3%). Рецидив в зоне межбронхиального анастомоза был выявлен через 6 и 8 месяцев у 2 больных, после первичных R0-операций. Эти пациенты были повторно оперированы с выполнением ПЭ. Один из больных умер на 7 сутки после операции от острого инфаркта миокарда, второй перенес эмпиему плевры и прожил 97 месяцев, после чего выпал из нашего наблюдения.

В одном случае с перерывом в 5 лет между операциями резецированы всего 12 сегментов легкого, по поводу метакронных опухолей справа и слева. В другом случае пациенту с перерывом в 3 года между операциями выполнены 2 бронхопластические операции – вначале удалена верхняя доля слева, затем средняя доля справа.

У 2 (1,5%) пациентов, после операции, была установлена недостаточность швов межбронхиального анастомоза, в обоих случаях завершившаяся заживлением и выпиской с выздоровлением.

В структуре послеоперационной летальности в группе комбинированной терапии с БПРЛ по 1 пациенту умерло от инфаркта миокарда и эмпиемы плевры, а в группе ПЭ умерли 6 пациентов от тромбоэмболии легочной артерии. Общая структура послеоперационной летальности свидетельствует в пользу комбинированной терапии с БПРЛ (Таблица 3.1).

Таблица 3.1

Структура послеоперационной летальности, % (n)

<i>Причина смерти</i>	<i>БПРЛ</i>	<i>ПЭ</i>
ТЭЛА	–	2,7% (6)
Бронхиальный свищ	–	0,9% (2)
Эмпиема плевры	0,9% (1)	0,4% (1)
Инфаркт миокарда	0,9% (1)	–
Острая с/с недостаточность	–	0,4% (1)
Дыхательная недостаточность	–	0,4% (1)
Язва ДПК осложненная	–	0,4% (1)
ОНМК	–	0,9% (2)
Всего	1,8% (2)	6,4% (14)

Согласно принятой в РОЦ методике, почти при всех БПРЛ и ПЭ зона межбронхиального анастомоза и культи бронха укрывалась лоскутом плевры на питающей ножке (Примечание 1 и 2; Рисунки 3.1 – 3.9) [61; 86; 90; 103; 119]. В 2 (1,5%) случаях, после БПРЛ, были выявлены клинические признаки недостаточности швов межбронхиального анастомоза, в обоих случаях непродолжительная консервативная терапия оказалась эффективной, и больные были выписаны без признаков бронхиального свища, с выздоровлением (Таблица 3.2).

Таблица 3.2

Общая структура хирургических осложнений, %(n)

<i>Осложнение</i>	<i>БПРЛ</i>	<i>ПЭ</i>
Недостаточность швов бронха	1,8% (2)	5,9% (13)
Эмпиема плевры	1,7% (2)	16,9% (37)
Кровотечение	9,8% (11)	2,8% (6)
Нагноение раны	–	0,9% (2)
Гидропневмоторакс	1,8% (2)	–
Осумкованный плеврит	0,9% (1)	–
Перфорация язвы ДПК	2,7% (3)	0,9% (2)
Всего	18,9% (21)	27,2% (60)

Послеоперационные осложнения после БПРЛ и комбинированного лечения составили 24,5% и 42,2% после ПЭ. Несмотря на то, что послеоперационная летальность на 4,6% (в 3 раза!) меньше в группе пластических резекций в программе комбинированной терапии НМРЛ, эти различия остаются недостоверными (Таблица 3.3).

Таблица 3.3

Непосредственные результаты БПРЛ и комбинированного лечения НМРЛ %(n)

<i>Наименование показателей</i>	<i>БПРЛ (112)</i>	<i>ПЭ (218)</i>	<i>Критерий p</i>
Послеоперационные осложнения (хирургические и нехирургические)	29,5% (33)	42,2% (92)	0,02
Послеоперационная летальность	1,8% (2)	6,4% (14)	0,1

Больным с метастазами в регионарные лимфоузлы и высоким риском развития рецидива в послеоперационном периоде проводилась химиолучевая терапия. При IIIA стадии (N2) лечение начиналось с предоперационной химиотерапии, при подтверждении диагноза в послеоперационном периоде продолжалось химиолучевое лечение.

Однако у пациентов с гнойными осложнениями, преимущественно в группе ПЭ специальное лечение было отсрочено либо не начиналось до полного разрешения, что в случаях с эмпиемой плевры, длилось достаточно долго и снижало эффективность комбинированного лечения.

В каждом случае показания к комбинированной терапии конкретного больного определялись коллегиально, на практике мы руководствовались следующими показаниями (Таблица 3.4):

- при IIIA стадии и потенциальной возможности выполнения органосохраняющей резекции проводится индукционная ПХТ с последующей повторной оценкой показаний к операции;

- при pT1-2N0, расстоянии от линии резекции бронха до края опухоли более 1 см., отсутствии опухолевых клеток по линии резекции (R0) и дифференцированной опухоли – адъювантная терапия не проводится;

- при наличии опухолевых клеток по линии резекции (R1) и/или отступе менее 7 мм. от края опухоли и pT1-2N0 – в адъювантном режиме назначается лучевая терапия на зону анастомоза на линейном ускорителе (РД – 1,8 Гр., СОД – 40 Гр.);

- во всех остальных случаях проводится адъювантная химиолучевая терапия: 3-4 курса платиносодержащей ПХТ плюс лучевая терапия на зону анастомоза и корень легкого, средостение.

Таблица 3.4

Показания к нео- и адъювантной терапии при БПРЛ

<i>Показания (TNM, pTNM)</i>	<i>Химиотерапия</i>	<i>Лучевая терапия</i>
Стадия IIIA (T3N2) – индукционная ПХТ	+	–
Адъювантная терапия	–	–
Наличие опухолевых клеток по линии резекции бронха (R1), N0	+	+
Метастазы в лимфоузлы (N1-2)	+	+
Проращение окружающих тканей (T3)	+	+
Удаленные метастазы в одноименное легкое (T4)	+	+
Низкая дифференцировка опухоли (G3-4)	+	+

Важный момент, определяющий, по мнению большинства авторов, радикализм операции – расстояние от линии пересечения бронха до видимого края опухоли. Учитывая весьма различные точки зрения по этому поводу (Таблица 3.5), мы считаем необходимым отступление, более чем на 7 мм. При этом обязательно назначение в послеоперационном периоде химиолучевой терапии с облучением зоны анастомоза

при выявлении опухолевых клеток по линии пересечения бронха. При вынужденном меньшем отступе, даже если в крае резецированного бронха нет опухолевых клеток, мы назначали послеоперационную лучевую терапию на зону межбронхиального анастомоза, предпочтительно выбирая облучение на линейном ускорителе.

Таблица 3.5

Границы резекции бронха

<i>Автор (год)</i>	<i>Форма роста и тип опухоли</i>	<i>Граница резекции бронха</i>
Criess D. et al. (1945)	эпидермоидный аденокарцинома	15 мм 20 мм
Lange C.E. (1956)	эпидермоидный	>35 мм
Савицкий А.И. (1957)	перибронхиальный	10-15 мм
Хоранов А.Х. (1976)	недифференцированный	>30 мм
Добровольский С.Р. (1982)	эпидермоидный железистый мелкоклеточный	5,8 мм 11 мм 7,3 мм
Суховерша А.А. (2008)	—	10 мм
TNM	—	20 мм

Таблица 3.6

Неoadъювантная химиотерапия в группах пациентов по стадиям опухолевого процесса

<i>Группа</i>	<i>Группа БПРЛ – 13 (11,6%)</i>	<i>Группа ПЭ – 32 (14,7%)</i>
I стадия	3 (6%)	3 (6,7%)
II стадия	6 (19,4%)	12 (16,2%)
III стадия	4 (13%)	15 (15%)

Неoadъювантную химиотерапию в группе БПРЛ получили 13 (11,6%) пациентов. Из них 3 (23%) пациента при I стадии, 6 (46%) пациентов при II стадии и 4 (31%) пациента при III стадии. Неoadъювантную химиотерапию в группе ПЭ получили 32 (14,7%) пациентов. Из них 3 (15,6%) пациента при I стадии, 12 (37,5%) пациентов при II стадии и 15 (47%) пациента при III стадии. Следовательно, охват

неoadьювантной химиотерапией в обеих группах приблизительно одинаковый (Таблица 3.6).

Таблица 3.7

**Адьювантная химиотерапия в группах
пациентов по стадиям опухолевого процесса**

<i>Группа</i>	<i>Группа БПРЛ – 59 (52,7%)</i>	<i>Группа ПЭ – 91 (41,7%)</i>
I стадия	20 (40%)	8 (17,8%)
II стадия	18 (58%)	34 (46%)
III стадия	21 (67,7%)	49 (49,5%)

Адьювантную химиотерапию в группе БПРЛ получили 59 (52,7%) пациентов. Из них 20 (34%) пациентов при I стадии, 18 (30,5%) пациентов при II стадии и 21 (35,6%) пациент при III стадии. Адьювантную химиотерапию в группе ПЭ получили 91 (41,7%) пациентов. Из них 8 (7,2%) пациентов при I стадии, 34 (37,5%) пациента при II стадии и 49 (44%) пациентов при III стадии. Что касается послеоперационной химиотерапии (Таблица 3.7), то охват адьювантной химиотерапией в группе с БПРЛ больше, чем в группе ПЭ, что, в принципе, могло существенно повлиять на отдаленные результаты лечения [153; 185].

Таблица 3.8

**Адьювантная лучевая терапия в группах
пациентов по стадиям опухолевого процесса**

<i>Группы</i>	<i>Группа БПРЛ – 36 (32,7%)</i>	<i>Группа ПЭ – 11 (30,5%)</i>
I стадия	11 (22%)	4 (8,9%)
II стадия	11 (35,5%)	18 (24,3%)
III стадия	14 (45,2%)	26 (26,3%)

Адьювантную лучевую терапию в группе БПРЛ получили 36 (32,7%) пациентов. Из них 11 (30,5%) пациентов при I стадии, 11 (30,5%) пациентов при II стадии и 14 (39%) пациентов при III стадии. Адьювантную лучевую терапию в группе

ПЭ получили 48 (22%) пациентов. Из них 4 (8,3%) пациента при I стадии, 18 (37,5%) пациентов при II стадии и 26 (54%) пациентов при III стадии (Таблица 3.8).

Так же, охват адъювантной (послеоперационной) лучевой терапией в группе БПРЛ больше, чем в группе ПЭ, что могло повлиять на отдаленные результаты лечения.

Таблица 3.9

**Адъювантная химиолучевая терапия в группах
пациентов по стадиям опухолевого процесса**

<i>Группы</i>	<i>Группа БПРЛ – 47 (42%)</i>	<i>Группа ПЭ – 71 (32,6%)</i>
I стадия	15 (30%)	6 (13,3%)
II стадия	15 (48,4%)	28 (37,8%)
III стадия	17 (54,8%)	37 (37,4%)

Адъювантную химиолучевую терапию в группе БПРЛ получили 47 (42%) пациентов. Из них 15 (32%) пациентов при I стадии, 15 (32%) пациентов при II стадии и 17 (36,2%) пациентов при III стадии. Адъювантную химиолучевую терапию в группе ПЭ получили 71 (32,6%) пациент. Из них 6 (8,5%) пациентов при I стадии, 28 (39%) пациентов при II стадии и 37 (52%) пациентов при III стадии. И, охват адъювантной (послеоперационной) химиолучевой терапией в группе БПРЛ больше, чем в группе ПЭ, что также могло отразиться на отдаленных результатах лечения.

Примечание 1. Пациенту выполнена верхняя лобэктомия справа с циркулярной резекцией главного и промежуточного бронхов. Сформирован межбронхиальный анастомоз, зона межбронхиального анастомоза укрыта лоскутом медиастинальной плевры на питательной ножке. Этапы формирования и укрытия анастомоза после БПРЛ резекции правого легкого. Гистологическое исследование: минимальная резекция бронхов (R0) T2N1M0, низкодифференцированная аденокарцинома (G3), больному в соответствии с планом комбинированной терапии будет выполняться адъювантная химиолучевая терапия.

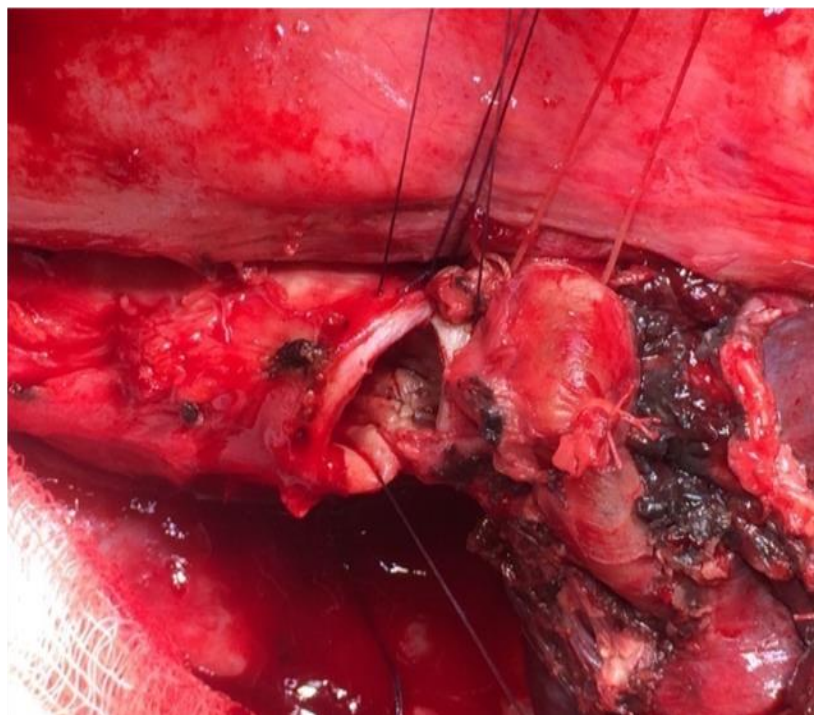


Рисунок 3.1. Мембранозная часть анастомозируемых участков адаптирована непрерывным атравматичным швом

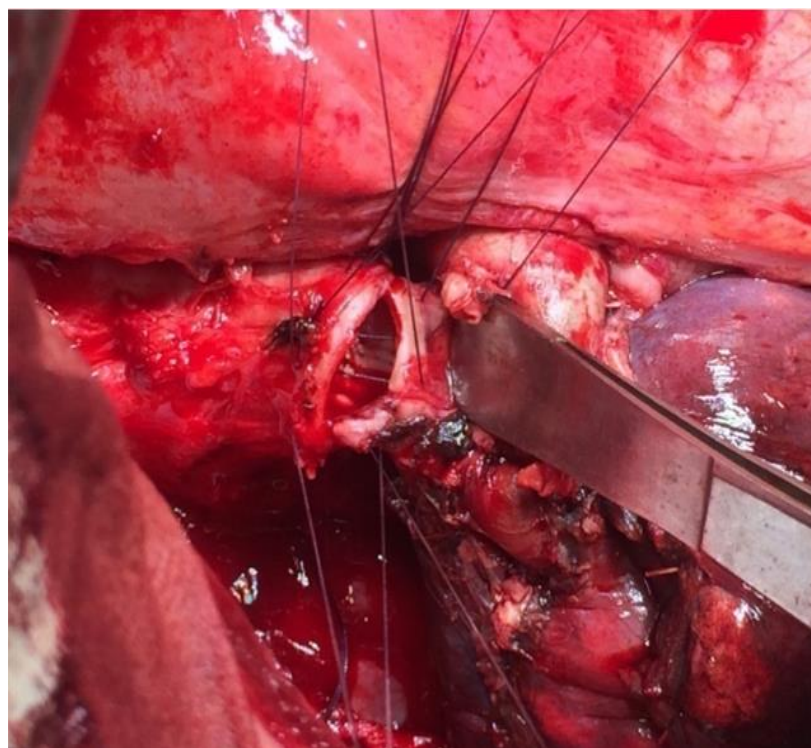


Рисунок 3.2. Формирование передней губы анастомоза одиночными узловыми атравматичными швами

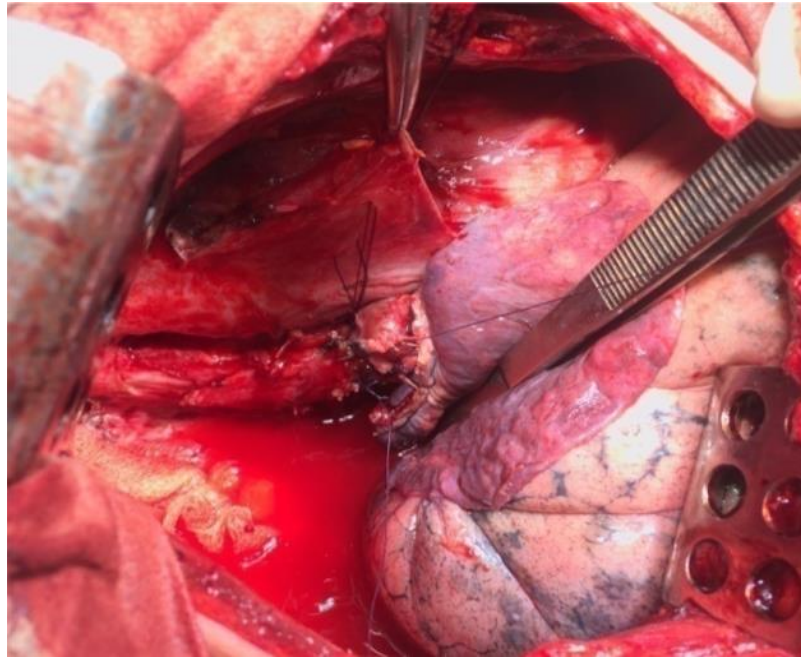


Рисунок 3.3. Выделение лоскута медиастинальной плевры (перикардального жира) на питающей ножке для укрытия швов передней губы анастомоза

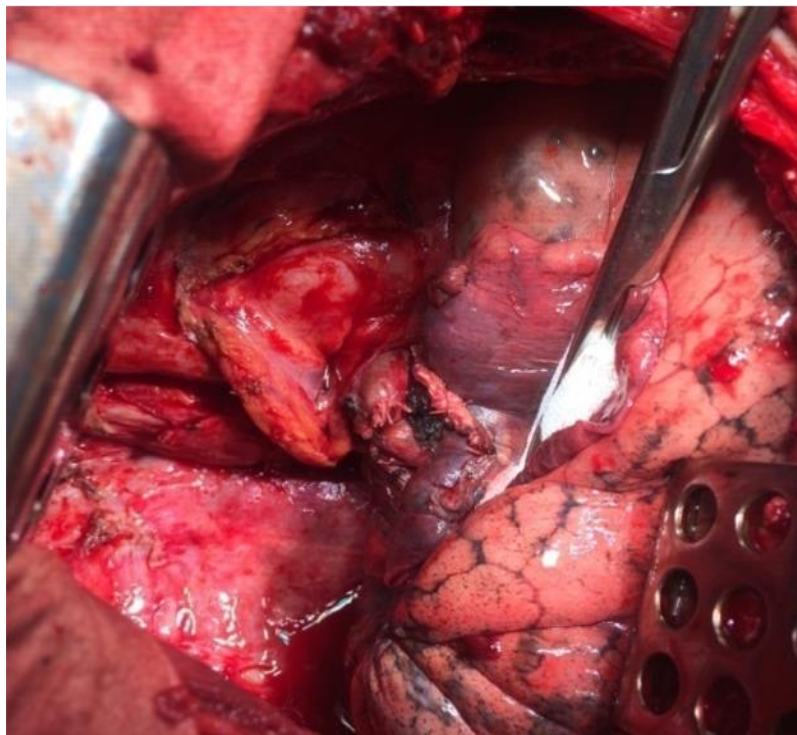


Рисунок 3.4. Укрытие зоны анастомоза лоскутом медиастинальной плевры на ножке.
Окончательный вид анастомоза

Примечание 2. Диагноз: Первично-множественный синхронный центральный Са верхнедолевого бронха справа T1aN0M0. 1 А ст., Са левой почки T1N0M0, состояние после неоадьювантной ПХТ, синхронной операции. III кл.гр. Операция: синхронная радикальная нефрэктомия слева, бронхопластическая верхняя лобэктомия справа. ПГД № 28285-28300 от 15.09.2016г. – 1. Низкодифференцированный гипернефроидный рак почки, прорастает капсулу. Хронический уретерит. 2. В легком внутриэпителиальный плоскоклеточный Са бронха. В л/у склероз, гиалиноз. *(Операция выполнена и материалы любезно предоставлены д. мед. н. Ладуром А.И.)*

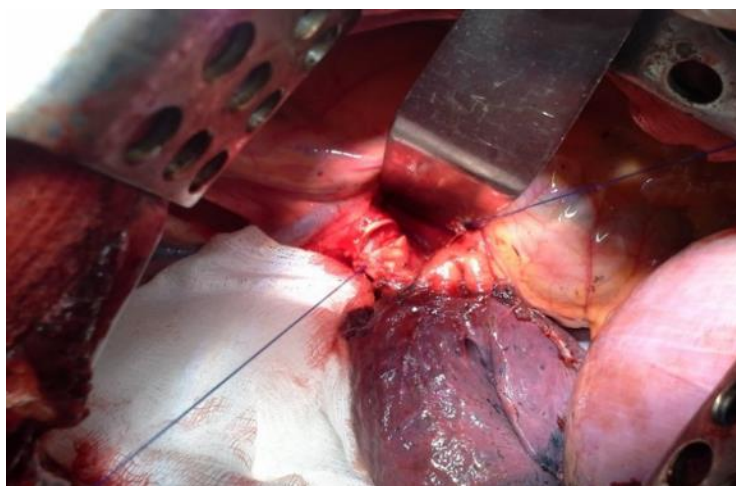


Рисунок 3.5. Формирование задней губы межбронхиального циркулярного анастомоза

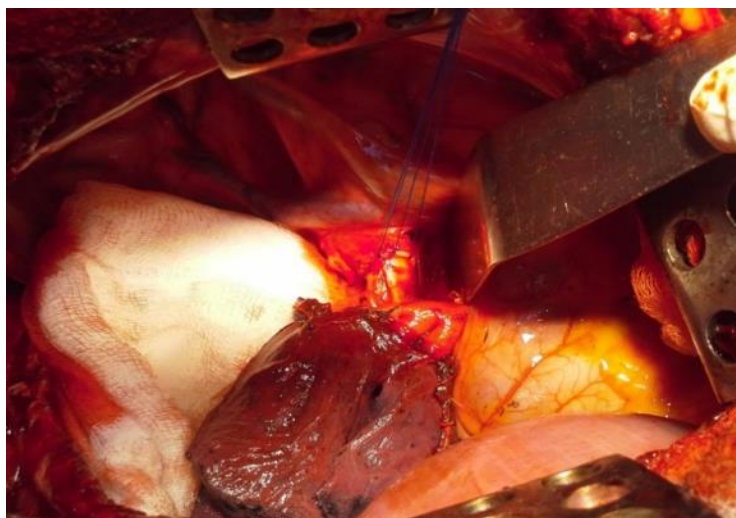


Рисунок 3.6. Сформированная передняя стенка анастомоза



Рисунок 3.7. Удаленный макропрепарат

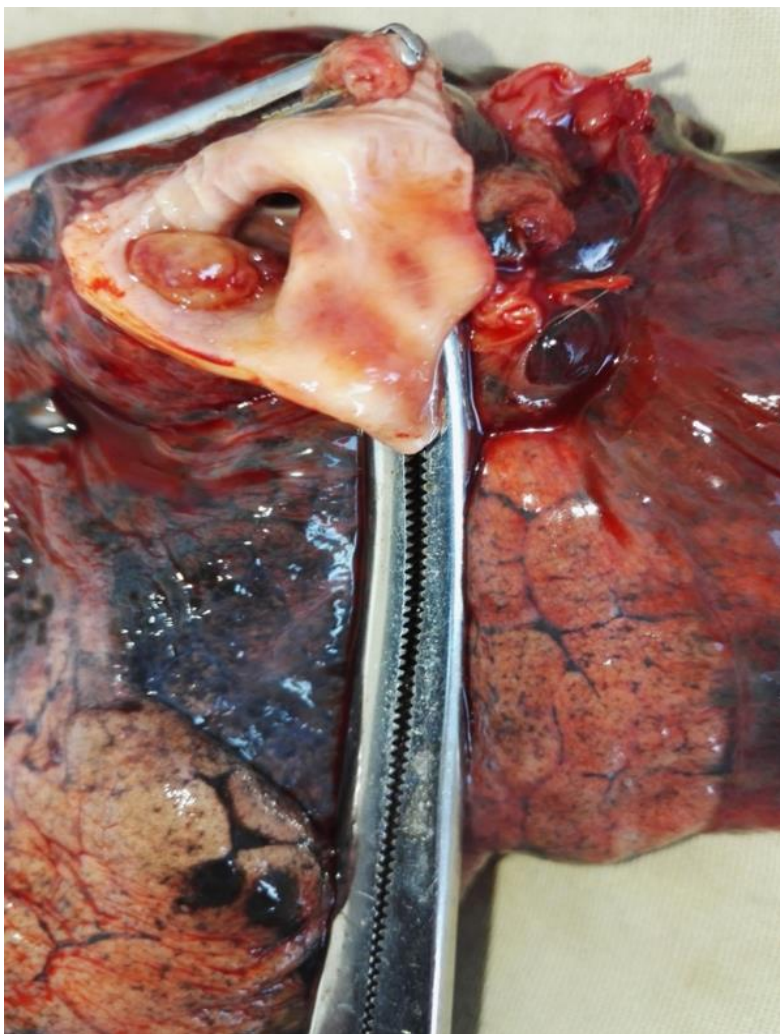


Рисунок 3.8. Макропрепарат, эндобронхиальный вид (макросьемка)

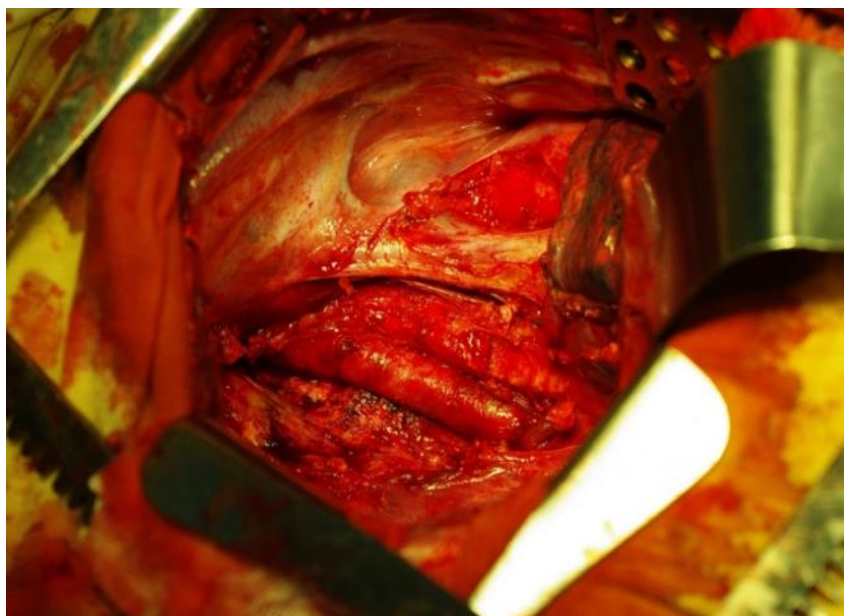


Рисунок 3.9. Комбинированная пневмонэктомия с лимфодиссекцией и иссечением мышечного слоя пищевода циркулярно в верхне-среднегрудном отделе пищевода.

Дефект мышечного слоя пищевода укрыт медиастинальной плеврой.

Операция выполнена и материалы любезно предоставлены

д. мед. н. Ладуром А.И.

РАЗДЕЛ 4

АНАЛИЗ ВЫЖИВАЕМОСТИ БОЛЬНЫХ С НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО ПО ГРУППАМ

Современные критерии оценки эффективности терапии, используемые в мировой онкологической практике, учитывают не только непосредственный эффект лечения, но и частоту возникающих осложнений, нередко смертельных, и «качество жизни» больных. Использование стандартизованных критериев оценки эффективности лечения позволяет наиболее адекватно сопоставлять результаты применения различных лечебных программ и выбирать наиболее эффективные, безопасные и воспроизводимые [1].

Основным показателем отдаленных результатов лечения онкологических больных считается 1-, 3- и 5-летняя выживаемость пациентов. Учитывая тот факт, что в нашем исследовании с 2014 года значимое количество прооперированных пациентов выбыло из наблюдения и их дальнейшая судьба осталась неизвестной, было решено применять несколько методик расчета актуаральной выживаемости: два общепринятых международных метода (S.Cutler-F.Ederer и E.Kaplan-P.Meier) [117] и два отечественных (А.М. Мерков и С.М. Волков) [28; 29; 30; 31; 72; 73; 74]. Для полноценного сравнительного анализа выживаемости расчеты проводились по стадиям развития опухолевого процесса, так как ретроспективная оценка неравнозначных по количеству пациентов и стадиям групп, в целом была бы затруднительна, что могло привести к статистическим ошибкам 1 или 2 рода. При этом, необходимо отметить, что пациенты, у которых был зафиксирован летальный исход в раннем послеоперационном периоде (2 в группе БПРЛ и 14 в группе ПЭ, всего 16 из 330), были исключены из расчетов данного анализа.

4.1. Показатели сравнительного анализа 1-, 3-, 5-летней выживаемости больных с I стадией НМРЛ

В исследование были включены 89 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет (49 в группе БПРЛ и 40 в группе ПЭ), госпитализированных и пролеченных в торакальном стационаре ДОПЦ и РОЦ по поводу НМРЛ IA-IB (T1a,16N0M0 – T2aN0M0 стадии, согласно международной классификации опухолей TNM 7-го пересмотра, 2009 год). Для оценки отдаленного прогноза выживаемости учитывались данные 89 пациентов с I стадией НМРЛ, из которых 49 перенесли БПРЛ (34 полных данных и 15 цензурированных случаев), а 40 подверглись ПЭ (38 полных и 2 цензурированных случая). За период пяти лет была оценена частота возникновения комбинированной конечной точки (ККТ) в виде наступления смерти.

Графическим отображением метода построения таблиц дожития (данные таблицы представлены в *Приложении*), является построение кривых выживаемости.

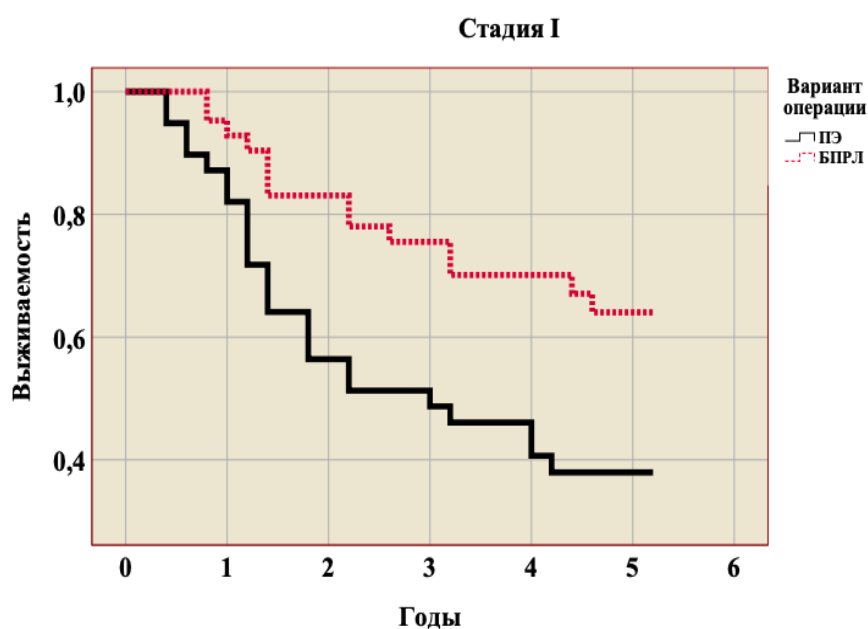


Рисунок 4.1. График актуаральной выживаемости пациентов с НМРЛ I стадии в зависимости от варианта оперативного вмешательства рассчитанный с применением метода построения таблиц дожития (Life Table S.Cutler-F.Ederer)

Графики функции выживаемости больных с I стадией НМРЛ, при различных вариантах выполненных оперативного вмешательства, которые построены с помощью метода таблиц дожития, представлены на Рисунке 4.1. Как видно из Рисунка 4.1, где представлены графики функции выживаемости больных с I стадией НМРЛ среднее время выживания больных при I стадии в группе больных с БПРЛ составило более 5 лет, что было выше в 1,75 раза, чем в группе больных с ПЭ, где среднее время выживания составляло 2,85 года. При проведении парного сравнения с применением критерия сравнения Гехана-Вилкоксона ($\chi^2=6,694$; $p=0,007$) были выявлены достоверные статистические различия по показателям актуаральной выживаемости ($p < 0,05$).

Графики актуаральной выживаемости больных НМРЛ с I стадией в зависимости от варианта оперативного вмешательства рассчитанные с применением метода Каплана-Майера (E.Kaplan-P.Meier) представлены на Рисунке 4.2.

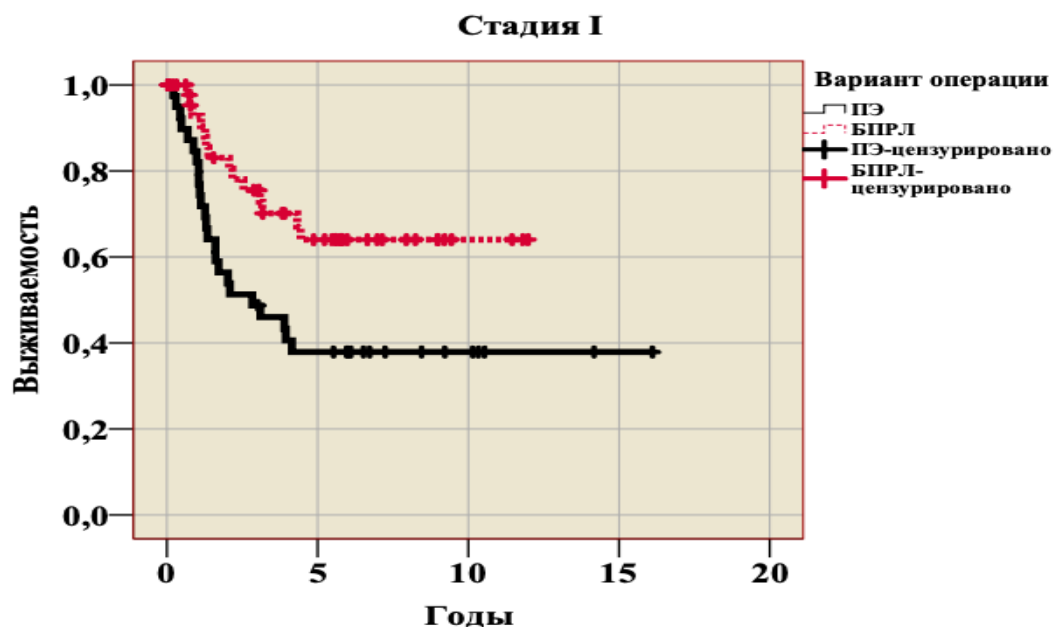


Рисунок 4.2. График актуаральной выживаемости больных I стадией НМРЛ в зависимости от варианта оперативного вмешательства рассчитанный с применением метода Каплана-Майера (E.Kaplan-P.Meier)

Как видно из Рисунка 4.2, где представлены графики функции выживаемости больных с I стадией НМРЛ медиана выживаемости больных с БПРЛ не была достигнута на протяжении 12 лет, что выше в 4,24 раза, чем в группе больных с ПЭ, где медиана выживаемости составила $2,83 \pm 1,3$ года (ДИ 0,218 – 5,43). При проведении парного сравнения с применением критерия сравнения **Log Rank** ($\chi^2=6,694$; $p=0,01$), **Breslow** ($\chi^2=6,694$; $p=0,007$) и **Tarone-Ware** ($\chi^2=6,694$; $p=0,008$) были выявлены достоверные статистические различия по показателям актуаральной выживаемости ($p<0,05$).

Таким образом, у пациентов с I стадией НМРЛ для достижения лучшего отдаленного результата при выборе вида оперативного лечения хирургу следует отдать однозначное предпочтение органосохраняющей бронхопластической резекции легкого, при условии возможности выполнения последней.

4.2. Показатели сравнительного анализа 1-, 3-, 5-летней выживаемости больных со II стадией НМРЛ

В исследование были включены 100 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет (29 в группе БПРЛ и 71 в группе ПЭ), госпитализированных и пролеченных в торакальном стационаре ДОПЦ и РОЦ по поводу НМРЛ IIA-IIIB (T1a,1b,2aN1M0, T2bN0M0 - T2bN1M0, T3N0M0 стадии, согласно международной классификации опухолей TNM 7-го пересмотра, 2009 год). Для оценки отдаленного прогноза учитывались данные 100 пациентов со II стадией НМРЛ, из которых 29 была выполнена БПРЛ (20 полных данных и 9 цензурированных случая), а 71 – ПЭ (62 полных и 9 цензурированных случая).

На Рисунке 4.3 представлены графики выживаемости больных со II стадией НМРЛ при разных видах оперативного лечения, которые наглядно демонстрирует ход кривых выживаемости для обеих групп больных с разным типом оперативного вмешательства.

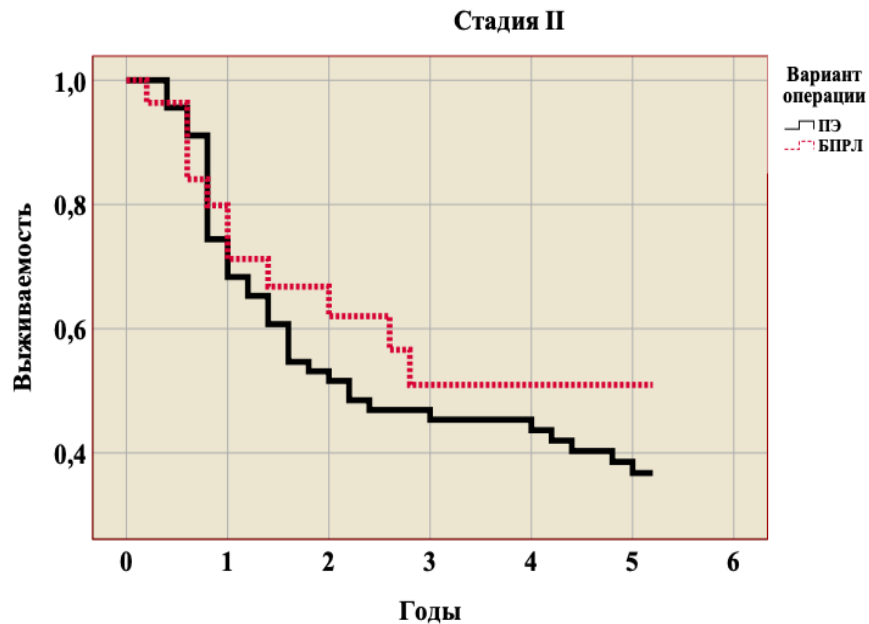


Рисунок 4.3. График выживаемости пациентов НМРЛ II стадии в зависимости от варианта оперативного вмешательства рассчитанный методом таблиц дожития или Life Table (S.Cutler-F.Ederer)

Как видно из Рисунка 4.3, где представлены графики функции выживаемости больных со II стадией НМРЛ среднее время выживания больных с БПРЛ составило более 5 лет, что было выше в 2,14 раза, чем в группе больных с ПЭ, где среднее время выживания составляло 2,34 года. При проведении парного сравнения с применением критерия сравнения Гехана-Вилкоксона ($\chi^2=0,442$; $p=0,506$) не были выявлены достоверные статистические различия по показателям актуаральной выживаемости.

Как видно из Рисунка 4.4, где представлены графики функции выживаемости больных со II стадией НМРЛ медиана выживаемости больных в группе с БПРЛ не была достигнута на протяжении 10 лет, что было выше в 4,92 раза, чем в группе больных с ПЭ, где медиана выживаемости составила $2,03 \pm 1,13$ года (ДИ 0,00 – 4,25). При проведении парного сравнения с применением критерия сравнения: **Log Rank** ($\chi^2=0,862$; $p=0,353$), **Breslow** ($\chi^2=0,462$; $p=0,497$) и **Tarone-Ware** ($\chi^2=0,653$; $p=0,419$)

не были выявлены достоверные статистические различия по показателям актуаральной выживаемости.

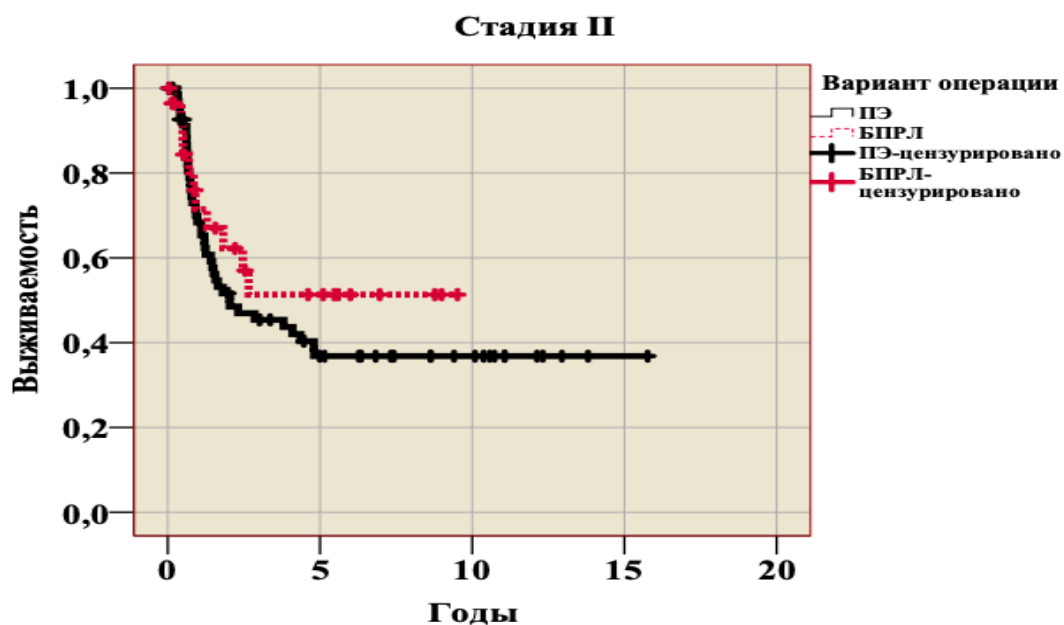


Рисунок 4.4. График актуаральной выживаемости больных II стадией НМРЛ в зависимости от варианта оперативного вмешательства рассчитанный с применением метода Каплан-Майера (E.Kaplan-P.Meier)

Таким образом, учитывая все вышеперечисленные аргументы, можно с полной уверенностью утверждать, что при наличии технических возможностей выполнения, необходимо стремиться выбрать органосохраняющую бронхопластическую резекцию легких перед пневмонэктомией. Следует отметить, что при этом II стадия НМРЛ требует углубленного анализа выживаемости у этой категории больных, так как II стадия НМРЛ может быть представлена как случаями с наличием метастатического поражения лимфоузлов корня легкого (стадия N1), так и без такового (стадия N0), что может существенно влиять на отдаленные результаты лечения, в том числе и на выживаемость пациентов.

4.3. Показатели сравнительного анализа 1-, 3-, 5-летней выживаемости больных с IIIA стадией НМРЛ

В исследование были включены 125 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет (32 в группе БПРЛ и 93 в группе ПЭ), госпитализированных и пролеченных в торакальном стационаре ДОПЦ и РОЦ по поводу НМРЛ IIIA стадии (T1a,1b,2a,2bN2M0 – T3N1,2M0 – T4N0,1M0 стадии, согласно международной классификации опухолей TNM 7-го пересмотра, 2009 год). Для оценки отдаленного прогноза учитывались данные 125 пациентов с IIIA стадией НМРЛ, из которых 32 перенесли БПРЛ (17 полных данных и 15 цензурированных случая), а 93 подверглись ПЭ (78 полных и 15 цензурированных случая). За период пяти лет была оценена частота возникновения комбинированной конечной точки (ККТ) в виде наступления смерти.

На Рисунке 4.5 представлены кривые выживаемости в группе больных с III стадией НМРЛ в зависимости от варианта оперативного вмешательства. Следует отметить, что данная категория больных включает в себя пациентов как с наличием метастазов в лимфоузлах корня легкого (N1) в сочетании относительно большими размерами первичной опухоли (T3-T4), так и пациентов с метастазами в пара- и претрахиальные, бифуркационные лимфоузлы, лимфоузлы аортального окна, а также в лимфоузлы средостения (N2) вне зависимости от размеров первичной опухоли (T1-T4). Принято считать, что пациенты с метастатическим поражением N2 имеют, зачастую, более неблагоприятный прогноз отдаленной выживаемости.

Как видно из Рисунка 4.5, где представлены графики функции выживаемости больных с III стадией НМРЛ среднее время выживания больных с БПРЛ составило 4,67 года, что было выше в 3,13 раза, чем в группе больных с ПЭ, где среднее время выживания составляло 1,49 года. При проведении парного сравнения с применением критерия сравнения **Гехана-Вилкоксона** ($\chi^2=4,062$; $p=0,044$) были выявлены достоверные статистические различия по показателям актуаральной выживаемости ($p<0,05$).

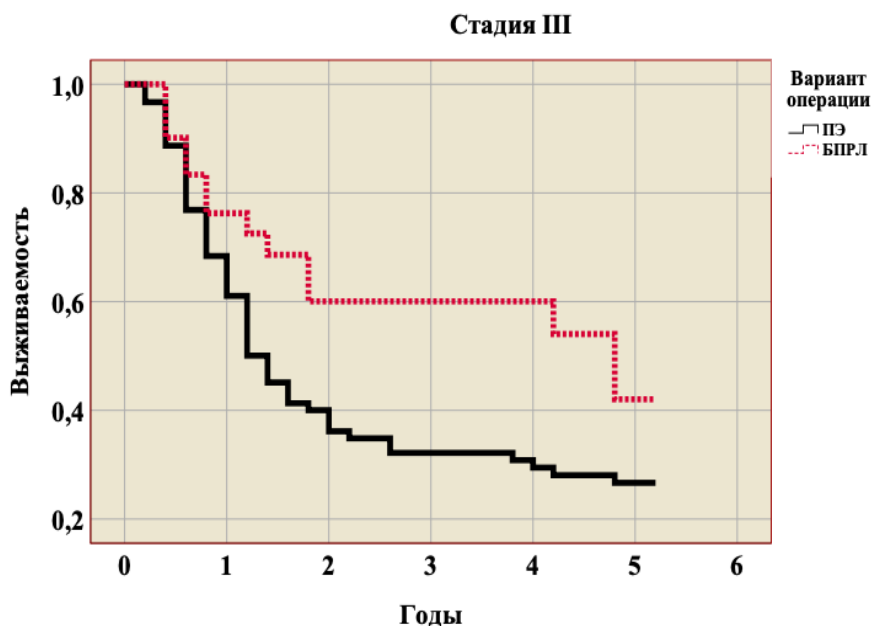


Рисунок 4.5. График выживаемости пациентов НМРЛ III стадии в зависимости от варианта оперативного вмешательства рассчитанный методом построения таблиц дожития (Life Table **S.Cutler-F.Ederer**)

На Рисунке 4.5 из представленного графика выживаемости больных НМРЛ с III стадией видно явное преимущество в выживаемости пациентов, которым была выполнена резекция и пластика бронхов над пациентами с оргауноносящим видом оперативного вмешательства.

Как видно из Рисунка 4.6, где представлены графики функции выживаемости больных с III стадией НМРЛ медиана выживаемости больных с БПРЛ составила $4,76 \pm 2,16$ (ДИ 0,52 – 9,01) года, что было выше в 3,78 раза, чем в группе больных с ПЭ, где медиана выживаемости составила $1,26 \pm 0,25$ (ДИ 0,91 – 1,60) года. При проведении парного сравнения с применением критерия **Log Rank** ($\chi^2=4,331$; $p=0,037$), **Breslow** ($\chi^2=3,856$; $p=0,05$) и **Tarone-Ware** ($\chi^2=4,264$; $p=0,039$) были выявлены достоверные статистические различия по показателям актуаральной выживаемости ($p<0,05$).

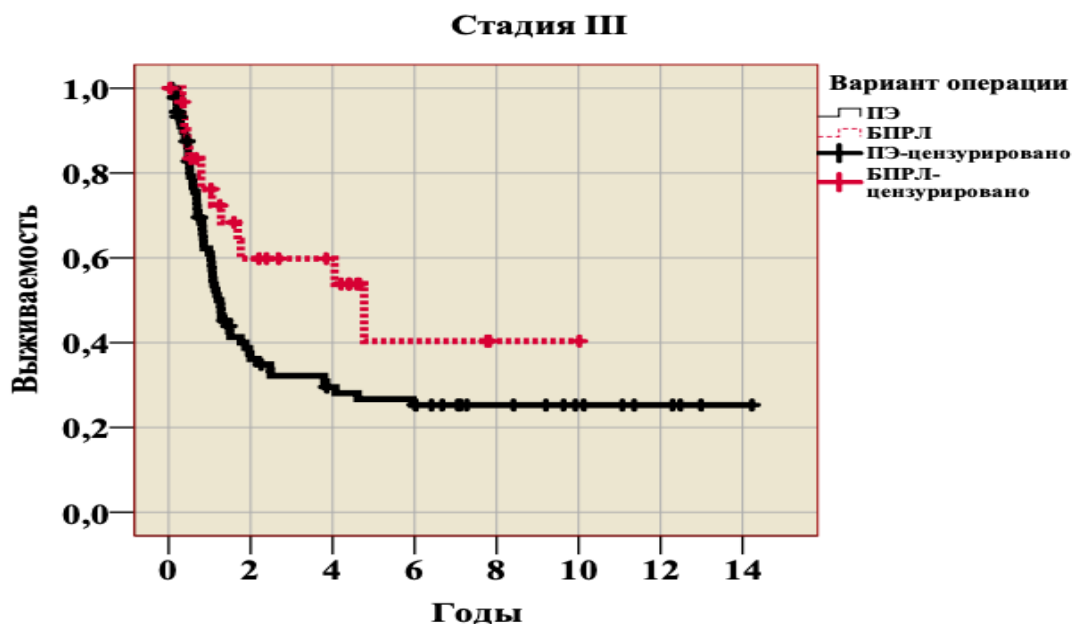


Рисунок 4.6. График актуаральной выживаемости больных III стадией НМРЛ в зависимости от варианта оперативного вмешательства рассчитанный с применением метода Каплан-Майера (E.Kaplan-P.Meier)

Таким образом, у пациентов с III стадией НМРЛ при выборе вида оперативного лечения для достижения лучшего отдаленного результата следует стремиться отдать предпочтение органосохраняющей бронхопластической резекции легкого, при условии возможности выполнения последней.

Рассчитанные показатели 1-, 3-, 5-летней выживаемости больных НМРЛ для удобства и наглядности сравнения представлены в таблице 4.1.

Таким образом, в группе больных с I стадией НМРЛ при проведении БПРЛ были выявлены статистически значимые различия в структуре 1-, 3- и 5-летней выживаемости:

- 1-годовая выживаемость в группе больных с БПРЛ ($93,5 \pm 4,0\%$) на 11% статистически значимо превысила аналогичную выживаемость в группе больных, которым была выполнена ПЭ ($82,4 \pm 6,0\%$); ($p < 0,05$);

- 3-летняя выживаемость в группе больных с БПРЛ ($76,3 \pm 7,0\%$) на 27% статистически значимо превысила аналогичную выживаемость в группе больных, которым была выполнена ПЭ ($49,2 \pm 8,0\%$); ($p < 0,01$);

- 5-летняя выживаемость в группе больных с БПРЛ ($64,2 \pm 8,0\%$) на 26,1% статистически значимо превысила аналогичную в группе больных, перенесших ПЭ ($38,3 \pm 8,0\%$); ($p < 0,007$).

Таблица 4.1

**Показатели 1-, 3-, 5-летней выживаемости больных НМРЛ
по стадиям методом таблиц дожития или (Life Table S.Cutler-F.Ederer)
в зависимости от варианта оперативного вмешательства**

Выживаемость 1-, 3-, 5- летняя	I стадия			II стадия			III стадия		
	БПРЛ	ПЭ	p_1	БПРЛ	ПЭ	p_2	БПРЛ	ПЭ	p_3
1-годовая	$93,5 \pm 4,0\%$	$82,4 \pm 6,0\%$	0,05	$73,1 \pm 9,0\%$	$69,4 \pm 6,0\%$	0,5	$77,5 \pm 8,0\%$	$63,6 \pm 5,0\%$	0,5
3-летняя	$76,3 \pm 7,0\%$	$49,2 \pm 8,0\%$	0,010	$53,4 \pm 11\%$	$46,2 \pm 6,0\%$	0,638	$61,7 \pm 9,0\%$	$33,8 \pm 5,0\%$	0,051
5-летняя	$64,2 \pm 8,0\%$	$38,3 \pm 8,0\%$	0,007	$53,4 \pm 11,0\%$	$37,3 \pm 6,0\%$	0,506	$45,5 \pm 12,0\%$	$25,7 \pm 5,0\%$	0,044

Примечание:

p_1 – уровень значимости при сравнении 1-, 3- и 5-летней выживаемости БПРЛ и ПЭ I стадии

p_2 – уровень значимости при сравнении 1-, 3- и 5-летней выживаемости БПРЛ и ПЭ II стадии

p_3 – уровень значимости при сравнении 1-, 3- и 5-летней выживаемости БПРЛ и ПЭ III стадии

Статистически не значимые различия в 1-, 3- и 5-летней выживаемости выявлены при II стадии НМРЛ в пользу группы БПРЛ:

- 1-годовая выживаемость в группе больных с БПРЛ ($73,1 \pm 9,0\%$) на 4% статистически не значимо превысила аналогичную выживаемость в группе больных, которым была выполнена ПЭ ($69,4 \pm 6,0\%$); ($p > 0,5$);

- 3-летняя выживаемость в группе больных с БПРЛ ($53,4 \pm 11,0\%$) на 7% статистически не превысила аналогичную выживаемость в группе больных, которым была выполнена ПЭ ($46,2 \pm 6,0\%$); ($p>0,6$);

- 5-летняя выживаемость в группе больных с БПРЛ ($53,4 \pm 11,0\%$) на 15,1% статистически не превысила аналогичную в группе больных, перенесших ПЭ ($37,3 \pm 6,0\%$); ($p>0,6$).

Статистически значимые различия в 5-летней выживаемости были выявлены при III стадии НМРЛ в пользу группы БПРЛ:

- 1-годовая выживаемость в группе больных с БПРЛ ($77,5 \pm 8,0\%$) на 14% статистически не превысила аналогичную выживаемость в группе больных, которым была выполнена ПЭ ($63,6 \pm 5,0\%$); ($p<0,5$);

- 3-летняя выживаемость в группе больных с БПРЛ ($61,7 \pm 9,0\%$) на 27,9% статистически не превысила аналогичную выживаемость в группе больных, которым была выполнена ПЭ ($33,8 \pm 5,0\%$); ($p<0,051$);

- 5-летняя выживаемость в группе больных с БПРЛ ($45,5 \pm 12,0\%$) на 19,8% статистически значимо превысила аналогичную в группе больных, перенесших ПЭ ($25,7 \pm 5\%$); ($p<0,044$).

Однако следует отметить, что применение актуаральных расчетов выживаемости дает корректные данные при количестве цензурированных данных не более 30%. При IIIA стадии в группе БПРЛ таких данных 15 (48%), что дает основание сравнить данные показатели с аналогичными рассчитанными по отечественным методикам А.М. Меркова и С.М. Волкова.

Для удобства и наглядности было решено сразу продемонстрировать данные для вычислений выживаемости по методикам А.М. Меркова и С.М. Волкова в таблице 4.2 и 4.3, а таблицы дожития в зависимости от варианта оперативного лечения переместить в *Приложение* в самый конец диссертационной работы для ознакомления.

Полученные результаты актуариальной выживаемости больных НМРЛ по методике Меркова А.М. представлены ниже в Таблице 4.2.

Таблица 4.2

Показатели 1-, 3- и 5-летней выживаемости больных НМРЛ по стадиям в зависимости от варианта оперативного вмешательства рассчитанный методом Меркова А.М.

<i>Стадия</i>	<i>Группа</i>	<i>1 год</i>	<i>3 года</i>	<i>5 лет</i>
I стадия	БПРЛ	90,80%±5,96	72,77%±5,68	64,05%±7,02
	ПЭ	83,56%±6,01	42,80%±7,32	32,81%±6,44
II стадия	БПРЛ	68,89%±9,23	49,75%±12,1	49,75%±9,49
	ПЭ	63,79%±5,72	40,18%±6,07	31,98%±8,26
III стадия	БПРЛ	73,58%±8,40	56,76%±10,97	38,29%±14,5
	ПЭ	56,94%±5,16	22,49%±7,24	18,24%±6,70

Из таблицы 4.2 видно, что показатели 3- и 5-летней выживаемости больных НМРЛ I стадии перенесших БПРЛ превышают таковые в группе ПЭ на 30% и 32% соответственно. Что касается выживаемости пациентов со II стадией НМРЛ, то наблюдается четко намеченная тенденция к преимуществу в выживаемости больных в группе БПРЛ с 9% за трехлетний период до 17% в 5 лет. При IIIA стадии НМРЛ преимущество в показателях выживаемости в группе пластических резекций с 34% в 3 года снизилось до 20% в 5 лет. Следует отметить, что согласно методике А.М. Меркова, все выбывшие из наблюдения и недожившие до контрольного срока считаются условно умершими.

Следовательно, мы видим, что метод расчета актуариальной выживаемости больных НМРЛ Меркова А.М. показывает несколько «заниженные» от предыдущих методов показатели отдаленных результатов лечения. Однако, различия между

показателями выживаемости хорошо видны и демонстрируют преимущество выполнения органосохраняющих резекций легких перед пневмонэктомиями, особенно при I и IIIA стадиях НМРЛ.

Полученные результаты актуариальной выживаемости больных НМРЛ по методике Волкова А.М. представлены ниже в Таблице 4.3.

Таблица 4.3

Показатели 1-, 3- и 5-летней выживаемости больных НМРЛ по стадиям в зависимости от варианта оперативного вмешательства рассчитанный методом Волкова С.М.

<i>Стадия</i>	<i>Группа</i>	<i>1 год</i>	<i>3 года</i>	<i>5 лет</i>
I стадия	БПРЛ	90,48%±5,96	73,14%±5,68	64,08%±7,02
	ПЭ	84,62%±6,01	48,72%±7,32	37,89%±6,44
II стадия	БПРЛ	69,57%±9,23	50,71%±12,07	50,71%±9,49
	ПЭ	68,18%±5,72	45,27%±6,07	36,33%±8,26
III стадия	БПРЛ	75,00%±8,40	58,34%±10,97	35,00%±14,49
	ПЭ	62,20%±5,16	30,28%±7,24	24,77%±6,71

Из таблицы 4.3 видно, что показатели 3- и 5-летней выживаемости больных НМРЛ I стадии перенесших БПРЛ превышают таковые в группе ПЭ на 24% и 26% соответственно. Что касается выживаемости пациентов со II стадией НМРЛ, то мы видим четко намеченную тенденцию к преимуществу в выживаемости больных в группе БПРЛ с 5% за трехлетний период до 14% в 5 лет. При IIIA стадии НМРЛ преимущество в показателях выживаемости в группе пластических резекций с 34% в 3 года снизилось до 20% в 5 лет. Следует отметить, что методика расчета актуариальной выживаемости отличается принципиально от всех предыдущих методик [28; 29; 30; 31].

Таким образом, мы видим, что метод Волкова С.М. расчета актуаральной выживаемости больных НМРЛ показывает не «заниженные» и не «завышенные» показатели отдаленных результатов лечения, согласно мнению автора данной методики, что доказано в его работах и в работах других приверженцев данной методики [28; 29; 30; 31; 40; 47]. Однако, различия между показателями выживаемости хорошо видны и демонстрируют преимущество выполнения органосохраняющих резекций легких перед пневмонэктомиями, особенно при I стадии НМРЛ.

Следует также отметить, что при анализе 5-летней выживаемости различия составляют не более 10%, в отличие от предыдущих трех методик расчетов. В этом случае методика Волкова С.М. является предпочтительной, так как статистически значимые различия при НМРЛ IIIA стадии между группой БПРЛ и ПЭ также не были выявлены и другими исследователями [29].

Таким образом, проведенный сравнительный анализ выживаемости, рассчитанный с применением четырех методик расчета актуаральных показателей у больных с НМРЛ выявил, что все методики (таблиц дожития Life Table, Каплан-Майера, Меркова А.М и Волкова С.М.) одинаково способны выявлять различия в анализируемых группах больных с той или иной степенью погрешности, при условии наличия доли цензурированных случаев не более 30%. Каждая из этих методик может применяться для анализа выживаемости в цензурированных выборках на равных с остальными. В то же время, отечественные методики Меркова А.М. и Волкова С.М., по нашему мнению, недостаточно освещены и популяризированы в научных работах и не внедрены в статистические пакеты программ общепризнанных международных и отечественных производителей, что затрудняет их использование. При этом, данные методики, ни в чем не уступают, а в некоторых случаях имеют преимущества перед зарубежными вышеописанными методиками. Что, с нашей точки зрения, требует особого внимания и возможного исправления данного положения в научных сообществах.

4.4. Определение факторов влияющих на выживаемость больных НМРЛ методом пропорциональных рисков

Многие из отечественных и зарубежных авторов изучали и продолжают изучать влияние различных факторов на отдаленные и непосредственные результаты лечения больных НМРЛ [61; 63; 64; 84; 86; 103; 119; 205; 225; 239; 274; 292; 294], что подтверждает его важность и актуальность. Для решения задачи прогнозирования выживаемости и определения факторов благоприятного и неблагоприятного прогнозов выживаемости больных НМРЛ была предпринята попытка выполнения однофакторного и многофакторного анализа методом регрессии Кокса для оценки факторов риска развития комбинированной конечной точки (смерти) в течение 5 лет у пациентов с НМРЛ IA-IIIА стадией с помощью пакета прикладных статистических программ «IBM SPSS Statistics», согласно алгоритму, представленному коллективом авторов [118]. В качестве входных параметров были выбраны следующие предикторы: X_1 (Сторона поражения НМРЛ), X_2 (Вариант оперативного вмешательства), X_3 (Стадия заболевания), X_4 (Пол), X_5 Т, X_6 N, X_7 G, X_8 R (край резекции), X_9 Гистология, X_{10} Неадьювант, X_{11} Адьювант, X_{12} Осложнение, X_{13} Возраст. Зависимая переменная: Y (Годы жизни). Анализ строился на данных 314 историй болезни, так в группе БПРЛ – 71 полные и 39 цензурированных случая, в группе ПЭ – 178 полных и 26 цензурированных случая (16 пациентов, которые умерли в послеоперационном периоде в обеих группах были исключены из анализа).

Для определения наиболее значимых входных переменных при учете возможности нелинейных зависимостей с помощью программы «IBM SPSS Statistics» v.21-25 был проведен отбор с использованием алгоритма Enter (ввода). Полученные результаты анализов приведены в Таблице 4.4.

Таблица 4.4

Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки факторов риска развития комбинированной конечной точки (смерти) в течение 5 лет у пациентов с НМРЛ IA-IIIА стадией

<i>Показатель</i>	<i>Однофакторный анализ Кокса</i>			<i>Многофакторный анализ Кокса</i>		
	<i>ОР</i>	<i>95% ДИ</i>	<i>p</i>	<i>ОР</i>	<i>95% ДИ</i>	<i>p</i>
Вариант операции	2,023	1,407- 2,908	0,000	0,5	0,35 – 0,74	0,0001
Сторона операции	1,430	1,040- 1,968	0,028	1,299	0,926 – 1,8	0,131
Стадия	1,405	1,160-1,701	0,000	—	—	—
Стадия (1)	—	—	—	—	—	—
Стадия (2)	—	—	—	—	—	—
T	—	—	0,015	—	—	—
T1	1,051	0,223-4,948	—	—	—	—
T2	1,368	0,338-5,540	—	—	—	—
T3	2,297	0,558-9,457	—	—	—	—
N	1,318	1,115- 1,558	0,001	—	—	—
N1	—	—	—	—	—	—
N2	—	—	—	—	—	—
Гистология	—	—	0,114	—	—	—
Плоскоклет	0,352	0,129-0,960	0,041	—	—	—
Адено-карцинома	0,480	0,167-1,379	0,173	—	—	—
Полиморфно клеточный	0,426	0,131-1,391	0,158	—	—	—
G	—	—	0,045	—	—	0,01
G1	0,507	0,297-0,866	0,013	—	—	—
G2	0,478	0,248-0,920	0,027	—	—	—
G3	0,689	0,415-1,142	0,148	1,75	1,2 – 2,55	0,003
Возраст, г.	1,004	0,985- 1,024	0,668	—	—	—
Пол, муж	1,094	0,558- 2,143	—	—	—	—
R	1,044	0,428- 2,543	0,925	—	—	—
Неoadъювант	1,594	1,047- 2,426	0,03	—	—	—
Осложнение	1,079	0,786- 1,481	0,638	—	—	—
Адъювант	1,012	0,743- 1,378	0,940	—	—	—

Согласно результатам проведенного однофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки факторов риска развития смерти в течение 5 лет у пациентов НМРЛ с IA-IIIА стадией (Таблица 4.4) установлено, что значимое влияние оказывают: вариант операции, сторона локализации патологического процесса, клиническая стадия опухолевого процесса, размер первичной опухоли (Т), статус лимфоузлов, гистологический тип опухоли плоскоклеточный, высокая и умеренная дифференцировка опухоли, а также неоадьювантная химиотерапия.

Согласно проведенному однофакторному анализу Кокса у пациентов НМРЛ с IA-IIIА стадией статистически значимо ухудшают прогноз выживаемости следующие факторы:

- вариант оперативного лечения пневмонэктомия $OR = 2,023$ (95% ДИ 1,4 – 2,9; $p=0,0001$);
- правосторонняя локализация опухолевого процесса $OR = 1,4$ (95% ДИ 1,04 – 1,97; $p=0,028$);
- повышение клинической стадии опухолевого процесса $OR = 1,4$ (95% ДИ 1,16 – 1,7; $p=0,0001$);
- размер первичной опухоли ($p=0,015$);
- наличие метастатического поражения регионарных лимфоузлов $OR = 1,3$ (95% ДИ 1,1 – 1,5; $p=0,001$);
- пациенты с плоскоклеточным гистологическим вариантом опухоли имели лучший прогноз относительно других $OR = 0,35$ (95% ДИ 0,129 – 0,96; $p=0,041$);
- пациенты с высокодифференцированными опухолями $OR = 0,5$ (95% ДИ 0,29 – 0,86; $p=0,013$) и умеренно дифференцированными опухолями $OR = 0,48$ (95% ДИ 0,25 – 0,92; $p=0,027$) имели лучшую выживаемость по сравнению с низкодифференцированными вариантами опухолей.
- а наличие неоадьювантной химиотерапии у всей когорты пациентов с IA – IIIА стадией НМРЛ снижало шансы на выживаемость $OR = 1,6$ (95% ДИ 1,05 – 2,4; $p=0,03$)

что объясняется тем, что не только лишь пациенты с IIIA стадией (N2) НМРЛ получали неoadъювантную химиотерапию, но и по ошибкам предоперационного стадирования в эту категорию, попали пациенты с I и II стадией НМРЛ.

При многофакторном анализе Кокса статистически значимо улучшало прогноз выживаемости органосохраняющая бронхопластическая резекция легких $OR = 0,5$ (95% ДИ 0,35 – 0,74, $p=0,0001$), что объясняется большей долей в группе БПРЛ (44,6%) пациентов с I стадией НМРЛ, а низкодифференцированной опухоли является одним из факторов негативного прогноза выживаемости $OR = 1,75$ (95% ДИ 1,2 – 2,55; $p=0,003$), что соответствует данным *NCCN* и другим исследованиям [205; 225; 239; 274; 292; 294].

4.4.1. Определение факторов влияющих на выживаемость больных со II стадией НМРЛ методом пропорциональных рисков

Особое внимание следует уделить анализу выживаемости больных НМРЛ со II стадией. II стадия НМРЛ представлена разными категориями пациентов T1a-T3N0-N1M0, которые можно условно разделить на категорию с наличием метастазов в лимфоузлы корня легкого (N1) и без такового (N0). В исследование были включены 100 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет (29 в группе БПРЛ и 71 в группе ПЭ), госпитализированных и пролеченных в торакальном стационаре ДОПЦ и РОЦ по поводу НМРЛ IIA-IIIB (T1a,1b,2aN1M0, T2bN0M0 - T2bN1M0, T3N0M0) стадии, согласно международной классификации опухолей 7-го пересмотра. В качестве входных параметров были выбраны следующие предикторы: **X₁ (Сторона поражения НМРЛ), X₂ (Вариант оперативного вмешательства), X₃ (Пол), X₄ T, X₅ N, X₆ G, X₇ R (край резекции), X₈ Гистология, X₉ Неадъювант, X₁₀ Адъювант, X₁₁ Осложнение, X₁₂ Возраст.** Зависимая переменная: **Y (Годы жизни).** Для оценки отдаленного прогноза учитывались данные 100 пациентов со II стадией НМРЛ, из которых 29 перенесли БПРЛ (20 полных данных и 9 цензурированных случая) и 71

подверглись ПЭ соответственно (62 полных и 9 цензурированных случая). За период пяти лет была оценена частота возникновения комбинированной конечной точки (ККТ) в виде наступления смерти.

Всего пациентов со II стадией 100 человек, из которых 36 с наличием метастатического поражения лимфоузлов корня (стадия N1) и 64 пациента без метастатического поражения (стадия N0). 22 (61%) пациента стадии N1 получали адъювантную химиолучевую терапию, а в стадии N0 всего 25 (39%) больных соответственно. Всего 47 пациентов со II стадией было охвачено адъювантной химиолучевой терапией. 29 пациентов со II стадией были в группе БПРЛ, 21 (72,4%) со стадией N1, 14 (66,7%) из которых получили адъювантную химиолучевую терапию. 8 (27,5%) пациентов со стадией N0, 4 (50%) из которых получили адъювантную терапию. 71 пациент II стадии были в группе ПЭ, 15 (21%) со стадией N1, 8 (53,3%) из которых получали адъювантную терапию. 56 (78,8%) пациентов с N0 стадией, из которых 21 (37,5%) получали адъювантную терапию.

Мы решили выполнить более глубокий анализ 5-летней выживаемости больных со II стадией НМРЛ для всестороннего анализа и определения показаний не только к варианту оперативного лечения и его предпочтения, а также к адъювантной химиолучевой терапии. Сразу следует отметить, что далеко не все пациенты со II стадией НМРЛ получили ХЛТ в адъювантном режиме не только по причине наличия противопоказаний либо серьезных послеоперационных осложнений, но и по причине того, что это является дискуссионным и далеко нерешенным вопросом. В связи с чем назначение адъювантной ХЛТ остается на усмотрение лечащего врача онкохирурга, либо радиолога и химиотерапевта.

Следовательно, в группе БПРЛ было значимо больше больных со стадией N1, чем в группе ПЭ, но охват адъювантной химиолучевой терапией значимо больший, что могло отразиться на отдаленных результатах лечения. При однофакторном анализе Кокса у пациентов со II стадией НМРЛ значимое влияние на прогноз выживаемости оказал фактор гистология $OR = 1,62$ (ДИ 95% 1,14 – 2,31; $p < 0.007$)

Таблица 4.4.1

Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки факторов риска развития комбинированной конечной точки в течение 5 лет у пациентов НМРЛ со II стадией T1a-T3N0-N1M0

<i>Показатель</i>	<i>Однофакторный анализ Кокса</i>			<i>Многофакторный анализ Кокса</i>		
	<i>ОР</i>	<i>95% ДИ</i>	<i>p</i>	<i>ОР</i>	<i>95% ДИ</i>	<i>p</i>
Вариант опер	0,731	0,375- 1,422	0,355	—	—	—
Сторона опер	1,518	0,849- 2,712	0,159	—	—	—
T	—	—	0,179	—	—	—
T1	0,446	0,12- 1,67	0,231	—	—	—
T2	1,221	0,6- 2,49	0,581	—	—	—
N	0,9	0,5- 1,61	0,723	—	—	—
Гистология	1,62	1,14- 2,31	0,007	—	—	—
Плоскоклет	—	—	—	3,66	1,76 – 7,45	0,001
Адено-карцинома	—	—	—	—	—	—
Полиморфно клеточный	—	—	—	—	—	—
G	1,251	0,938 - 1,670	0,128			0,052
G1	—	—	—	0,235	0,057 – 0,97	0,045
G2	—	—	—	—	—	—
G3	—	—	—	—	—	—
Возраст, г.	1,007	0,970- 1,046	0,706	—	—	—
Пол, муж	1,468	0,202- 10,644	0,704	—	—	—
R	2,917	0,9- 9,43	0,074	10,5	1,86 – 59,7	0,008
Неoadъювант	1,78	0,93- 3,4	0,082	—	—	—
Осложнение	1,01	0,57- 1,79	0,97	—	—	—
Адъювант	1,11	0,64- 1,92	0,705	—	—	—

А при многофакторном анализе Кокса достоверно уменьшался риск наступления смерти в течении 5 лет у пациентов с высокодифференцированными формами опухолей легкого ОР = 0,235 (95% ДИ 0,057 – 0,97; $p < 0,045$).

Факторами, значимо ухудшающими прогноз выживаемости, оказались

- плоскоклеточный рак ОР = 3,66 (95%, ДИ 1,76 – 7,45; $p < 0,001$).

Это обусловлено тем, что II стадия НМРЛ в нашем исследовании представлена в основном с данным вариантом гистологического заключения 86%, а другие формы представлены лишь в 14% случаев и имели более благоприятный прогноз, относительно плоскоклеточного рака;

- положительный край резекции бронха (R1) ОР = 10,5 (95% ДИ 1,86 – 59,7; $p < 0,008$), что еще раз подтверждает тезис о том, что мы можем повлиять на этот фактор путем ререзекции во время операции либо большим отступом (более 7-10 мм) при резекции от видимого края опухоли.

4.4.2. Определение факторов влияющих на выживаемость больных с IIIA стадией НМРЛ методом пропорциональных рисков

Особое внимание следует уделить пациентам с IIIA стадией НМРЛ с целью определений показаний к назначению химиолучевой терапии в адьювантном режиме, а также определению факторов благоприятного и неблагоприятного прогноза отдаленной выживаемости пациентов данной категории. Для этого мы воспользовались методом построения модели с помощью регрессии Кокса. В исследование были включены 125 пациентов в возрасте от 18 до 80 лет (32 в группе БПРЛ и 93 в группе ПЭ), госпитализированных и пролеченных в торакальном стационаре ДОПЦ и РОЦ по поводу НМРЛ IIIA стадии (T1a,1b,2a,2b N2M0 – T3N1,2M0 – T4N0,1M0), согласно международной классификации опухолей 7-го пересмотра. В качестве входных параметров были выбраны следующие предикторы: **X₁ (Сторона поражения НМРЛ), X₂ (Вариант оперативного вмешательства), X₃ (Пол), X₄ T, X₅ N, X₆ G, X₇ R (край резекции), X₈ Гистология, X₉ Неадьювант, X₁₀ Адьювант, X₁₁ Осложнение, X₁₂ Возраст.** Зависимая переменная: **Y (Годы жизни).**

Таблица 4.4.2

Результаты однофакторного и многофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки факторов риска развития комбинированной конечной точки (смерти) в течение 5 лет у пациентов НМРЛ с IIIA стадией T1a-T3N0-N1M0

<i>Показатель</i>	<i>Однофакторный анализ Кокса</i>			<i>Многофакторный анализ Кокса</i>		
	<i>ОР</i>	<i>95% ДИ</i>	<i>p</i>	<i>ОР</i>	<i>95% ДИ</i>	<i>p</i>
Вариант опер	0,535	0,293- 0,974	0,041	—	—	—
Сторона опер	1,389	0,874-2,208	0,164	—	—	—
T	—	—	0,399	—	—	—
T1	2,55	0,46-13,97	0,279	—	—	—
T2	1,84	0,45-7,58	0,401	—	—	—
T3	2,56	0,6-10,81	0,20	—	—	—
N	1,41	0,72-2,73	0,32	—	—	—
N1	—	—	—	—	—	—
N2	—	—	—	—	—	—
Гистология	1,123	0,819-1,54	0,472	—	—	—
Плоскоклет	—	—	—	—	—	—
Адено-карцинома	—	—	—	—	—	—
Полиморфно клеточный	—	—	—	—	—	—
G	1,224	0,98-1,53	0,073	—	—	0,258
G1	—	—	—	—	—	—
G2	—	—	—	—	—	—
G3	—	—	—	2,13	1,0 – 4,5	0,05
Возраст, г.	1,02	0,753-1,383	0,89	—	—	—
Пол, муж	1,1	0,477-2,538	0,82	—	—	—
R	0,25	0,035-1,832	0,17	—	—	—
Неoadъювант	1,04	0,53-2,03	0,9	—	—	—
Осложнение	1,06	0,67-1,69	0,79	—	—	—
Адъювант	0,6	0,38-0,95	0,03	0,57	0,354 – 0,917	0,021

Согласно проведенному однофакторному анализу Кокса пациентов НМРЛ с IIIA стадией, статистически достоверно повышают выживаемость в течении 5 лет следующие факторы: вариант операции бронхопластическая резекция легких ОР =

0,535 (95% ДИ 0,293 – 0,974; $p=0,041$) и адъювантная химиолучевая терапия $OR = 0,60$ (95% ДИ 0,38 – 0,95; $p=0,003$), что соответствует данным других исследований [8; 67; 169; 205; 225; 239; 241].

А при многофакторном анализе Кокса было отмечено достоверно значимое негативное влияние на выживаемость больных НМРЛ с IIIA стадией наличие низкодифференцированного варианта опухоли $OR = 2,13$ (95% ДИ 1,0 – 4,5; $p=0,005$) в то время как применение адъювантной химиолучевой терапии достоверно значимо улучшило выживаемость данной категории пациентов $OR = 0,57$ (95% ДИ 0,35 – 0,917; $p=0,0021$), что коррелирует с данными других исследований, а также *NCCN* за 2019 год [8; 67; 169; 205; 225; 239; 241; 243; 274; 292]. Следовательно, при наличии низкодифференцированных и недифференцированных вариантов рака легкого у больных НМРЛ мы можем улучшить их выживаемость путем назначения химиолучевой терапии в адъювантном режиме.

АНАЛИЗ И ОБОБЩЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Рак легкого занимает первое место в структуре заболеваемости, в развитых странах мира выявляют более 1,3 млн. заболевших в год. Лечение рака легкого (РЛ) остается неразрешенной проблемой, за последние 40 лет, несмотря на развитие методов лечения, в диагностике и результатах лечения этого заболевания особых изменений не произошло. Несмотря на разработку методов скрининга, улучшение диагностики и лечения в последнее время, в целом, результаты лечения больных РЛ остаются неудовлетворительными, а 5-летний срок переживают не более 15-16% пациентов. РЛ остается важной мировой медицинской проблемой. Статистические данные по Европе, России и Украине за последние годы свидетельствуют о том, что ситуация остается сложной.

Несмотря на небольшое снижение заболеваемости, не улучшается выявляемость РЛ на ранних стадиях, практически не меняется выживаемость, уменьшается количество радикально пролеченных больных. В ДНР в 2017 году выявлены 799 больных РЛ, из них большинство (65,3%) в III–IV стадиях заболевания.

Сравнение показателей сорокалетней давности с сегодняшними говорит о том, что тактика борьбы с РЛ направленная, главным образом, на совершенствование методов лечения, оказалась неэффективной и из впервые выявленных больных с РЛ, по разным причинам, только 15-20% оказываются операбельными.

Онкологи чаще стараются вылечить распространенный РЛ, лечение которого – процесс малоэффективный и мучительный для больного. Поэтому 5-летняя выживаемость больных РЛ в России и Украине не превышает 8-10%, в Европейских странах – 11-12%, а в США – 15-17%, что подтверждает мысль об актуальности проблемы РЛ в мировом масштабе.

Операция остается основным методом лечения немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ). В то же время, следует заметить, что, несмотря на постоянное совершенствование хирургических методик, внедрение видеоторакоскопической и

видеоассистированной и роботизированной техники, за последние 40 лет отдаленные результаты хирургического лечения НМРЛ (Таблица 2) практически не изменились.

Результаты химиолучевого лечения при РЛ остаются неутешительными, и только радикальная операция, выполненная при ранних стадиях РЛ, позволяет улучшить отдаленные результаты. Основным методом терапии РЛ является комбинированное лечение, основу которого составляет радикальная операция, эффективность которой может быть повышена за счет применения современной химиолучевой терапии.

Комбинированное лечение позволяет несколько улучшить выживаемость больных НМРЛ. В то же время, у пациентов с ранними стадиями IA-IV химиотерапия не только не улучшает, но даже может ухудшить отдаленные результаты. Это только подтверждает тезис о необходимости адекватного стадирования РЛ. Лучевая терапия – эффективный компонент лечения РЛ, чаще неоперабельного. Особенно это касается современных методов лучевой терапии на линейных ускорителях, позволяющих минимизировать частоту постлучевых осложнений.

Публикации свидетельствуют о том, что непосредственные и отдаленные результаты после пластических резекций лучше, чем после ПЭ. Кроме того, сохранение функционирующей легочной ткани – один из немногих способов профилактики развития дыхательной недостаточности после операции. В то же время внедрение подобной тактики лечения НМРЛ должно основываться на коллегиальной оценке показаний к индивидуализации лечения и анализу влияния на результаты лечения изученных факторов прогноза.

При анализе результатов применения и сравнения БПРЛ и ПЭ выявлено следующее:

- 1) в некоторых исследованиях сравниваются заведомо неравнозначные и различные по стадиям (зачастую в группе БПРЛ больше I и II стадий, меньше критерий T, N) данные, что с нашей точки зрения не совсем корректно;

2) нет единого мнения в отношении техники выполнения и варианта БПРЛ, нет понимания, по каким именно причинам отдается предпочтение в выполнении преимущественно циркулярной резекции над клиновидной, ввиду теоретически большей радикальности первой над последней, без достаточной доказательной базы;

3) спорным и весьма дискуссионным является вопрос о целесообразности выполнения и достаточном радикализме БПРЛ при IIIA стадии с поражением медиастинальных лимфоузлов у больных НМРЛ;

4) с нашей точки зрения не было уделено достаточно внимания роли комбинированной терапии в сочетании с БПРЛ и ПЭ в лечении больных НМРЛ, а также охвата химиотерапией и лучевой терапией по стадиям;

5) не изучено однозначно влияние наличия опухолевых клеток, либо клеточных комплексов (R1) по линии резекции бронха на отдаленные результаты лечения и выживаемость больных РЛ;

6) нечетко определены прогностические факторы и не изучена степень их влияния на отдаленные результаты лечения больных РЛ;

7) недостаточно точно определены показания и противопоказания к выполнению бронхопластических органосохраняющих операций в зависимости от отдаленных результатов выживаемости больных РЛ.

В то же время, нельзя не признать, что органосохраняющие операции, вне зависимости от того, выполнены они по принципиальным соображениям или носят компромиссный характер из-за непереносимости ПЭ, по крайней мере, теоретически, уступают ПЭ по степени радикальности, прежде всего из-за того, что в корне легкого остаются неудалённые лимфоузлы и в стенке бронха дистальнее или проксимальнее линии резекции могут быть оставшиеся опухолевые клетки. Поэтому персонификация показаний к комбинированной терапии в сочетании с органосохраняющими операциями – проблема актуальная и требующая изучения.

Что касается химиолучевого лечения РЛ, то следует отметить следующие моменты:

- 1) недостаточно данных о целесообразности и пользе химиотерапии при ПА, ПВ, N1+ стадиях в адъювантном режиме;
- 2) недостаточно данных о целесообразности и пользе лучевой терапии при ПА, ПВ, N1+ стадиях в адъювантном режиме;
- 3) недостаточно данных о целесообразности и пользе химиолучевой терапии при ПА, ПВ, N1+ стадиях в адъювантном режиме;
- 4) недостаточно данных о целесообразности и пользе лучевой терапии при ША, N2+ стадии в неоадъювантном режиме;
- 5) недостаточно данных о целесообразности и пользе лучевой терапии при ША, N2+ стадии в адъювантном режиме;
- 6) имеются противоречивые данные в отношении влияния адъювантной лучевой терапии на отдаленные результаты общей и безрецидивной выживаемости больных;
- 7) недостаточно данных о целесообразности и пользе химиолучевой терапии при ША, N2+ стадии в неоадъювантном режиме;
- 8) недостаточно данных о целесообразности и пользе химиолучевой терапии при ША, N2+ стадии в адъювантном режиме;
- 9) нет данных о последовательности химиолучевой терапии в адъювантном режиме (сначала сразу после операции, а потом химиотерапия; либо 1-3 курса ХТ потом ЛТ, потом снова 3-5 курсов ХТ; либо сначала 6 курсов ХТ, а потом курс ЛТ). Нет данных относительно времени начала проведения ЛТ с момента операции (сколько дней), РОД и СОД.

Согласно принятой в РОЦ методике, при всех БПРЛ зона межбронхиального анастомоза укрывалась лоскутом плевры на питающей ножке.

Послеоперационные осложнения после БПРЛ и комбинированного лечения составили 24,5% и 42,2% после ПЭ. Несмотря на то, что послеоперационная

летальность на 4,6% (в 3 раза!) меньше в группе пластических резекций в программе комбинированной терапии НМРЛ, эти различия остаются недостоверными.

Больным с метастазами в регионарные лимфоузлы и высоким риском развития рецидива в послеоперационном периоде проводилась химиолучевая терапия. При IIIA стадии (N2) лечение начиналось с предоперационной химиотерапии, при подтверждении диагноза в послеоперационном периоде продолжалось химиолучевое лечение.

Однако у пациентов с гнойными осложнениями, преимущественно в группе ПЭ специальное лечение было отсрочено либо не начиналось до полного разрешения, что в случаях с эмпиемой плевры, длилось достаточно долго и снижало эффективность комбинированного лечения.

В каждом случае показания к комбинированной терапии конкретного больного определялись коллегиально, на практике мы руководствовались следующими показаниями:

- при IIIA стадии и потенциальной возможности выполнения органосохраняющей резекции проводится индукционная ПХТ с последующей повторной оценкой показаний к операции;
- при pT1-2 N0, расстоянии от линии резекции бронха до края опухоли более 1 см., отсутствии опухолевых клеток по линии резекции (R0) и дифференцированной опухоли – адъювантная терапия не проводится;
- при наличии опухолевых клеток по линии резекции (R1) и/или отступе менее 7 мм. от края опухоли и pT1-2N0 – в адъювантном режиме назначается лучевая терапия на зону анастомоза на линейном ускорителе (РД – 1,8 Гр., СОД – 40 Гр.);
- во всех остальных случаях проводится адъювантная химиолучевая терапия: 3-4 курса платиносодержащей ПХТ плюс лучевая терапия на зону анастомоза и корень легкого, средостение.

Таким образом, в группе больных с I стадией НМРЛ при проведении БПРЛ были выявлены статистически значимые различия в структуре 1-, 3- и 5-летней выживаемости. Так:

- 1-годовая выживаемость в группе больных с БПРЛ ($93,5 \pm 4,0\%$) на 11% статистически значимо превысила аналогичную выживаемость в группе больных, которым была выполнена ПЭ ($82,4 \pm 6,0\%$); ($p < 0,05$);

- 3-летняя выживаемость в группе больных с БПРЛ ($76,3 \pm 7,0\%$) на 27% статистически значимо превысила аналогичную выживаемость в группе больных, которым была выполнена ПЭ ($49,2 \pm 8,0\%$); ($p < 0,01$);

- 5-летняя выживаемость в группе больных с БПРЛ ($64,2 \pm 8,0\%$) на 26,1% статистически значимо превысила аналогичную в группе больных, перенесших ПЭ ($38,3 \pm 8,0\%$); ($p < 0,007$).

Статистически не значимые различия в 1-, 3- и 5-летней выживаемости выявлены при II стадии НМРЛ в пользу группы БПРЛ:

- 1-годовая выживаемость в группе больных с БПРЛ ($73,1 \pm 9,0\%$) на 4% статистически не значимо превысила аналогичную выживаемость в группе больных, которым была выполнена ПЭ ($69,4 \pm 6,0\%$); ($p > 0,5$);

- 3-летняя выживаемость в группе больных с БПРЛ ($53,4 \pm 11,0\%$) на 7% статистически не значимо превысила аналогичную выживаемость в группе больных, которым была выполнена ПЭ ($46,2 \pm 6,0\%$); ($p > 0,6$);

- 5-летняя выживаемость в группе больных с БПРЛ ($53,4 \pm 11,0\%$) на 15,1% статистически не значимо превысила аналогичную в группе больных, перенесших ПЭ ($37,3 \pm 6,0\%$); ($p > 0,6$).

Статистически значимые различия в 5-летней выживаемости были выявлены при III стадии НМРЛ в пользу группы БПРЛ:

- 1-годовая выживаемость в группе больных с БПРЛ ($77,5 \pm 8,0\%$) на 14% статистически не значимо превысила аналогичную выживаемость в группе больных, которым была выполнена ПЭ ($63,6 \pm 5,0\%$); ($p < 0,5$);

- 3-летняя выживаемость в группе больных с БПРЛ ($61,7 \pm 9,0\%$) на 27,9% статистически не превысила аналогичную выживаемость в группе больных, которым была выполнена ПЭ ($33,8 \pm 5,0\%$); ($p < 0,051$);

- 5-летняя выживаемость в группе больных с БПРЛ ($45,5 \pm 12,0\%$) на 19,8% статистически значимо превысила аналогичную в группе больных, перенесших ПЭ ($25,7 \pm 5\%$); ($p < 0,044$).

Однако следует отметить, что применение актуаральных расчетов выживаемости дает корректные данные при количестве цензурированных данных не более 30%. При IIIA стадии в группе БПРЛ – 15 (48%) таких данных, что дает основание предполагать о случайности полученных статистически значимых различий. Следует, перепроверить полученные результаты методом Меркова А.М. и Волкова С.М.

Таким образом, мы видим, что метод расчета актуаральной выживаемости больных НМРЛ Меркова А.М. показывает несколько заниженные от предыдущих методов показатели отдаленных результатов лечения.

Метод Волкова С.М. расчета актуаральной выживаемости больных НМРЛ показывает не «заниженные» и не «завышенные» показатели отдаленных результатов лечения. Следует также отметить, что при анализе 5-летней выживаемости различия составляют не более 10%, в отличие от предыдущих трех методик расчетов. В этом случае методика Волкова С.М. является более предпочтительной, так как статистически значимые различия при НМРЛ IIIA стадии между группой БПРЛ и ПЭ не были также выявлены и другими исследователями [29].

Что касается факторов прогноза, то согласно проведенному однофакторному анализу Кокса у пациентов НМРЛ IA – IIIA статистически значимо ухудшают прогноз выживаемости следующие факторы:

- вариант оперативного лечения пневмонэктомия ОР = 2,023 (95% ДИ 1,4 – 2,9; $p = 0,0001$);

- правосторонняя локализация опухолевого процесса $OR = 1,4$ (95% ДИ 1,04 – 1,97; $p=0,028$);
- повышение клинической стадии опухолевого процесса $OR = 1,4$ (95% ДИ 1,16 – 1,7; $p=0,0001$);
- размер первичной опухоли ($p=0,015$);
- наличие метастатического поражения регионарных лимфоузлов $OR = 1,3$ (95% ДИ 1,1 – 1,5; $p=0,001$);
- пациенты с плоскоклеточным гистологическим вариантом опухоли имели лучший прогноз относительно других $OR = 0,35$ (95% ДИ 0,129 – 0,96; $p=0,041$);
- пациенты с высокодифференцированными опухолями $OR = 0,5$ (95% ДИ 0,29 – 0,86; $p=0,013$) и умеренно дифференцированными опухолями $OR = 0,48$ (95% ДИ 0,25 – 0,92; $p=0,027$) имели лучшую выживаемость по сравнению с низкодифференцированными вариантами опухолей.

- а наличие неoadъювантной химиотерапии у всей когорты пациентов IA – IIIA стадии НМРЛ снижало шансы на выживаемость $OR = 1,6$ (95% ДИ 1,05 – 2,4; $p=0,03$) что объясняется тем, что не только лишь пациенты с IIIA стадией (N2) НМРЛ получали неoadъювантную химиотерапию, но и по ошибкам предоперационного стадирования в эту категорию, к сожалению, попали пациенты с I и II стадией НМРЛ.

При многофакторном анализе Кокса статистически значимо улучшало прогноз выживаемости органосохраняющая бронхопластическая резекция легких $OR = 0,5$ (95% ДИ 0,35 – 0,74; $p=0,0001$), что объясняется большой долей в группе БПРЛ 44,6% Пациентов с I стадией НМРЛ, а низкодифференцированной опухоли является одним из факторов негативного прогноза выживаемости $OR = 1,75$ (95% ДИ 1,2 – 2,55; $p=0,003$), что соответствует данным *NCCN* и другим исследованиям [205; 225; 239; 274; 292; 294].

При однофакторном анализе Кокса у пациентов II стадии НМРЛ значимое влияние на прогноз выживаемости оказал фактор гистология $OR = 1,62$ (ДИ 95% 1,14 – 2,31; $p<0.007$)

А при многофакторном анализе Кокса достоверно уменьшался риск наступления смерти в течении 5 лет у пациентов с высокодифференцированными формами опухолей легкого $OR = 0,235$ (95% ДИ 0,057 – 0,97; $p < 0.045$).

Факторами, значимо ухудшающими прогноз выживаемости, оказались

- плоскоклеточный рак $OR = 3,66$ (95% ДИ 1,76 – 7,45; $p < 0.001$)

Это обусловлено тем, что II стадия НМРЛ в нашем исследовании представлена в основном с данным вариантом гистологического заключения 86%, а другие формы представлены лишь в 14% случаев и имели более благоприятный прогноз, относительно плоскоклеточного рака;

- положительный край резекции бронха (R1) $OR = 10,5$ (95% ДИ 1,86 – 59,7; $p < 0,008$), что еще раз подтверждает тезис о том, что мы можем повлиять на этот фактор путем резекции во время операции либо большим отступом (более 7-10 мм) при резекции от видимого края опухоли. Согласно результатам проведенного однофакторного регрессионного анализа Кокса для оценки факторов риска развития смерти в течение 5 лет у пациентов с НМРЛ III стадии установлено, что значимое влияние на исход оказывает всего лишь вариант оперативного лечения и адъювантная химиолучевая терапия.

Согласно проведенному однофакторному анализу Кокса пациентов с НМРЛ IIIA стадией улучшает достоверно значимую выживаемость в течении 5 лет вариант операции бронхопластическая резекция легких $OR = 0,535$ (95% ДИ 0,293 – 0,974; $p = 0,041$), адъювантная химиолучевая $OR = 0,60$ (95% ДИ 0,38 – 0,95; $p = 0,003$), что соответствует данным других исследований [8; 67; 169; 205; 225; 239; 241].

А при многофакторном анализе Кокса было отмечено достоверно значимое негативное влияние на выживаемость больных НМРЛ IIIA стадии наличие низкодифференцированного варианта опухоли $OR = 2,13$ (95% ДИ 1,0 – 4,5; $p = 0,005$), в то время как применение адъювантной химиолучевой терапии достоверно значимо улучшило выживаемость данной категории пациентов $OR = 0,57$ (95% ДИ 0,35 – 0,917; $p = 0,0021$), что коррелирует с данными других исследований, а также *NCCN* за 2019

год [8; 67; 169; 205; 225; 239; 241; 243; 274; 292]. Следовательно, при наличии низкодифференцированных и недифференцированных вариантов рака легкого у больных НМРЛ мы можем улучшить их выживаемость путем назначения химиолучевой терапии в адъювантном режиме.

ВЫВОДЫ

В диссертации представлено научное решение актуальной проблемы комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого – оптимизация тактики лечения больных на основании анализа непосредственных и отдаленных результатов, определение факторов прогноза выживаемости и внедрения в клиническую практику новых оперативных приемов.

1. Причинами неудовлетворительных результатов лечения больных НМРЛ является частое выполнение пневмонэктомии, что приводит к высокой частоте послеоперационных осложнений и летальности, низкому качеству жизни больных, а также высокому уровню сердечно-сосудистых, дыхательных и тромботических осложнений, что в большинстве случаев приводит к летальному исходу. С другой стороны, при выполнении бронхопластической резекции положительная граница резекции (R1) встречается чаще, чем при выполнении пневмонэктомии и является фактором негативного прогноза в данной группе больных.

2. Установлено преимущество органосохраняющих бронхопластических резекций при I и IIIA стадиях НМРЛ, при II стадии полученные различия статистически незначимые, но наметилась явная тенденция к улучшению отдаленных результатов: 5-летняя выживаемость при I стадии НМРЛ в группе БПРЛ составила $64,2 \pm 8,0\%$ vs $38,3 \pm 8,0\%$ ($p < 0,007$) при ПЭ; при II стадии – $53,4 \pm 11,0\%$ vs $37,3 \pm 6,0\%$ ($p > 0,6$); при IIIA стадии – $45,5 \pm 12,0\%$ vs $25,7 \pm 5\%$ ($p < 0,044$).

3. Разработанный эффективный способ комбинированной терапии резектабельного немелкоклеточного РЛ с использованием неоадьювантной химиотерапии при IIIA стадии, БПРЛ и адьювантной химиолучевой терапии позволяет расширить показания к оперативному лечению больных при наличии относительных и абсолютных противопоказаний к пневмонэктомии и улучшить непосредственные и отдаленные результаты лечения больных НМРЛ.

4. На 5-летнюю выживаемость при IA-IIIА стадиях НМРЛ, согласно многофакторному регрессионному анализу Кокса влияют: органосохраняющая бронхопластическая резекция легких $OR = 0,5$ (95% ДИ 0,35 – 0,74, $p=0,0001$), низкая степень дифференцировки опухоли $OR = 1,75$ (95% ДИ 1,2 – 2,55; $p=0,003$). На 5-летнюю выживаемость больных со II стадией НМРЛ, согласно многофакторному регрессионному анализу Кокса влияют: высокая степень дифференцировки опухолей легкого $OR = 0,235$ (95% ДИ 0,057 – 0,97; $p<0,045$), плоскоклеточный рак $OR = 3,66$ (95%, ДИ 1,76 – 7,45; $p<0,001$), положительный край резекции бронха (R1) $OR = 10,5$ (95% ДИ 1,86 – 59,7; $p<0,008$). На 5-летнюю выживаемость больных с IIIА стадией НМРЛ, согласно многофакторному регрессионному анализу Кокса влияют: низкая степень дифференцировки опухоли $OR = 2,13$ (95% ДИ 1,0 – 4,5; $p=0,005$) и применение адъювантной химиолучевой терапии $OR = 0,57$ (95% ДИ 0,35 – 0,917; $p=0,0021$).

5. Актуариальные расчеты продолжительности жизни позволили учесть вероятностную информацию о выживаемости больных, выбывших из исследования и наблюдаемых, но еще не доживших до контрольного (5-летнего) срока. Надежность вычислений «с учетом дожития» (по таблицам дожития) подтверждается соответствием актуариальных и фактических данных.

6. Разработанные практические рекомендации включают в себя профилактику развития послеоперационных осложнений, а также устранение факторов негативного влияния на 5-летнюю выживаемость больных НМРЛ IA-IIIА стадий. Учитывая полученные непосредственные, отдаленные результаты исследования, можно говорить не только об удовлетворительной частоте послеоперационных осложнений и летальности, но и достаточном радикализме, функциональной ценности БПРЛ у больных раком легкого IA-IIIА стадий. Таким образом, показаниями для выполнения БПРЛ в комбинированном лечении РЛ являются не только функциональная непереносимость ПЭ, но и техническая возможность выполнения.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Всем больным НМРЛ, при условии возможности технического выполнения, вне зависимости от стадии опухолевого процесса (с IA по IIIA) необходимо стремиться к выполнению БПРЛ с целью сохранения функционирующей паренхимы легкого, особенно при наличии абсолютных и относительных противопоказаний к выполнению пневмонэктомии.

2. Назначение в адъювантном режиме химиолучевой терапии не ухудшает 5-летнюю выживаемость больных НМРЛ II стадии с наличием метастатического поражения лимфоузлов корня легкого (N1), особенно при наличии и других факторов неблагоприятного прогноза, что требует дальнейшего изучения и уточнения.

3. Назначение в адъювантном режиме химиолучевой терапии позволяет улучшить 5-летнюю выживаемость больных НМРЛ IIIA стадии с наличием метастатического поражения лимфоузлов корня легкого и средостения (N+), особенно при наличии и других факторов неблагоприятного прогноза, что требует дальнейшего изучения и уточнения.

4. Для улучшения выживаемости больных НМРЛ желательно стараться добиться R0 границы резекции путем большего чем 7 мм отступа от видимого края опухоли, особенно в группе БПРЛ и проводить тщательный отбор пациентов для операции, после проведения неоадъювантной терапии. Проводить профилактику послеоперационных осложнений в соответствии с алгоритмом выполнения оперативного пособия, при возможности, с укрытием линии анастомоза, либо культи бронха, лоскутом медиастинальной плевры согласно методике, описанной выше.

Разработанные практические рекомендации включают в себя профилактику развития послеоперационных осложнений, а также устранение факторов негативного влияния на 5-летнюю выживаемость больных НМРЛ.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

БПРЛ	—	бронхопластическая резекция легкого
БРВ	—	безрецидивная выживаемость
ЖЕЛ	—	жизненная емкость легких
КТ	—	компьютерная томография
ЛА	—	легочная артерия
ЛТ	—	лучевая терапия
МРТ	—	магнитно-резонансная томография
НМРЛ	—	немелкоклеточный рак легкого
ОВ	—	общая выживаемость
ОНМК	—	острое нарушение мозгового кровообращения
ОФВ ₁	—	объем форсированного выдоха за 1 сек.
ПЭ	—	пневмонэктомия
РЛ	—	рак легкого
СОД	—	суммарная очаговая доза
ТЭЛА	—	тромбоэмболия легочной артерии
ФЖЕЛ	—	форсированная жизненная емкость легких
ФЛГ	—	флюорография
ХЛТ	—	химиолучевая терапия
ANITA	—	Adjuvant Navelbine International Trialist Association
ECOG	—	The Eastern Cooperative Oncology Group
EORTC	—	The European Organisation for Research and Treatment of Cancer
LACE	—	The Lung Adjuvant Cisplatin Evaluation
PDS	—	Polydioxanone Sutures
PORT	—	Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer.
RTOG	—	Radiation Therapy Oncology Group
VATS	—	Video-assisted thoracoscopic surgery

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Абрамов В.Ф. Современные пути улучшения отдаленных результатов хирургического лечения рака легкого [Текст] // Автореф. дис. докт. мед. наук: 14.00.14. *РОНЦ им. Н.Н. Блохина*, М., 1983. – 37 с.
2. Авилова О.М. Резекция и пластика бронхов и медиастинальной трахеи [Текст] // – Киев, 1971. – *Автореф. дис. докт. мед. наук*.
3. Акопов А.Л. Пути улучшения результатов хирургического лечения местнораспространенного немелкоклеточного рака легкого [Текст] // *Дис. д-ра мед. наук. Санкт-Петербург*, 2001.
4. Акопов А.Л., Левашев Ю.Н. Эксплоративные торакотомии: причины неоперабельности немелкоклеточного рака легкого [Текст] // *Вопросы онкологии*. – 2002. Т. 48, № 1. – С. 78 – 82.
5. Алгоритмы объемов диагностики и лечения злокачественных новообразований. Методические указания. / *В.И. Чиссов ред. М. МНИОИ им. П.А. Герцена*. – 2002. – 912 с
6. Амиров Ф.Ф. Пластические операции на трахее и бронхах [Текст] // – М.: *Госмедиздат*. 1962. – 141 с.
7. Амосов Н.М. Очерки торакальной хирургии [Текст] // – М.: *Книга по требованию*. 2013. – 708 с.
8. Арсеньев А.И. Адьювантная химиотерапия и лучевая терапия операбельного немелкоклеточного рака легкого [Текст] // *Практическая онкология*. – 2006. – N7. – С. 145 – 160.
9. Барчук А.С. Стандарты лечения немелкоклеточного рака легкого [Текст] / А.С. Барчук // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина*. – 2003. – № 1. – С. 3 – 7.

10. Барчук А.С., Аристидов Н.Ю. [и др]. Результаты хирургического лечения рака легкого, осложненного эмпиемой плевры [Текст] // *Вопросы онкологии*. – 2009. – №6. – С. 707 – 711.
11. Барчук А.С., Вагнер Р.И., Лемехов В.Г. [и др.] Современные подходы к диагностике и лечению рака легкого [Текст] // *Вопросы Онкологии*. 1997. – Т. 43, №1. – С. 15 – 21.
12. Барчук А.С., Канаев С.В., Вагнер Р.И. [и др.] Значение адъювантной лучевой терапии при хирургическом лечении больных немелкоклеточным раком легкого [Текст] // *Вопросы онкологии*. – 1998. – Т.44. – С. 159 – 163.
13. Барчук А.С., Ергнян С.М. Выбор адекватного объема операции на лимфатическом аппарате при раке легкого в зависимости от локализации опухоли [Текст] // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. – 2007. – №5. – С. 111 – 115.
14. Барчук А.С. Ергнян С.М., Вагнер Р.И., Келлер Ю.М. Обоснование тактики хирургического лечения рака легкого нижнедолевой локализации с учетом особенностей регионарного метастазирования [Текст] // *Вопросы онкологии*. 2004. – Т. 50, № 6. – С. 706 – 710.
15. Барчук А.С. [и др] Сравнительный анализ эффективности методов лечения местнораспространенного и метастатического немелкоклеточного рака легкого [Текст] // *Вопросы онкологии*. 2008. – №3. – С. 281 – 286.
16. Барчук А.С. Стандарты лечения немелкоклеточного рака легкого [Текст] // *Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН*. – 2003. – Т 14, N1. – С. 3 – 7.
17. Бердавлетов С.А. Причины смерти радикально оперированных больных раком легкого [Текст] // *Вопросы онкологии* – 1978. – №2. – С. 88 – 92.
18. Берестецкий Р. Е. Экспериментальные данные о влиянии нарушения бронхиального кровоснабжения на течение межбронхиального анастомоза [Текст] // *М.: Вопросы пульмонологии*. Свердловск, 1968, с. 147 – 156.

19. Бирюков Ю.В., Жаворонков Н.А., Черняев А.Л. Микрохирургический шов трахеи и бронхов [Текст] // *Грудная хирургия*. – 1989. – №2. – С. 55 – 59.
20. Бисенков Л.Н. Хирургия далеко зашедших и осложненных форм рака легкого [Текст] / Л.Н. Бисенков. – СПб.: *Деан*, 2006. – 424. – С. 6.
21. Бисенков Л.Н. [и др] Расширенные и комбинированные операции при раке легкого [Текст] // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова*. – 2001. – №6. – С. 22 – 25.
22. Бойко А.В., Черниченко А.В. [и др]. Лучевая терапия немелкоклеточного рака легкого [Текст] // *Практическая онкология*. – №3. – 2000. – С. 24 – 28.
23. Бычков М.Б. Роль химиотерапии в лечении немелкоклеточного рака легкого. [Текст] // *Сборник трудов IV Российской Онкологической конференции*. – Москва, – 2000. – С. 5 – 13.
24. Вагнер Р.И., Барчук А.С. Пути улучшения результатов хирургического лечения рака легкого [Текст] // *Хирургия*. 1978. № 11. – С. 86 – 92.
25. Вагнер Р.И., Блинов Н.Н. Влияние морфологической структуры и степени дифференцировки опухоли на продолжительность жизни больных раком легкого. [Текст] // *Вестник хирургии*. 1982. – №7. – С. 19 – 24.
26. Вагнер Е.А., Субботин В.М. [и др]. Эндоскопическая окклюзия культи главного бронха при ее несостоятельности [Текст] // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. – 1990. – № 2. – С. 46 – 48.
27. Вагнер Р.И., Шуткин В.А. Результаты хирургического лечения рака легкого у женщин [Текст] // *Вопросы онкологии*. 1986. №3. – С. 61 – 67.
28. Волков С. М. // *М.Р.Ж.* – 1985. – Т. 6, № 1. – С. 124.
29. Волков С.М. Применение актуаральных расчетов в клинической практике [Текст] // *Вестник Московского онкологического общества*. 2008. №12. – С. 4–8
30. Волков С.М. Определение продолжительности жизни онкологических больных по таблицам дожития [Текст] // *Депонированная рукопись в ВНИИМИ. Мед. реферативный журнал*, 1985, раздел 6, № 1, публ. 124.

31. Волков С.М. Совершенствование оценки продолжительности жизни при актуаральных расчётах по таблицам дожития [Электронный ресурс] // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 1999;56-61. Доступно по <https://cyberleninka.ru/article/n/sovershenstvovanie-otsenki-prodolzhitelnosti-zhizni-pri-aktuarialnyh-raschetah-po-tablitsam-dozhitiya> – Дата обращения 2.6.2018
32. Выренков Ю.Е. Восстановительные операции на трахее и бронхах (особенности регенеративного процесса). – Учебное пособие. – М.: *Медицина*, 1965. – 107 с.
33. Ганцев Ш.Х., Бадыков Р.Г., Назметдинов М.Я., Чижиков В.Ф., Каилинцева Л.А. Итоги и перспективы хирургического лечения рака легкого [Текст] // *Высокие технологии онкологии: Материалы 5 Всероссийского Съезда онкологов*. Казань, 4-7 октября 2000. *Изд-во РГМУ-РНИОИ-2000*. Том 2. – С. 17 – 18
34. Герасименко Н.Н., Максимов И.А. Отдаленные результаты хирургического лечения рака легкого [Текст] // *Рак легкого*. Ред.- Б.Е. Петерсон. М. *Медицина*, 1971. – С. 301 – 309.
35. Гиллер Д.Б., Гиллер Б.М., Гиллер Г.В. Комбинированные операции в лечении злокачественных опухолей легких [Текст] // *Вопросы онкологии*. – 1996. – Т.42. – С. 89 – 92.
36. Гиллер Д.Б., Гиллер Б.М., Гиллер Г.В. О технике пневмонэктомии с циркулярной резекцией бифуркации трахеи [Текст] // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. – 1996. – N4. – С. 50 – 54.
37. Давыдов М.И. Принципы хирургического лечения злокачественных опухолей в торакоабдоминальной клинике [Текст] // *Вопросы онкологии*. 2002. Т.48, №4–5. – С. 468 – 479.
38. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2008 г. [Текст] // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. – 2010. – Т. 21, приложение №1.
39. Давыдов М. И., Волков С. М., Полоцкий Б. Е. и др. // *Медицина и здравоохранение*. – 1989. – № 3. – С. 2 – 12.

40. Давыдов М.И., Волков С.М., Полоцкий Б.Е., [и др] Оценка эффективности хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого [Текст] // *Анналы хирургии*. – 1998. – N 2. – С.34 – 37
41. Давыдов М.И. Современная стратегия торакоабдоминальной хирургии [Текст] // *Казанский медицинский журнал*. – 2000. – №4. – С. 254 – 258.
42. Давыдов М.И., Герасимов С.С., Николаев А.В., Полоцкий Б.Е., Стилиди И.С., Мачаладзе З.О., Дыдыкин С.С. Трансстернальный доступ в хирургическом лечении рака легкого [Текст] // *Онкология-2000. Тезисы II съезда онкологов стран СНГ*. – №501. – Киев, 2000.
43. Давыдов М.И., Нормантович В.А. [и др] Некоторые аспекты бронхопластической хирургии в онкопульмонологии [Текст] // *Вестник Российской АМН*. – 1995. – №4. – С. 26 – 30.
44. Давыдов М.И., Нормантович В.А. Новые подходы в комбинированном лечении рака [Текст] // *М., Медицина*, 2003. – 203 с.
45. Давыдов М.И., Пирогов А.И. [и др] Опыт лечения немелкоклеточного рака легкого [Текст] // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. – 1991. – Т.2, N3. – С. 39 – 44.
46. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Рак легкого [Текст] // *М., «Радикс»*, 1994. – 210 с.
47. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., Буйденко Ю.В., Волков С.М. Совершенствование хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого [Текст] // *Российский онкологический журнал*. – 2001. – N 5. – С.14 – 18
48. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. Принципиальные подходы и современные технологии лучевой терапии в комбинированном лечении больных злокачественными опухолями [Текст] // *Вопросы онкологии*. 1997. – Т.43. – С. 496 – 499.
49. Добровольский С.Р., Григорьева С.П. [и др] Хирургия рака легкого у больных с предоперационным облучением [Текст] // *Хирургия*. – 1994. – №6. – С. 13 – 17.

50. Жданов Д.А. – В кн.: Материалы к анатомии лимфатической системы внутренних органов. М., 1953, с. 103 – 111.
51. Желтиков Н.С. Пластические и реконструктивные операции на трахее и бронхах (экспериментальные исследование). – 1964. – *Автореф. дис. канд. мед. наук.*
52. Захарычев В. Прогностическое значение медиастинальной лимфаденэктомии при периферическом немелкоклеточном раке легкого T1-T2 [Текст] // № 510. *Онкология-2000*. – Тезисы II съезда онкологов стран СНГ. – Киев, 2000.
53. К 50-летию российского онкологического научного центра им. Н.Н. Блохина РАМН [Текст] // *Вестник РОНЦ им. Н. Н. БЛОХИНА РАМН*. – 2001. – Т. 12 – С. 2 – 4
54. Каган И.И., Самойлов П.В., Штиль А.А. Способы наложения бронхиального анастомоза [Текст] // *Современная медицина*. – 2003. – N2. – С. 35 – 36
55. Капитонов Н.Н., Харченко В.П. // Вопросы пульмонологии. – 1967. – С. 175 – 177.
56. Колбанов К.И., Трахтенберг А.Х. Двусторонний первично-множественный рак легких. Высокие технологии в онкологии [Текст] // *Материалы 5 Всероссийского Съезда онкологов*. Казань, 2000. – Т. 2. – С. 25 – 26.
57. Колесников К.С., Лыткин М.И., Шалаев Ш.А. Особенности резекции левого легкого по поводу рака в далеко зашедшей стадии заболевания [Текст] // *Вопросы онкологии*. – 1984. – Т. 30, N9. – С. 43.
58. Короленко В.О. Клиническая оценка эффективности пред- и послеоперационного облучения при комбинированном лечении немелкоклеточного рака легкого [Текст] // Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.14. *НИИ онкологии им. Н.Н.Петрова*. – С-Пб. – 1998. – 18 с.
59. Кузьмин КВ. Комбинированное органосохраняющее лечение больных раком легкого I стадии [Текст] // Автореф. дис. докт мед наук. – М., – 1996.
60. Куницын А.Г. Опыт применения лобэктомии с резекцией и пластикой бронхов при раке легкого [Текст] // *Клиническая хирургия*. – 1971. – N8. – С. 19 – 22.

61. Куницын А.Г., Усков Д. А. Сравнительная характеристика некоторых способов укрытия культи бронха после пневмонэктомии по поводу бронхолегочного рака [Текст] // *Грудная хирургия.* – 1994., № 6. – С. 61.
62. Лактионов К.К. Верификация диагноза немелкоклеточного рака легкого [Текст] / К.К. Лактионов // *Современные аспекты торакоабдоминальной онкологии.* – 2009. – С. 21 – 22.
63. Лактионов К.К. Прогностические и предсказывающие факторы у больных немелкоклеточным раком легкого [Текст] / К.К. Лактионов, М.И. Давыдов, Б.Е. Полоцкий // *Практическая онкология.* – 2006. – № 27. – С. 21 – 24.
64. Лактионов К.К., Полоцкий Б.Е., Юдин Д.И. [и др.] Биологические факторы прогноза и их клиническое применение при немелкоклеточном раке легкого [Текст] // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина.* – 2003. – № 1. – С. 22 – 24.
65. Левашев Ю.Н., Мосин КВ., Черный С.М. [и др.] Возможность радикального удаления злокачественной опухоли легкого с переходом на бифуркацию трахеи и верхнюю полую вену [Текст] // *Вестник хирургии.* – 1990. – № 10. – С. 150.
66. Левашев Ю.Н., Мосин И.В, Черный С.М. [и др.] Непосредственные и отдаленные результаты комбинированных пневмонэктомий и реконструктивно-пластических операций при местнораспространенном раке легкого [Текст] // *Пульмонология, приложение.* – 1995 – С. 126.
67. Левченко Е.В. Адьювантная терапия рака легкого [Текст] // *Практическая онкология.* – 2007. – Т. 8 – № 3. – С. 135 – 139.
68. Левченко Е.В., Белан Г.В., Левченко Н.В. Нарушения сердечного ритма после пневмонэктомии в хирургическом лечении немелкоклеточного рака легкого в зависимости от объема медиастинальной лимфодиссекции и индукционной химиотерапии [Текст] // *Вестник Ставропольского Государственного Университета.* – 2005. – N42. – С. 107 – 113.

69. Левченко Е.В., Шутов В.А. [и др] Бронхоплевральная фистула - факторы риска, пути профилактики и лечения в онкопульмонологии [Текст] // *Вестник хирургии.* – 2005. – Т.164, № 3. – С. 15 – 22.
70. Левченко Н.Е. Совершенствование бронхопластических вмешательств в хирургии злокачественных новообразований легкого [Электронный ресурс] // *НМИЦ Онкологии им. Н.Н. Петрова.* Доступно по <https://www.niioncologii.ru/UploadedMediaFiles/Common/2c3005e0-99ac-4bf3-8a04-ae40cfef4f32/2c3005e0-99ac-4bf3-8a04-ae40cfef4f32.pdf> – Дата обращения 12.11.2018.
71. Мерабишвили В.М., Дятченко О.Т. Статистика рака легкого (заболеваемость, смертность, выживаемость) [Текст] // *Практическая онкология* – 2000. – N3. – С. 3 – 7.
72. Мерков А. М. // *Вопросы онкологии.* – 1958. – Т. 4, № 4. – С. 488 – 493
73. Мерков А.М. Методика статистического исследования эффективности лечения больных злокачественными новообразованиями [Текст] // *Вопросы онкологии.* – 1958. 4(4):488–493
74. Мерное А.М. Методика статистического исследования эффективности лечения больных злокачественными новообразованиями [Текст] // *Вопросы онкологии.* 1958. – Т.4, № 4. С. 488 – 493.
75. Павлов А.С., Пирогов А.И., Трахтенберг А.Х. Лечение рака легкого [Текст] // М., «Медицина», 1979., – 312 с., ил.
76. Панков А.К., Чирвина Е.Д. Пневмонэктомия с медиастинальной лимфаденэктомией по поводу рака легкого [Текст] // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* 1990. – № 5. – С. 47 – 49.
77. Перельман М.И., Бирюков Ю.В. [и др] Хирургия трахеи и бронхов [Текст] // *Анналы хирургии.* – 2001. – С. 30 – 34.
78. Перельман М.Н. Методика и техника циркулярной резекции бронхов // *Хирургия.* – 1966. – N1. – С. 52 – 55.

79. Петровский Б.В. [и др] Трахеобронхиальная хирургия. – М.: *Медицина*, 1987. – 294 с.
80. Петровский Б.В., Перельман М.И., Кузьмичев А.П. Резекция и пластика бронхов. – М.: *Медицина*, 1966. – 192 с.
81. Пикин О.В., Трахтенберг А.Х. [и др] Хирургическое лечение при карциноиде бронха с сохранением всего легкого [Текст] // *Хирургия*. 2015. – N3. – С. 19 – 25.
82. Поддубная И.В. Новая стратегия терапии немелкоклеточного рака легкого [Текст] / И.В. Поддубная // *Современные аспекты торакоабдоминальной онкологии*. — 2009. — С. 10—15.
83. Поддубная И.В. Эпидемиология рака легкого [Текст] / И. В. Поддубная // *Современные аспекты торакоабдоминальной онкологии*. – 2009. – С. 6 – 7.
84. Пожарисский К.М., Леенман Е.Е., Упоров А.В. Роль современной онкоморфологии в определении прогноза и характера лечения опухолевых заболеваний [Текст] // *Вопросы онкологии*. – 2000. – Т. 46. – С. 376 – 377.
85. Полоцкий Б.Е. Современные взгляды на хирургическое лечение больных немелкоклеточным раком легкого [Текст] / Б.Е. Полоцкий, М.И. Давыдов, И.С. Стилиди [и др.] // *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина*. – 2003. – № 1. – С. 41 – 53.
86. Порханов В.А. [и др] Усовершенствованный способ пластики культи главного бронха после пневмонэктомии [Текст] // *Хирургия*. – 2010. – N5. – С. 53 – 55.
87. Порханов В.А., Мова В.С., Кононенко В.Б. и др. Хирургическое лечение пациентов IIIA стадией немелкоклеточного рака легкого [Текст] // *Вопросы онкологии*. 2000. – Т. 46. – С. 74 – 76.
88. Порханов В.А., Поляков И.С. [и др] Современные возможности хирургического лечения больных ишемической болезнью сердца с объемными образованиями легких [Текст] // *Патология кровообращения и кардиохирургия*. – 2005. – N 2. – С. 78 – 82.
89. Потанин В.П., Ларюков А.В. Анализ отдаленного метастазирования рака легкого [Текст] // *Российской онкологический журнал*. 2002. – № 3. – С. 35 – 37.

90. Пржедецкий.Ю.В. Оментопластика на сосудистой ножке как способ профилактики несостоятельности культи бронха после пневмонэктомии [Текст] // Автореф. дис. канд. мед. наук: 14.00.27. *НИИ пульмонологии*. – Л., 1992. – 17 с.
91. Рукосуев С.Г. Десятилетние отдаленные результаты после пневмонэктомий по поводу рака легкого [Текст] // *Сов. Медицина*, 1967, №2. – С. 129 – 130.
92. Рукосуев А.А. Медиастинальная лимфаденодиссекция в хирургическом лечении немелкоклеточного рака легкого [Текст] // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия*. 1994. №2. – С. 38 – 42.
93. Рябов А.Б. [и др] Эволюция трахеобронхиальной хирургии [Электронный ресурс] // *Онкология. Журнал им. П.А. Герцена*. 2017;6(3):82-87. doi:<https://doi.org/10.17116/onkolog20176382-87> - Дата обращения: 3.3.2019.
94. Савицкий А.И. Рак легкого [Текст] // М., «Медгиз». – 1957. – 274 с. Библиогр.: С. 263 – 272.
95. Северов В.С. / Хирургия [Текст] // – 1961. – N8. – С. 147.
96. Северов В.С. Пластические операции на крупных бронхах в эксперименте и клинике [Текст] // *Автореф. дис.канд.мед. наук*. – М., 1963. – 18 с.
97. Семенов Г.М., Петришин В.Л., Ковшова М.В. Хирургический шов [Текст] // – М.: Питер, 2001. – 256 с.
98. Смолин А.В. Место таргентной терапии при лечении немелкоклеточного рака легкого [Текст] / А.В. Смолин, Д.Л. Строяковский // *Современные аспекты торакоабдоминальной онкологии*. – 2009. – С. 19 – 20.
99. Ступаченко О.Н., Гринцов А.Г. [и др] Органощадящие оперативные вмешательства при бронхолегочном раке [Текст] // *Исследование и практика в медицине*. – 2018. – Т. 5, № 2. – С. 244.
100. Торакальная хирургия: руководство для врачей [Текст] / Под ред. проф. Л.Н. Бисенкова. – СПб.: ЭЛБИ, 2004. – С. 927.
101. Трахтенберг А.Х. Клиническая онкопульмонология [Текст] / А.Х. Трахтенберг, В.И. Чиссов. – М.: Медицина. 2000. – 598 С. 5.

102. Трахтенберг А.Х. Рак легкого. – М.: *Медицина*, 1987. – С. 304.
103. Трахтенберг А.Х., Попов М.И., Волохов А.Б., Самоходский Е.В. Факторы прогноза при хирургическом и комбинированном лечении больных раком легкого. Факторы прогноза в онкологии [Текст] // *МНИОИ им. П.А. Герцена*. 1994. – С. 131 – 139.
104. Трахтенберг А.Х., Франк Г.А., [и др.] Медиастинальная лимфаденэктомия при немелкоклеточном раке легкого. (Методические рекомендации) [Текст] // М.: *МНИОИ им. П.А.Герцена*. 2003. – С. 30. Ил.
105. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология [Текст] // М.: *ГЭОТАР МЕДИЦИНА*, 2000. – 600 С.
106. Усков Д.А. Нео-адьювантная химиотерапия немелкоклеточного рака легкого [Текст] // *Российский онкологический журнал*. – 2001, №3. С. 4 – 9.
107. Феденко А.А. Стандартизация терапии немелкоклеточного рака легкого [Текст] / А.А. Феденко, С.Л. Гуторов // *Современные аспекты торакоабдоминальной онкологии*. – 2009. – С. 23 – 24.
108. Францев В.И., Капуллер Л.Л. / Экспериментальная хирургия [Текст] // – 1958. – N5. – С. 34 – 40.
109. Харченко В.П. Исторические этапы развития хирургических методов лечения рака легкого [Текст] // *Вопросы Онкологии*. 1991. Т. 37, № 3. – С. 363 – 368.
110. Харченко В.П., Гваришвили А.А. [и др] Комбинированное и хирургическое лечение рака лёгкого [Электронный ресурс] // *Вестник Российского Научного Центра рентгенорадиологии*. Доступно по http://vestnik.rncrr.ru/vestnik/v3/papers/harch15_v3.htm – Дата обращения: 12.6.2018.
111. Харченко В.П., Кузьмин И.В. Рак легкого [Текст] // – М.: *Медицина*. – 1994. – С. 480.

112. Харченко В.П., Кузьмин И.В., Галил-Оглы Г.А. [и др.] Бронхопластические резекции и особенности рецидивирования центрального рака легкого I стадии [Текст] // *Российский онкологический журнал*. 1996. – №3 – С. 9 – 15
113. Харченко В.П., Кузьмин И.В., Галил-Оглы Г.А. [и др.] Экономные резекции и особенности рецидивирования периферического рака легкого I стадии [Текст] // *Российский онкологический журнал*. – 1997. №1. – С. 41 – 46.
114. Черниченко А.В. [и др] Лучевая терапия больных немелкоклеточным раком легкого с радиомодификацией противоопухолевыми препаратами [Текст] // *Российский онкологический журнал*. – 2004. – N1. – С. 4 – 7.
115. Шалаев С.А., Грешаков С.В., Шнитко С.И. [и др.] Расширенные и комбинированные резекции при низкодифференцированном раке легкого [Текст] // *Вестник хирургии*. – 1992. – № 4. – С. 43 – 49.
116. Шалаев С.А., Чалисов И.А. Метастазирование рака легкого по внутрилегочным лимфатическим коллекторам [Текст] // *Вопросы онкологии*. 1980. – Т. 26, №2. – С. 12 – 18.
117. Шарашова Е.Е. [и др] Применение анализа Выживаемости в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS [Электронный ресурс] // *Наука и здравоохранение*. 2017;5:5-28. Доступно по <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-analiza-vyzhivaemosti-v-zdravoohranenii-s-ispolzovaniem-paketa-statisticheskikh-programm-spss> – Дата обращения: 1.2.2018.
118. Шарашова Е.Е. [и др] Применение регрессии Кокса в здравоохранении с использованием пакета статистических программ SPSS [Электронный ресурс] // *Наука и здравоохранение*. 2017;6:5-27. Доступно по <https://cyberleninka.ru/article/n/primenenie-regressii-koksa-v-zdravoohranenii-s-ispolzovaniem-paketa-statisticheskikh-programm-spss> – Дата обращения: 1.2.2018.

119. Шулутко М.Л., Мотус И.Я., Сидоров О.П. Факторы, влияющие на отдаленные результаты хирургического лечения рака легкого [Текст] // *Вестник хирургии.* – 1983. – № 3. – С. 26 – 29
120. Эртли А.А. [и др] Пластические операции на крупных бронхах и сосудах легких [Текст] // *Краткое содержание докл. 5-й Республиканской научно-практической конференции по грудной хирургии.* – Львов, 1968. – С. 71 – 72.
121. Этерия Г.П. Пластические операции на трахее и бронхах: *Автореф. дис. докт. мед. Наук* [Текст]. – Тбилиси. 1974. – С. 42.
122. Этерия Г.П. Характеристики шовных материалов для пластики бронхов [Текст] // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* – 1971. – N9. – С. 103 – 108.
123. Яблонский П.К, Ильина О.Б. Возможности прогнозирования риска острой респираторной и правожелудочковой недостаточности у больных после пневмонэктомии [Текст] // *Грудная и сердечно-сосудистая хирургия.* – 2002. – N4. – С. 72 – 76.
124. Яблонский П.К. [и др] Изменение функциональной способности легких после лобэктомии у больных с сопутствующей хронической обструктивной болезнью легких [Текст] // *Вестник хирургии им. И.И. Грекова.* – 2009. – N3. – С. 26 – 30.
125. Abel Gomez-Caro. Broncho-Angioplasty Surgery in the Treatment of Lung Cancer [Text] // *Arch Bronconeumol.* – 2009. – Vol. 45, N 11. – P. 531 – 532.
126. Abdelsattar ZM, Shen KR. [et al.] Outcomes After Sleeve Lung Resections Versus Pneumonectomy in the United States [Electronic resource] // *The Annals of Thoracic Surgery.* 2017;104(5):1656–1664. doi:<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.05.086> – Дата обращения: 1.2.2018.
127. Abolhoda A, Bui TD. [et al.] Pedicled latissimus dorsi muscle flap routine use in high-risk thoracic surgery [Text] // *The Texas Heart Institute Journal.* – 2009. – Vol. 36. – P. 298 – 302.

128. Al-Kattan K, Cattalani L, Goldstraw P. Bronchopleural fistula after pneumonectomy with a hand suture technique [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 1994. – Vol. 58, N5. – P. 1433 – 1436.
129. Algar FJ, Alvarez A. [et al.] Prediction of early bronchopleural fistula after pneumonectomy: a multivariate analysis [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2001. – Vol. 72. – P. 1662 – 1667.
130. Algar F.J., Alvarez A., Salvatierra A. [et al.] Predicting pulmonary complications after pneumonectomy for lung cancer [Text] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2003. – Vol. 23. – P. 201 – 208.
131. Allen AM, Shochat T. [et al.] High-Dose Radiotherapy as Neoadjuvant Treatment in Non-Small-Cell Lung Cancer [Electronic resource] // *Oncology*. 2018;95(1):13–19. doi:<https://doi.org/10.1159/000487928> – Дата обращения: 1.2.2018.
132. Andersson SE, Rauma VH. [et al.] Bronchial sleeve resection or pneumonectomy for non-small cell lung cancer: a propensity-matched analysis of long-term results, survival and quality of life [Electronic resource] // *The Annals of Thoracic Surgery*. 2015;7(10):1742–1748. doi:<https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.10.62> – Дата обращения: 1.2.2018.
133. Anderson TM, Miller JI. Surgical technique and application of pericardial fat pad and pericardiophrenic grafts [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 1995. – Vol. 59. – P. 1590 – 1591.
134. Anderson TM, Miller JI. Use of pleura, azygos vein, pericardium and muscle flaps in tracheobronchial surgery [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 1995. – Vol. 60. – P. 729 – 733.
135. Asamura H, Naruke T. [et al.] Bronchopleural fistulas associated with lung cancer operations. Univariate and multivariate analysis of risk factors, management, and outcome [Text] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1992. – Vol. 104, N5. – P. 1456 – 1464.

136. Atkins BZ, D'Amico TA. Controversial issues regarding the use of induction chemotherapy for lung cancer [Text] // *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2005. – Vol. 17. – P. 191 – 194.
137. Augustin F, Maier H. [et al.] Extended minimally invasive lung resections: VATS bilobectomy, bronchoplasty, and pneumonectomy [Electronic resource] // *Springer Berlin Heidelberg*. 2016;401(3):1435–2451. doi:<https://doi.org/10.1007/s00423-015-1345-4> – Дата обращения: 1.2.2018.
138. Ayalp K, Kaba E. [et al.] Late visceral hernia after diaphragmatic flap coverage of the bronchial stump [Text] // *Journal of Thoracic Disease*. – 2015. – Vol. 7, N7. – P. 198 – 200.
139. Bagan P, Berna P. [et al.] Sleeve lobectomy versus pneumonectomy: tumor characteristics and comparative analysis of feasibility and results [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2005. – Vol. 80. – P. 2046 – 2050.
140. Bayram AS, Erol MM. [et al.] Basic interrupted versus continuous suturing techniques in bronchial anastomosis following sleeve lobectomy in dogs [Text] // *European Journal Cardio-Thoracic Surgery*. – Vol. 32, N6. – P. 852 – 854.
141. Behrend M, Klempnauer J. Influence of Suture Material and Technique on End-to-End Reconstruction in Tracheal Surgery: An Experimental Study in Sheep [Text] // *European Surgical Research*. – 2001. – Vol. 33. – P. 210 – 216.
142. Bernard A, Deschamps C. [et al.] Pneumonectomy for malignant disease: factors affecting early morbidity and mortality [Text] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2001. – Vol. 121. P. 1076 – 1082.
143. Berry MF, Worni M. [et al.] Sleeve lobectomy for non-small cell lung cancer with N1 nodal disease does not compromise survival [Electronic resource] // *The Annals of Thoracic Surgery*. 2014;97(1):230–235. doi:<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.09.016> – Дата обращения: 1.2.2018.
144. Berthet JP, Paradela M. [et al.] Extended sleeve lobectomy: one more step toward avoiding pneumonectomy in centrally located lung cancer [Electronic resource] // *The*

- Annals of Thoracic Surgery.* 2013;96(6):1988–1997.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2013.07.011> – Дата обращения: 1.2.2018.
145. Betticher DC, Hsu Schmitz SF. [et al.] Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial [Text] // *Journal of Clinical Oncology.* – 2003. – Vol. 21. – P. 1752 – 1759.
 146. Billiet C, Decaluwé H. [et al.] Modern post-operative radiotherapy for stage III non-small cell lung cancer may improve local control and survival: A meta-analysis [Electronic resource] // *Radiotherapy & Oncology.* 2014;110(1):3–8.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.radonc.2013.08.011> – Дата обращения: 1.2.2018.
 147. Billiet C, Peeters S. [et al.] Postoperative radiotherapy for lung cancer: Is it worth the controversy? [Electronic resource] // *Cancer Treatment Reviews.* 2016;51:10–18
doi:<https://doi.org/10.1016/j.ctrv.2016.10.001> – Дата обращения: 25.05.2018.
 148. Boffa DJ, Allen MS. [et al.] Data from The Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery database: the surgical management of primary lung tumors [Text] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* – 2008. – Vol. 135. – P. 247 – 254.
 149. Bogot NR, Quint LE. Imaging of recurrent lung cancer [Text] // *Cancer Imaging.* – 2004. – Vol. 4, N2. – P. 61 – 67.
 150. Bölükbas S, Bergmann T. [et al.] Short- and long-term outcome of sleeve resections in the elderly [Text] // *European Journal Cardio-Thoracic Surgery.* – 2010. – Vol. 37, N 1. – P. 30 – 35.
 151. Bonomi P, Faber LP. [et al.] Postoperative bronchopulmonary complications in stage III lung cancer patients treated with preoperative paclitaxel-containing chemotherapy and concurrent radiation [Text] // *Seminars in Oncology.* – 1997. – Vol. 24. – P. 123 – 129.
 152. Bradley JD, Paulus R, Graham MV. For the Radiation Therapy Oncology Group Phase II trial of postoperative adjuvant paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in

- resected stage II and IIIA non-small-cell lung cancer: promising long-term results of the Radiation Therapy Oncology Group – RTOG 9705 [Text] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2005. Vol. 23. – P. 3480 – 3487.
153. Brandt WS, Yan W. [et al.] Postoperative Radiotherapy for Surgically Resected ypN2 Non-Small Cell Lung Cancer [Electronic resource] // *The Annals of Thoracic Surgery*. 2018;106(3):848–855. doi:<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.04.064> – Дата обращения: 25.05.2018.
 154. Brewer LA, King EL, Lilly LJ. Pericardial fat graft reinforcement [Text] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1953. – Vol. 26. – P. 507 – 532.
 155. Brunelli A, Al Refai M, Monteverde, et al. Predictors of early morbidity after major lung resection in patients with and without airflow limitation [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2002. – Vol. 74. – P. 999 – 1003.
 156. Bunn P. Phase III randomized comparison of pre- and postoperative chemotherapy with VP-16/CBDCA vs surgery alone in patients with operable nonsmall cell carcinoma of the lung [Text] // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383, N9928. – P. 1561 – 1571.
 157. Burfeind WR, D'Amico TA. [et al.] Low morbidity and mortality for bronchoplastic procedures with and without induction therapy [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2005. – Vol. 80. – P. 418 – 22.
 158. Cardillo G, Sera F. [et al.] Bronchial carcinoid tumors: nodal status and long-term survival after re- section [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2004. – Vol. 77. – P. 1781 – 1785.
 159. Cerfolio RJ, Bryant AS, Yamamuro M. Intercostal muscle flap to buttress the bronchus at risk and the thoracic esophageal-gastric anastomosis [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2005. – Vol. 80, N3. – P. 1017 – 1020.
 160. Chan EC, Lee TW. [et al.] Closure of postpneumonectomy bronchopleural fistula by means of single, perforator-based, latissimus dorsi muscle flap [Text] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2002. – Vol. 124, N6. P. 1235 – 1236.

161. Charles S. Dela Cruz. [et al.] Lung Cancer: Epidemiology, Etiology, and Prevention [Text] // *Clinics in Chest Medicine*. – 2011. – Vol. 32, N4.
162. Chen LL, Blumm N. [et al.] Cancer metastasis networks and the prediction of progression patterns [Text] // *British Journal of Cancer*. – 2009. – Vol. 101. – P. 749 – 758.
163. Chen Y, Peng X. [et al.] Comparing the benefits of chemoradiotherapy and chemotherapy for resectable stage III A/N2 non-small cell lung cancer: a meta-analysis [Electronic resource] // *World Journal of Surgical Oncology*. 2018;16:8. doi:<https://doi.org/10.1186/s12957-018-1313-x> – Дата обращения: 25.05.2018.
164. Chida M, Minowa M. [et al.] Extended sleeve lobectomy for locally advanced lung cancer [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2009. – Vol. 87. – P. 900 – 905.
165. Chunwei F, Weiji W. [et al.] Evaluations of bronchoplasty and pulmonary artery reconstruction for bronchogenic carcinoma [Electronic resource] // *PubMed*. 2003 Feb;23(2):209–213. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12559344> – Дата обращения: 25.05.2018.
166. Collins R, Scrimgeour A. [et al.] Reduction in fatal pulmonary embolism and venous thrombosis by perioperative administration of subcutaneous heparin. Overview of results of randomized trials in general, orthopedic, and urologic surgery [Text] // *The New England Journal of Medicine*. – 1988. – Vol. 318. – P. 1162 – 1173.
167. Congregado M, Merchan RJ. [et al.] Videoassisted thoracic surgery (VATS) lobectomy: 13 years' experience [Text] // *Surgical Endoscopy*. – 2008. – Vol. 22. – P. 1852 – 1857.
168. Couñago F. [et al.] Neoadjuvant treatment followed by surgery versus definitive chemoradiation in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer: A multi-institutional study by the oncologic group for the study of lung cancer (Spanish Radiation Oncology Society) [Electronic resource] // *Lung Cancer Journal*. 2018;118:119–127. doi:<https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2018.02.008> – Дата обращения: 25.05.2018.

169. D'Amato TA. [et al.] Risk of pneumonectomy after induction therapy for locally advanced nonsmall-cell lung cancer [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2009. – Vol. 88. – P. 1079 – 1085.
170. D'Andrilli A. [et al.] Transdiaphragmatic harvesting of the momentum through thoracotomy for bronchial stump reinforcement [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2009. – Vol. 88. – P. 212 – 215.
171. D'Andrilli A, Maurizi G. [et al.] Long-segment pulmonary artery resection to avoid pneumonectomy: long-term results after prosthetic replacement [Electronic resource] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2018;53(2):331–335. doi:<https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx353> – Дата обращения: 25.05.2018.
172. Daniels LJ, Balderson SS. [et al.] Thoracoscopic lobectomy: a safe and effective strategy for patients with stage I lung cancer [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2002. – Vol. 74. – P. 860 – 864.
173. Darling GE, Allen MS. [et al.] Randomized trial of mediastinal lymph node sampling versus complete lymphadenectomy during pulmonary resection in the patient with N0 or N1 (less than hilar) non-small cell carcinoma: results of the American College of Surgery Oncology Group Z0030 Trial [Text] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2011. – Vol. 141. – P. 662 – 670.
174. Dautzenberg B, Benichou J, Allard P. Failure of the perioperative PCV neoadjuvant polychemotherapy in resectable bronchogenic non-small cell carcinoma. Results from a randomized phase II trial [Text] // *Cancer*. – 1990. – Vol. 65. P. 2435 – 2441.
175. Demir A, Akin H. [et al.] Lobar torsion after pulmonary resection; report of two cases [Text] // *Annals of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2006. – Vol. 1. – P. 63 – 65.
176. Demmy TL, James TA. [et al.] Troubleshooting video-assisted thoracic surgery lobectomy [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2005. – Vol. 79. – P. 1744–1753.

177. Dentali F, Malato A. [et al.] Incidence of venous thromboembolism in patients undergoing thoracotomy for lung cancer [Text] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2008. – Vol. 135. P. 705 – 706.
178. Depierre A, Milleron B. [et al.] The French Thoracic Cooperative Group Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer [Text] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2002. – Vol. 20. – P. 247 – 253.
179. Deslauriers J, Grégoire J. [et al.] Sleeve lobectomy versus pneumonectomy for lung cancer: a comparative analysis of survival and sites of recurrences [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2004. – Vol. 77. – P. 1152 – 1156.
180. Deslauriers J, Mehran RJ. [et al.] Staging and management of lung cancer (sleeve resection) [Text] // *World Journal of Surgery*. – 1993. – Vol. 17. P. 712 – 718.
181. Detterbeck FC. Management of carcinoid tumors [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2010. – Vol. 89. – P. 998 – 1005.
182. Doddoli C, Barlesi F. [et al.] One hundred consecutive pneumonectomies after induction therapy for non-small cell lung cancer: an uncertain balance between risks and benefits [Text] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2005. – Vol. 130. P. 416 – 425.
183. Dosios T, Papadopoulos O. [et al.] Pedicled myocutaneous and muscle flaps in the management of complicated cardiothoracic problems [Text] // *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*. – 2003 – Vol. 37, N4. – P. 220 – 224.
184. Douillard JY, Rosell R. [et al.] Adjuvant vinorelbine plus cisplatin versus observation in patients with completely resected stage IB-IIIa non-small-cell lung cancer (Adjuvant Navelbine International Trialist Association [ANITA]): A randomized controlled trial [Text] // *Lancet Oncology*. – 2006. – Vol. 7. P. 719 – 727.
185. Drake JA, Portnoy DC. [et al.] Adding Radiotherapy to Adjuvant Chemotherapy Does Not Improve Survival of Patients with N2 Lung Cancer [Electronic resource] // *The*

- Annals of Thoracic Surgery.* 2018;106(4):959–965.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2018.04.074> – Дата обращения: 25.05.2018.
186. Eagan RT, Ruud C. [et al.] Pilot study of induction therapy with cyclophosphamide, doxorubicin, and cisplatin (CAP) and chest irradiation prior to thoracotomy in initially inoperable stage III M0 nonsmall cell lung cancer [Text] // *Cancer Treatment Reports.* – 1987. – Vol. 71. P. 895 – 900.
 187. Ettinger DS, Akerly W. [et al.] Non-small cell lung cancer [Text] // *Journal of the National Comprehensive Cancer Network.* – 2010. – Vol. 8. – P. 740 – 801.
 188. Faber LP, Jensik RJ, Kittle CF. Results of sleeve lobectomy for bronchogenic carcinoma in 101 patients [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery.* – 1984. – Vol. 37, N4. – 279 – 285.
 189. Faber LP. Sleeve lobectomy [Text] // *Chest Surgery Clinics of North America.* – 1995. – Vol. 5. – P. 233 – 251.
 190. Feigenberg SJ, Hanlon AL, Langer C. A phase II study of concurrent carboplatin and paclitaxel and thoracic radiotherapy for completely resected stage II and IIIA non-small cell lung cancer [Text] // *Journal of Thoracic Oncology.* – 2007. – Vol. 2. P. 287 – 292.
 191. Felip E, Rosell R, Maestre JA, The Spanish Lung Cancer Group Preoperative chemotherapy plus surgery versus surgery plus adjuvant chemotherapy versus surgery alone in early-stage non-small-cell lung cancer [Text] // *Journal of Clinical Oncology.* – 2010. – Vol. 28. – P. 3138 – 3145.
 192. Felson B. Lung torsion: radiographic findings in nine cases [Text] // *Radiology.* – 1987. – Vol. 162. – P. 631 – 638.
 193. Feng W, Zhang Q. [et al.] The emerging outcome of postoperative radiotherapy for stage IIIA(N2) non-small cell lung cancer patients: based on the three-dimensional conformal radiotherapy technique and institutional standard clinical target volume [Electronic resource] // *BMC Cancer.* 2015;15:348 doi:<https://doi.org/10.1186/s12885-015-1326-6> – Дата обращения: 25.05.2018.

194. Ferguson MK, Landreneau RJ. [et al.] Long-term outcome after resection for bronchial carcinoid tumors [Text] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2000. – Vol. 18. – P. 156 – 161.
195. Ferguson MK, Lehman AG. Sleeve lobectomy or pneumonectomy: optimal management strategy using decision analysis techniques [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2003. – Vol. 76. – P. 1782 – 1788.
196. Filosso PL, Rena O. [et al.] Bronchial carcinoid tumors: surgical management and long-term outcome [Text] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2002. – Vol. 123. – P. 303 – 309.
197. Firmin RK, Azariades M. [et al.] Sleeve lobectomy (lobectomy and bronchoplasty) for bronchial carcinoma [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 1983. – Vol. 35, N4. – P. 442 – 449.
198. Flores RM, Park BJ. [et al.] Lobectomy by video-assisted thoracic surgery (VATS) versus thoracotomy for lung cancer [Text] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2009. – Vol. 138. – P. 11 – 8
199. Foroulis CN. [et al.] Superior sulcus (Pancoast) tumors: current evidence on diagnosis and radical treatment [Text] // *Journal of Thoracic Disease*. – 2013. – Vol. 5, N4. – P. 342 – 358.
200. Fowler WC. [et al.] Postoperative complications after combined neoadjuvant treatment of lung cancer [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 1993. – Vol. 55. – P. 986 – 989.
201. Friedman E, Perez-Atayde AR. [et al.] Growth of tracheal anastomoses in lambs. Comparison of PDS and Vicryl suture material and interrupted and continuous techniques [Text] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1990. – Vol. 100, N2. – P. 188 – 193.
202. Fujita S, Katakami N. [et al.] Postoperative complications after induction chemoradiotherapy in patients with non-small-cell lung cancer [Text] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2006. – Vol. 29. – P. 896 – 901.

203. Gaissert HA, Mathisen DJ. [et al.] Survival and function after sleeve lobectomy for lung cancer [Text] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1996. – Vol. 11. – P. 948 – 953.
204. Garcia-Yuste M, Matilla JM. [et al.] Prognostic factors in neuroendocrine lung tumors: a Spanish Multicenter study, Spanish Multicenter Study of Neuroendocrine Tumors of the Lung of the Spanish Society of Pneumology and Thoracic Surgery (EMETNE-SEPAR) [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2000. – Vol. 70. – P. 258 – 263.
205. García-Yuste M, Matilla JM. [et al.] Typical and atypical carcinoid tumors: analysis of the experience of the Spanish Multi-centric Study of Neuroendocrine Tumors of the Lung [Text] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2007. – Vol. 31. – P. 192 – 197.
206. Ghiribelli C, Voltolini L. [et al.] Survival after bronchoplastic lobectomy for non-small cell lung cancer compared with pneumonectomy according to nodal status [Text] // *The Journal of Cardiovascular Surgery*. – 2002. – Vol. 43. – P. 103 – 108.
207. Gilligan D, Nicolson M, Smith I. Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review [Text] // *Lancet*. – 2007. – Vol. 369. – P. 1929 – 1937.
208. Gonzalez-Rivas D. [et al.] Uniportal video-assisted thoracoscopic sleeve lobectomy and other complex resections [Text] // *Journal of Thoracic Disease*. – 2014. – N6. – P. 674 – 681.
209. Grillo HC. Tracheal surgery [Text] // *Scandinavian Journal of Plastic and Reconstructive Surgery and Hand Surgery*. – 1983. – P. 1767 – 1777.
210. Grillo HC, Mathisen DJ. Surgery of the trachea and bronchi [Text] M.: *Hamilton*. 2004. – 872 p.
211. Guo SX, Jian Y. [et al.] Neoadjuvant Chemoradiotherapy versus Chemotherapy alone Followed by Surgery for Resectable Stage III Non-Small-Cell LungCancer: a

- Metaanalysis [Electronic resource] // *Scientific Reports*. 2016;6:34388. doi:<https://doi.org/10.1038/srep34388> – Дата обращения: 25.05.2018.
212. Hamad A-M, Marulli G. [et al.] Multiple-Running Suture Technique for Bronchial Anastomosis in Difficult Sleeve Resection [Text] // *The Annals of thoracic surgery*. – [http://www.annalsthoracicsurgery.org/issue/S0003-4975\(09\)X0002-0](http://www.annalsthoracicsurgery.org/issue/S0003-4975(09)X0002-0) 2009. – Vol. 87, N3. – P. 975 – 976.
213. Haraguchi S, Koizumi K. [et al.] Analysis of risk factors for postpneumonectomy bronchopleural fistulas in patients with lung cancer [Text] // *Journal of Nippon Medical School*. – 2006. – Vol. 73, N6. – P. 314 – 319.
214. Harpole DH, DeCamp MM. [et al.] Prognostic models of thirtyday mortality and morbidity after major pulmonary resection [Text] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 1999. Vol. 117. – P. 969 – 979.
215. Higgins K, Chino JP. [et al.] Preoperative chemotherapy versus preoperative chemoradiotherapy for stage III (N2) non-small-cell lung cancer [Text] // *International Journal of Radiation Oncology. Biology. Physics*. – 2009. – Vol. 75. – P. 1462 – 1467.
216. Higuchi M, Takagi H. [et al.] Comparison of surgical outcomes after pneumonectomy and pulmonary function-preserving surgery for non-small cell lung cancer [Electronic resource] // *Fukushima Journal of Medical Science*. 2018;64(1):30–37. doi:<https://doi.org/10.5387/fms.2017-10> – Дата обращения: 25.05.2018.
217. Hollaus PH, Lax F. [et al.] Natural history of bronchopleural fistula after pneumonectomy: a review of 96 cases [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 1997. – Vol. 63. – P. 1391 – 1397.
218. Hollaus PH, Janakiev D, Pridun NS. Telescope anastomosis in bronchial sleeve resections with high-caliber mismatch [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2001. – Vol.72, N2. – P. 357 – 361.
219. Hong TH, Cho JH. [et al.] Extended sleeve lobectomy for centrally located non-small-cell lung cancer: a 20-year single-center experience [Electronic resource] // *European*

Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2018;54(1):142–148.
doi:<https://doi.org/10.1093/ejcts/ezy011> – Дата обращения: 25.05.2018.

220. Hsieh C, Tomita M. [et al.] Influence of suture on bronchial anastomosis in growing puppies [Text] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* – 1988. – Vol. 95. – P. 998 – 1002.
221. Huang X, Wang J. [et al.] Mediastinal Lymph Node Dissection versus Mediastinal Lymph Node Sampling for Early Stage Non-Small Cell Lung Cancer: A Systematic Review and Meta-Analysis [Text] // *PLoS One.* – 2014. – Vol. 9, N10.
222. Hubaut JJ, Baron O. [et al.] Closure of the bronchial stump by manual suture and incidence of bronchopleural fistula in a series of 209 pneumonectomies for lung cancer // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* 1999. – Vol. 16, N4. – P. 418 – 423.
223. Ibrahim M, Venuta F, Rendina EA. Bronchial and pulmonary arterial sleeve resection [Electronic resource] // *Multimedia manual of cardiothoracic surgery.* 2005. – N 0425. – doi:<https://doi.org/10.1510/mmcts.2004.000067> – Дата обращения: 25.05.2018.
224. Icard PH, Regnard JF. [et al.] Survival and prognostic factors in patients undergoing parenchymal saving bronchoplastic operation for primary lung cancer: a series of 110 consecutive cases [Text] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* – 1999. – Vol. 15. – P. 426 – 432.
225. Igai H, Yokomise H. Bronchoplasty with continuous sutures for nonsmall-cell lung cancer [Text] // *General Thoracic and Cardiovascular Surgery.* – 2012. – Vol. 60. – P. 249 – 251.
226. Ilonen IK, Räsänen JV. [et al.] Pneumonectomy: post-operative quality of life and lung function [Electronic resource] // *Lung Cancer Journal.* 2007;58(3):397–402. doi:<https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2007.07.008> – Дата обращения: 18.05.2018.
227. Infante MV. [et al.] Protection of Right Pneumonectomy Bronchial Sutures with a Pedicled Thymus Flap [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery.* – 2004. – Vol. 77, N1. – P. 351 – 353.

228. Izbicki JR. [et al.] Effectiveness of radical systematic mediastinal lymphadenectomy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of a prospective randomized trial [Text] // *Annals of Surgery*. – 1998. – Vol. 227. – P. 138 – 144.
229. Kakiuchi S. [et al.] Genomewide analysis of organ-preferential metastasis of human small cell lung cancer in mice [Text] // *Molecular Cancer Research*. – 2003. – Vol. 1. – P. 485 – 499.
230. Kalweit G. [et al.] Pulmonary embolism: a frequent cause of acute fatality after lung resection [Text] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 1996. – Vol. 10. – P. 242 – 246.
231. Kawaguchi K, Yokoi K. [et al.] A prospective, multi-institutional phase II study of induction chemoradiotherapy followed by surgery in patients with non-small cell lung cancer involving the chest wall (CJLSG0801) [Electronic resource] // *Lung Cancer Journal*. 2017;104:79–84. doi:<https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2016.12.011> – Дата обращения: 18.05.2018.
232. Kawahara K, Akamine S. [et al.] Management of anastomotic complications after sleeve lobectomy for lung cancer [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 1994. – Vol. 57, N6. – P. 1529 – 1532.
233. Kearney DJ, Lee TH. [et al.] Assessment of operative risk in patients undergoing lung resection: importance of predicted pulmonary function [Text] // *Chest*. – 1994. – Vol. 105. – P. 753 – 759.
234. Keller SM. [et al.] For the Eastern Cooperative Oncology Group A randomised trial of post-operative adjuvant therapy in patients with completely resected stage II or IIIa non-small cell lung cancer [Text] // *The New England Journal of Medicine*. – 2000. – Vol. 343. – P. 1217 – 1222.
235. Khanbhai M. [et al.] Dissection of the pulmonary ligament during upper lobectomy: is it necessary? [Text] // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. – 2013. – Vol. 17, N2. – P. 403 – 406.

236. Kim YT. [et al.] Local control of disease related to lymph node involvement in non-small cell lung cancer after sleeve lobectomy compared with pneumonectomy [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2005. – Vol. 79. – P. 1153 – 1161.
237. Klepetko W. [et al.] Impact of different coverage techniques on incidence of postpneumonectomy stump fistula [Text] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 1999. – Vol.15. P. 758 – 763.
238. Kojima F, Yamamoto K. [et al.] Factors affecting survival after lobectomy with pulmonary artery resection for primary lung cancer [Electronic resource] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2011;40(1):e13–e20. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2011.02.026> – Дата обращения: 18.05.2018.
239. Kong FM. [et al.] Non-small cell lung cancer therapy-related pulmonary toxicity: an update on radiation pneumonitis and fibrosis [Text] // *Seminars in Oncology*. – 2005. – Vol. 32. – P. 42 – 54.
240. Koryllos A. [et al.] Trimodal Therapy for Stage IIIA-B NSCLC Involving High Dose Neoadjuvant Chemoradiotherapy. Is Surgery a Rational Option? [Electronic resource] // *Thieme. Zentralblatt für Chirurgie*. 2017;142(1):26-32. doi:<https://doi.org/10.1055/s-0043-114731> – Дата обращения: 18.05.2018.
241. Krantz SB, Mitzman B. [et al.] Neoadjuvant Chemoradiation Shows No Survival Advantage to Chemotherapy Alone in Stage IIIA Patients [Electronic resource] // *The Annals of Thoracic Surgery*. 2018;105(4):1008–1016. doi:<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.10.056> – Дата обращения: 18.05.2018.
242. Kris MG, Gaspar LE. [et al.] Adjuvant Systemic Therapy and Adjuvant Radiation Therapy for Stage I to IIIA Completely Resected Non-Small-Cell Lung Cancers: American Society of Clinical Oncology/Cancer Care Ontario Clinical Practice Guideline Update [Electronic resource] // *Journal of Clinical Oncology*. 2017;35(25):2960–2974. doi:<https://doi.org/10.1200/JCO.2017.72.4401> – Дата обращения: 18.05.2018.

243. Kutlu CA, Goldstraw P. Tracheobronchial sleeve resection with the use of a continuous anastomosis: results of one hundred consecutive cases [Text] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1999. – Vol. 117. – P. 1112 – 1117.
244. Lardinois D, Horsch A. [et al.] Mediastinal reinforcement after induction therapy and pneumonectomy: comparison of intercostal muscle versus diaphragm flaps [Text] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2002. – Vol. 21. – P. 74 – 78.
245. Lausberg HF, Graeter TP. [et al.] Bronchovascular versus bronchial sleeve resection for central lung tumors [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2005. – Vol. 79, N4. – P. 1147 – 52.
246. Le Péchoux C. Role of Postoperative Radiotherapy in Resected Non-Small Cell Lung Cancer: A Reassessment Based on New Data [Electronic resource] // *The Oncologist*. 2011;16(5):672–681. doi:<https://doi.org/10.1634/theoncologist.2010-0150> – Дата обращения: 18.05.2018.
247. Lerwick E. Studies on the efficacy and safety of polydioxanone monofilament absorbable suture [Text] // *Surgery, Gynecology & Obstetrics*. – 1983. – Vol. 156. – P. 51 – 55.
248. Lewis JW. [et al.] Right heart function and prediction of respiratory morbidity in patients undergoing pneumonectomy with moderately severe cardiopulmonary dysfunction [Text] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1994. – Vol. 108. – P. 169 – 175.
249. Li X. [et al.] Video-assisted thoracoscopic sleeve lobectomy [Text] // *Journal of Thoracic Disease*. – 2014. – Vol. 6., N9. – P. 1351 – 1353.
250. Li Y, Wang J. Video-assisted Thoracoscopic Surgery Sleeve Lobectomy with Bronchoplasty [Text] // *World Journal of Surgery*. – 2013. – Vol. 37. – P. 1661 – 1665.
251. Licker MJ. [et al.] Operative mortality and respiratory complications after lung resection for cancer: impact of chronic obstructive pulmonary disease and time trends [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2006. – Vol. 81. – P. 1830 – 1837.

252. Licker M. [et al.] Risk factors for early mortality and major complications following pneumonectomy for non-small cell carcinoma of the lung [Text] // *Chest*. – 2002. – Vol. 121. P. 1890 – 1897.
253. Lindner M. [et al.] Bronchial stump coverage and postpneumonectomy bronchopleural fistula [Text] // *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*. – 2010. – Vol. 18. – P. 443 – 449.
254. Lewellyn-Bennett R, Wotton R, West D. Prophylactic flap coverage and the incidence of bronchopleural fistulae after pneumonectomy [Text] // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. – 2013. – Vol. 16. – P. 681 – 685.
255. Lou F, Sarkaria I. [et al.] Recurrence of pulmonary carcinoid tumors after resection: implications for post- operative surveillance [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2013. – Vol. 96. – P. 1156 – 1162.
256. Lowe JE. [et al.] The role of bronchoplastic procedures in the surgical management of benign and malignant pulmonary lesions [Text] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1982. – Vol. 83. – P. 227 – 234.
257. Luciano G. [et al.] Tracheo-bronchoplastic procedures for NSCLC: single-centre experience [Electronic resource] // *Heart, Lung and Circulation Home*. 2015;24(10):1027–1032. doi:<https://doi.org/10.1016/j.hlc.2015.04.065> – Дата обращения: 18.05.2018.
258. Ludwig C. [et al.] Comparison of morbidity, 30-day mortality, and long-term survival after pneumonectomy and sleeve lobectomy for non–small cell lung carcinoma [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2005. – Vol. 79. – P. 968 – 975.
259. Lung Cancer Study Group Effects of post-operative mediastinal radiation on completely resected stage II and stage III epidermoid cancer of the lung [Text] // *The New England Journal of Medicine*. – 1986. – Vol. 315. – P. 1377 – 1381.
260. Ma QL, Guo YQ. [et al.] For non-small cell lung cancer with T3 (central) disease, sleeve lobectomy or pneumonectomy? [Electronic resource] // *Journal of Thoracic*

Disease. 2016;8(6):1227–1233 doi:<https://doi.org/10.21037/jtd.2016.04.60> – Дата обращения: 18.10.2018.

261. Ma Z, Dong A. [et al.] Does sleeve lobectomy concomitant with or without pulmonary artery reconstruction (double sleeve) have favorable results for non-small cell lung cancer compared with pneumonectomy? A metaanalysis [Text] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2007. – Vol. 32. – P. 20 – 28.
262. MacLean M. [et al.] Outcomes of neoadjuvant and adjuvant chemotherapy in stage 2 and 3 non-small cell lung cancer: an analysis of the National Cancer Database [Electronic resource] // *Oncotarget*. 2018;9:24470–24479. doi:<https://doi.org/10.18632/oncotarget.25327> – Дата обращения: 18.10.2018.
263. Maggi G. [et al.] Bronchoplastic and angioplastic techniques in the treatment of bronchogenic carcinoma [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 1993. – Vol. 55. – P. 1501 – 1507.
264. Mahtabifard A. [et al.] Video-assisted thoracic surgery sleeve lobectomy: a case series [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2008. – Vol. 85. – P. 729 – 932.
265. Maniwa T. [et al.] Bronchial stump reinforcement with the intercostal muscle flap without adverse effects [Text] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2006. – Vol. 30. – P. 652 – 656.
266. Mansour Z. [et al.] Risk factors for early mortality and morbidity after pneumonectomy: a reappraisal [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2009. – Vol. 88. P. 1737 – 1744.
267. Margaritora S. [et al.] Mediastinal lymph-node dissection in the surgical treatment of non-small cell lung cancer. Is it still worthwhile? [Text] // *Lung Cancer*. – 2002. – Vol. 39. – P. 109 – 110.
268. Marks LB. [et al.] The incidence and functional consequences of RT-associated cardiac perfusion defects [Text] // *International Journal of Radiation Oncology. Biology. Physics*. – 2005. – Vol. 63. – P. 214 – 223.

269. Martin-Ucar AE. [et al.] Can pneumonectomy for non-small cell lung cancer be avoided? An audit of parenchymal sparing lung surgery [Text] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2002. – Vol. 21, N4. – P. 601 – 605.
270. Mason DP. [et al.] Impact of smoking cessation before resection of lung cancer: a Society of Thoracic Surgeons General Thoracic Surgery Database study [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2009. – Vol. 88. – P. 362 – 371.
271. Matsuoka H. [et al.] Division of the pulmonary ligament after upper lobectomy is less effective for the obliteration of dead space than leaving it intact [Text] // *Surgery Today*. – 2004. – Vol. 34. – P. 498 – 500.
272. Mattson KV. [et al.] Docetaxel as neoadjuvant therapy for radically treatable stage III non-small-cell lung cancer: a multinational randomized phase III study [Text] // *Annals of Oncology*. – 2003. – Vol. 14. – P. 116–122.
273. Maurizi G. [et al.] Long-term results after resection of bronchial carcinoid tumour: evaluation of survival and prognostic factors [Text] // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. – 2014. – Vol. 19. – P. 239 – 245.
274. McCaughan GL. [et al.] Better estimates of survival for patients considering adjuvant chemotherapy after surgery for early non-small-cell lung cancer [Electronic resource] // *Wiley Online Library*. 2013;43(4):424–429 doi:<https://doi.org/10.1111/j.1445-5994.2012.02846.x> – Дата обращения: 18.10.2018.
275. McKenna RJ Jr. [et al.] Video-assisted thoracic surgery lobectomy: experience with 1,100 cases [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2006. – Vol. 81. – P. 421 – 426.
276. McKeown PP. [et al.] Growth of Tracheal Anastomoses: Advantage of Absorbable Interrupted Sutures [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 1991. – Vol. 51. – P. 636 – 641.
277. Mehran RJ. [et al.] Survival related to nodal status after sleeve resection for lung cancer [Text] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1994. – Vol. 107. – P. 576 – 583.

278. Melloul E. [et al.] Mortality complications and loss of pulmonary function after pneumonectomy vs. sleeve lobectomy in patients younger and older than 70 years [Text] // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. – 2008. – Vol. 7. – P. 986 – 989.
279. Mentzer SJ. [et al.] Sleeve lobectomy, segmentectomy, and thoracoscopy in the management of carcinoma of the lung [Text] // *Chest*. – 1993. – Vol. 103, N4. – P. 415 – 417.
280. Meyer AJ, Krueger T. [et al.] Closure of large intrathoracic airway defects using extrathoracic muscle flaps [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2004. – Vol. 77, N2. – P. 397 – 405.
281. Mezzetti M, Panigalli T. [et al.] Personal experience in lung cancer sleeve lobectomy and sleeve pneumonectomy [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2002. – Vol. 73. – P. 1736 – 1739.
282. Mineo TC, Ambrogi V. Early closure of the postpneumonectomy bronchopleural fistula by pedicled diaphragmatic flaps [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 1995. – Vol. 60. – P. 714 – 715.
283. Mineo TC, Ambrogi V, Pompeo E. Comparison between intercostal and diaphragmatic flap in the surgical treatment of early bronchopleural fistular [Text] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 1997. – Vol. 12. – P. 675 – 677.
284. Mirimanoff RO. Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by surgery for stage IIIa and IIIb non-small-cell lung cancer (NSCLC): is it still justified? [Electronic resource] // *PubMed*. 2015;4(4):49. doi:<https://doi.org/10.3978/j.issn.2304-3865.2015.12.05> – Дата обращения: 18.10.2018.
285. Misumi K, Harada H. [et al.] Clinical benefit of neoadjuvant chemoradiotherapy for the avoidance of pneumonectomy; assessment in 12 consecutives centrally located non-small cell lung cancers [Electronic resource] // *Springer Link*. 2017;65(7):392–399. doi:<https://doi.org/10.1007/s11748-017-0776-y> – Дата обращения: 18.10.2018.

286. Mitsuhiro K. [et al.] Extended bronchoplasty and angioplasty with a right upper-middle bilobectomy and S6 segmentectomy for lung cancer: a novel technique for anastomosis // *General Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2009. – Vol 57, N6. – P. 328 – 330.
287. Miyoshi S. [et al.] Telescoping bronchial anastomosis for extended sleeve lobectomy [Text] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2006. – Vol. 132, N4. – P. 978 – 980.
288. Mountain C, Dresler C. Regional lymph node classification for lung cancer staging [Text] // *Chest*. – 1997. – Vol.111, N6. – P. 1718 – 1723.
289. Müller C, Schinkel C. [et al.] Bronchoplastic resection for non-small-cell-lung-cancer [Text] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1996. Vol. 44. – P. 248 – 251.
290. Nagai K, Tsuchiya R, Mori T. The Lung Cancer Surgical Study Group of the Japan Clinical Oncology Group A randomized trial comparing induction chemotherapy followed by surgery with surgery alone for patients with stage IIIA N2 non-small cell lung cancer (JCOG 9209) [Text] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2003. – Vol. 125. – P. 254 – 260.
291. Nagayasu T. Factors affecting survival after bronchoplasty and bronchoangioplasty for lung cancer: single institutional review of 147 patients [Text] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2006. – Vol. 29, N4. – P. 585 – 590.
292. Nagayasu T, Matsumoto K. [et al.] Factors affecting survival after bronchoplasty and broncho-angioplasty for lung cancer: single institutional review of 147 patients [Electronic resource] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2006;29(4):585–590. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2005.12.044> – Дата обращения: 18.10.2018.
293. Nagayasu T, Yamasaki N. [et al.] The evolution of bronchoplasty and bronchoangioplasty as treatments for lung cancer: evaluation of 30 years of data from a single institution [Electronic resource] // *European Journal of Cardio-Thoracic*

- Surgery*. 2016;49(1):300–306. doi:<https://doi.org/10.1093/ejcts/ezv065> – Дата обращения: 18.10.2018.
294. Nakanishi K. Video-assisted thoracic surgery lobectomy with bronchoplasty for lung cancer: initial experience and techniques [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2007. – Vol. 84. – P. 191 – 195.
 295. Naruke T, Goya T. [et al.] The importance of surgery to non-small cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastasis [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 1988. – Vol.46. – P. 603 – 609.
 296. Naruke T, Suemasu K, Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer [Text] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. –1978. – Vol. 76. – N6. – P. 832 – 839
 297. Nazari S, Nascimbene G. [et al.] Invaginated bronchoplasty: wedge resection and sleeve reconstruction [Text] // *Minerva Chirurgica*. 1996. –Vol. 51, N6. – P. 413 – 419.
 298. Newton JR, Grillo HC, Mathisen DJ. Main bronchial sleeve resection with pulmonary conservation [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 1991. – Vol. 52, N6. – P. 1272 – 1280.
 299. Nikolaou K, Thieme S. [et al.] Diagnosing pulmonary embolism: new computed tomography applications [Text] // *Journal of Thoracic Imaging*. – 2010. – Vol. 25. – P. 151 – 160.
 300. Nordin U, Ohlsen L. Prevention of tracheal stricture in end-to-end anastomosis [Text] // *Archives of Otolaryngology - Head and Neck Surgery*. – 1982. – Vol. 108. – P. 308 – 314.
 301. NSCLC Meta-analysis Collaborative Group. Preoperative chemotherapy for non-small-cell lung cancer: a systematic review and meta-analysis of individual participant data [Text] // *Lancet*. – 2014. – Vol. 383, N9928. – P. 1561 – 1571.
 302. Oberg K, Hellman P. [et al.] Neuroendocrine bronchial and thymic tumors: ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up [Text] // *Annals of Oncology*. – 2010. Vol. 21. – P. 220 – 222.

303. Oddi MA. [et al.] Unrecognized intraoperative torsion of the lung [Text] // *Surgery*. – 1980. – Vol. 89. – P. 390 – 393.
304. Ohata K. [et al.] Right Lower Lobe Sleeve Resection: Bronchial Flap to Correct Caliber Disparity [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2013. – Vol. 95, N3. – P. 1107–1108.
305. Ohata M. [et al.] Experimental study on ultrastructure of tracheobronchial anastomosis [Text] // *Risho Kyobu Geka*. – 1981. – Vol.1. – P. 56 – 70.
306. Okada M. [et al.] Selective mediastinal lymphadenectomy for clinico-surgical stage I non-small cell lung cancer [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 2006. – Vol. 81, N3. – P. 1028 – 1032. 204.
307. Okada M. Sakamoto T. [et al.] Survival related to lymph node involvement in lung cancer after sleeve lobectomy compared with pneumonectomy [Text] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2000. – Vol. 119. – P. 814 – 819.
308. Okada M. Yamagishi H. [et al.] Extended sleeve lobectomy for lung cancer (the avoidance of pneumonectomy) [Text] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1999. – Vol. 118. – P. 710 – 714.
309. Pagès PB, Mordant P. [et al.] Sleeve lobectomy may provide better outcomes than pneumonectomy for non-small cell lung cancer. A decade in a nationwide study [Electronic resource] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2017;153(1):184–195. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2016.09.060> – Дата обращения: 18.10.2018.
310. Pagès PB, Pforr A. [et al.] Is there a place for surgical management in stage IIIA N2 non-small cell lung cancer? [Electronic resource] // *Science Direct*. 2015;32(5):485-492. doi:<https://doi.org/10.1016/j.rmr.2014.07.016> – Дата обращения: 18.10.2018.
311. Paik A, Bilancia R, Waller D. 184 The benefits of pneumonectomy avoidance through broncho-angioplastic techniques for main stem non-small cell lung cancers (NSCLC) [Electronic resource] // *Lung Cancer Journal*. 2016;91(1):S66–S67. doi:[https://doi.org/10.1016/S0169-5002\(16\)30201-X](https://doi.org/10.1016/S0169-5002(16)30201-X) – Дата обращения: 18.10.2018.

312. Palade E, Holdt H, Passlick B. Bronchus anastomosis after sleeve resection for lung cancer: does the suture technique have an impact on postoperative complication rate? [Electronic resource] // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2015;20(6):798–804. doi:<https://doi.org/10.1093/icvts/ivv058> – Дата обращения: 18.10.2018.
313. Pan X, Tantai J [et al.] Comparison of short and long-term results between sleeve resection and pneumonectomy in lung cancer patients over 70 years old: 10 years' experience from a single institution in China [Electronic resource] // *Wiley Online Library*. 2014;5(6):494–499. doi:<https://doi.org/10.1111/1759-7714.12116> – Дата обращения: 18.10.2018.
314. Parissis H, Leotsinidis M. [et al.] Comparative analysis and outcomes of sleeve resection versus pneumonectomy [Text] // *Asian Cardiovascular and Thoracic Annals*. – 2009. – Vol. 17, N2. – P. 175 – 182.
315. Park HJ, Park HS. [et al.] Efficacy of adjuvant chemotherapy for completely resected stage IB non-small cell lung cancer: a retrospective study [Electronic resource] // *The Journal of Thoracic Disease*. 2018;10(4):2279–2287. doi:<https://doi.org/10.21037/jtd.2018.03.184> – Дата обращения: 18.10.2018.
316. Park SY, Lee HS. [et al.] Wedge bronchoplastic lobectomy for non-small cell lung cancer as an alternative to sleeve lobectomy [Electronic resource] // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2012;143(4):825–831. doi:<https://doi.org/10.1016/j.jtcvs.2011.10.057> – Дата обращения: 18.10.2018.
317. Passlick B, Kubuschock B. [et al.] Mediastinal lymphadenectomy in non-small cell lung cancer: effectiveness in patients with or without nodal micrometastases - results of a preliminary study [Text] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2002. – Vol. 21. – P. 520 – 526.
318. Patel RL, Townsend ER, Fountain SW. Elective pneumonectomy: factors associated with morbidity and operative mortality [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 1992. – Vol.54. – P. 84 – 88.

319. Paulson DL, Shaw RR. Preservation of lung tissue by means of bronchoplastic procedure // *Am J Surg.* – 1955. – Vol. 89. – P. 347 – 355.
320. Peleg H, Rao UN, Emrich LJ. An experimental comparison of suture materials for tracheal and bronchial anastomoses [Text] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* – 1986. – Vol. 34, N6. – P. 384 – 388.
321. Petrovsky BV. The use of diaphragm grafts for plastic operations in thoracic surgery [Text] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery.* – 1961. – Vol. 41. – P. 348 – 55. 213.
322. Pignon JP, Tribodet H. [et al.] Lung adjuvant cisplatin evaluation: a pooled analysis by the LACE Collaborative Group [Text] // *Journal of Clinical Oncology.* – 2008. – Vol. 26, N 21. – P. 3552 – 3559.
323. Pishchik VG, Zinchenko EI. [et al.] Initial experience of thoracoscopic lobectomy performance with bronchoplasty [Electronic resource] // *Vestnik Khirurgii imeni I.I. Grekova.* 2015;174(1):59–64. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25962297#> – Дата обращения: 18.10.2018.
324. Pisters KM, Vallières E, Crowley JJ. 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 [Text] // *Journal of Clinical Oncology.* – 2010. – Vol. 28. – P. 1843 – 1849.
325. Pless M, Stupp R. [et al.] Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial [Electronic resource] // *The Lancet.* 2015;386(9998):1049–1056. doi:[https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(15\)60294-X](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(15)60294-X) – Дата обращения: 18.10.2018.
326. Pless M. [et al.] Induction chemoradiation in stage IIIA/N2 non-small-cell lung cancer: a phase 3 randomised trial // *Lancet.* – 2015. – Vol.386, N9998. – P. 1013 – 1108.
327. Porhanov V, Poliakov I. [et al.] Surgical treatment of 'short stump' bronchial fistula [Text] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery.* – 2000. – Vol. 17, N1. – P. 2 – 7.

328. PORT Meta-analysis Trialists Group Post-operative radiotherapy in nonsmall cell lung cancer: systematic review and meta-analysis of individual patient data from nine randomised controlled trials // *Lancet*. – 1998. – Vol. 352. – P. 257 – 263.
329. Puskas JD, Mathisen DJ. [et al.] Treatment strategies for bronchopleural fistula [Text] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 1995. – Vol. 109, N5. – P. 989 – 995.
330. Qiu T, Zhao Y. [et al.] Robotic-assisted double-sleeve lobectomy [Electronic resource] // *Journal of Thoracic Disease*. 2017;9(1) E21–E25. doi:<https://doi.org/10.21037/jtd.2017.01.06> – Дата обращения: 18.10.2018.
331. Rees GM, Paneth M. Lobectomy with sleeve resection in the treatment of bronchial tumours [Text] // *Thorax* – 1970. – Vol. 25. – P. 160 – 164.
332. Renaud S. [et al.] Mediastinal downstaging after induction treatment is not a significant prognostic factor to select patients who would benefit from surgery: the clinical value of the lymph node ratio [Electronic resource] // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2015;20(2):222–227. doi:<https://doi.org/10.1093/icvts/ivu378> – Дата обращения: 18.10.2018.
333. Rendina EA. [et al.] Lung conservation techniques: bronchial sleeve resection and reconstruction of the pulmonary artery [Text] // *Seminars in Surgical Oncology*. – 2000. – Vol. 18. – P. 165 – 172.
334. Rendina EA. [et al.] Sleeve resection after induction therapy [Text] // *Thoracic Surgery Clinics*. – 2004. – Vol. 14. – P. 191 – 197.
335. Ruppert AM. [et al.] Perioperative therapies in surgical non N2 non-small cell lung cancer [Electronic resource] // *Science Direct*. 2017;104(1):79–85. doi:<https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2016.10.017> – Дата обращения: 18.10.2018.
336. Sangha R. [et al.] Adjuvant Therapy in Non-Small Cell Lung Cancer: Current and Future Directions [Text] // *Oncologist*. – 2010. – Vol. 15, N8. – P. 862 – 872.
337. Sato H, Toyooka S. [et al.] Advantage of Induction Chemoradiotherapy for Lung Cancer in Securing Cancer-Free Bronchial Margin [Electronic resource] // *The Annals*

- of *Thoracic Surgery*. 2017;104(3):971–978.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.athoracsur.2017.03.045> – Дата обращения: 18.10.2018.
338. Scagliotti GV. [et al.] Randomized phase III study of surgery alone or surgery plus preoperative cisplatin and gemcitabine in stages IB to IIIA non-small-cell lung cancer [Text] // *Journal of Clinical Oncology*. – 2012. – Vol. 30. – P. 172 – 178.
339. Schirren J. [et al.] Pneumonectomy: an alternative to sleeve resection in lung cancer patients? [Electronic resource] // *Springer Link*. 2013;84(6):474–478.
doi:<https://doi.org/10.1007/s00104-012-2430-7> – Дата обращения: 18.10.2018.
340. Shi W, Zhang W. [et al.] Sleeve lobectomy versus pneumonectomy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis [Text] // *World Journal of Surgical Oncology*. – 2012. Vol.10, N265. – P. 1 – 9.
341. Shinichi T. Junichi S. Bronchoplasty to adjust mismatches in the proximal and distal bronchial stumps during bronchial sleeve resection of the left lower lobe and lingular division [Text] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. – 2013. – Vol. 43, N1. – P. 182 – 183.
342. Smithy JW, Rosen JE. [et al.] Postneoadjuvant adjuvant chemotherapy in resected N1 non-small cell lung cancer with residual nodal disease [Electronic resource] // *Wiley Online Library*. 2017;116(8):1193–1196. doi:<https://doi.org/10.1002/jso.24779> – Дата обращения: 18.10.2018.
343. Spaggiari L. [et al.] Outcome of Patients With pN2 “Potentially Resectable” Nonsmall Cell Lung Cancer Who Underwent Surgery After Induction Chemotherapy [Electronic resource] // *Seminars in Thoracic and Cardiovascular Surgery*. 2016;28(2):593–602
doi:<https://doi.org/10.1053/j.semtcvs.2015.12.001> – Дата обращения: 15.10.2018.
344. Spaks A, Kopeika U. [et al.] Long-term survival after lobectomy and pneumonectomy in patients with stage II non-small cell lung cancer (NSCLC) [Electronic resource] // *Lung Cancer Journal*. 2012;77(1):S39.
doi:<https://doi.org/10.1016/j.lungcan.2012.05.077> – Дата обращения: 15.10.2018.

345. Stallard J, Loberg A. [et al.] Is a sleeve lobectomy significantly better than a pneumonectomy? [Electronic resource] // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery*. 2010;11(5):660–666. doi:<https://doi.org/10.1510/icvts.2010.245506> – Дата обращения: 15.10.2018.
346. Stephens RJ. [et al.] For the Medical Research Council Lung Cancer Working Party The role of postoperative radiotherapy in nonsmall cell lung cancer: a multicentre randomised trial in patients with pathologically staged T1–T2, N1–N2, M0 disease [Text] // *British Journal of Cancer*. – 1996. – Vol. 74. – P. 632 – 639.
347. Suen H, Meyers BF. [et al.] Favorable results after sleeve lobectomy or bronchoplasty for bronchial malignancies [Text] // *The Annals of Thoracic Surgery*. – 1999. – Vol. 67. – P. 1557 – 1562.
348. Sugi K, Kaneda Y, Esato K. Video-assisted thoracoscopic lobectomy achieves a satisfactory long-term prognosis in patients with clinical stage IA lung cancer [Text] // *World Journal of Surgery*. – 2000. – Vol. 24. – P. 27 – 30.
349. Sugi K, Nawata K. [et al.] Systematic lymph node dissection for clinically diagnosed peripheral non-small-cell lung cancer less than 2 cm in diameter [Text] // *World Journal of Surgery*. – 1998. – Vol. 22. – P. 290 – 294.
350. Takeda S, Maeda H. [et al.] Comparison of surgical results after pneumonectomy and sleeve lobectomy for non-small cell lung cancer: trends over time and 20-year institutional experience [Electronic resource] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2006;29(3):276–280. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejcts.2005.12.017> – Дата обращения: 15.10.2018.
351. Utsumi T, Inoue M. [et al.] Outcomes of bronchoplasty procedures for lung cancer [Electronic resource] // *PubMed*. 2008;61(11):945–949. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18939430> – Дата обращения: 15.10.2018.
352. Versteegh M, Smeenk HG. [et al.] Surgery in patients with centrally-situated non-small cell lung carcinoma: lung-parenchymal sparing procedure versus pneumonectomy

- [Electronic resource] // *PubMed*. 2012;156(41):A3604. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23062251> – Дата обращения: 15.10.2018.
353. Vyfhuis MAL, Bhooshan N. [et al.] Oncological outcomes from trimodality therapy receiving definitive doses of neoadjuvant chemoradiation (≥ 60 Gy) and factors influencing consideration for surgery in stage III non-small cell lung cancer [Electronic resource] // *Advances in Radiation Oncology*. 2017;31;2(3):259–269. doi:<https://doi.org/10.1016/j.adro.2017.07.009> – Дата обращения: 12.06.2018.
354. Wallerek S, Sørensen JB. Biomarkers for efficacy of adjuvant chemotherapy following complete resection in NSCLC stages I-IIIa [Electronic resource] // *European Respiratory Review*. 2015;24(136):340–355. doi:<https://doi.org/10.1183/16000617.00005814> – Дата обращения: 12.06.2018.
355. Wang C, Zhang Z. [et al.] Comparative analysis of sleeve resection and pneumonectomy for lung cancer [Electronic resource] // *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2006;9(1):18–21 doi:<https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2006.01.05> – Дата обращения: 12.06.2018.
356. Wang L, Pei Y. [et al.] Left sleeve lobectomy versus left pneumonectomy for the management of patients with non-small cell lung cancer [Electronic resource] // *Wiley Online Library*. 2018;9(3):348–352. doi:<https://doi.org/10.1111/1759-7714.12583> – Дата обращения: 12.06.2018.
357. Wang X, Jiao W. [et al.] Two-incision approach for video-assisted thoracoscopic sleeve lobectomy treating the central lung cancer [Text] // *Indian Journal of Cancer*. – 2015. – Vol. 51, N2. – P. 18 – 20.
358. Watanabe SI, Nakagawa K. [et al.] Neoadjuvant and adjuvant therapy for Stage III non-small cell lung cancer [Electronic resource] // *Japanese Journal of Clinical Oncology*. 2017;47(12):1112–1118. doi:<https://doi.org/10.1093/jjco/hyx147> – Дата обращения: 12.06.2018.
359. Westeel V. [et al.] A randomised trial comparing preoperative to perioperative chemotherapy in early-stage non-small-cell lung cancer (IFCT 0002 trial) [Electronic

- resource] // *European Journal of Cancer*. 2013;49(12):2654–2664. doi:<https://doi.org/10.1016/j.ejca.2013.04.013> – Дата обращения: 12.06.2018.
360. Xu X, Huang J. [et al.] Video-assisted thoracoscopic bronchoplasty/pulmonary arterial angioplasty [Electronic resource] // *Journal of Thoracic Disease*. 2016;8(3) 544–552. doi:<https://doi.org/10.21037/jtd.2016.01.59> – Дата обращения: 12.06.2018.
361. Xu YP, Li B. [et al.] Is There a Survival Benefit in Patients with Stage IIIA (N2) Non-small Cell Lung Cancer Receiving Neoadjuvant Chemotherapy and/or Radiotherapy Prior to Surgical Resection: A Systematic Review and Metaanalysis? [Electronic resource] // *Ovid*. 2015;94(23):e879. doi:<https://doi.org/10.1097/MD.0000000000000879> – Дата обращения: 07.06.2018.
362. Yang H, Ma S. [et al.] The Evaluation of Pneumonectomy and Bronchoplasty Lobectomy in the Treatment of Non-small Cell Lung Cancer: A Report of 64 Cases [Electronic resource] // *Chinese Journal of Lung Cancer*. 2012;15(4):218–222. doi:<https://doi.org/10.3779/j.issn.1009-3419.2012.04.05> – Дата обращения: 07.06.2018.
363. Yang SM, Kuo SW, Lee JM. Robot-assisted thoracoscopic bronchoplasty [Electronic resource] // *Journal of Visualized Surgery*. 2015;1:20 doi:<https://doi.org/10.3978/j.issn.2221-2965.2015.10.02> – Дата обращения: 07.06.2018.
364. Yendamuri S. [et al.] Risk and benefit of neoadjuvant therapy among patients undergoing resection for non-small-cell lung cancer [Electronic resource] // *European Journal of Cardio-Thoracic Surgery*. 2018;53(3):656–663. doi:<https://doi.org/10.1093/ejcts/ezx406> – Дата обращения: 07.06.2018.
365. Yoshiya K, Motono N. [et al.] Bronchoplastic procedures for lung cancer [Electronic resource] // *PubMed*. 2008;61(11):927–931. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18939427> – Дата обращения: 07.06.2018.
366. Zhao LL. [et al.] Prognostic analysis of the bronchoplastic and bronchoarterioplasic lobectomy of non-small cell lung cancers-10-year experiences of 161 patients

[Electronic resource] // *Journal of Thoracic Disease*. 2015;7(12):2288–2299.
doi:<https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.12.59> – Дата обращения:
07.06.2018.

367. Zhou S, Pei G [et al.] Sleeve lobectomy by video-assisted thoracic surgery versus thoracotomy for non-small cell lung cancer [Text] // *The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery*. – 2015. – Vol. 10, N1. – 116.

ПРИЛОЖЕНИЕ

В приложении представлены таблицы дожития, построенные для расчета актуаральной выживаемости, согласно методикам Меркова А.М. и Волкова С.М.

Сведения об отдаленных результатах обозначены символами из работы S.Cutler-F.Ederer с одним дополнением – в колонке Sv указано число переживших анализируемый интервал (Sv – «Survivors»). Показатель 5-летней выживаемости в данной выборке может быть рассчитан до наступления контрольного 5-летнего срока актуаральными методами «по таблицам дожития» (то есть – с учетом вероятности дожития). Актуаральные вычисления различаются методами учета информации в группе больных с вероятностным прогнозом дожития (censored survival information) – то есть, выбывших из наблюдения, пропавших без вести (u – «untraced»), а также наблюдаемых, но еще не доживших до окончания анализируемого интервала (w – «withdrawn alive from interval»).

Примечание: Предложен специальный формат записи числа наблюдений для актуаральных расчетов: 1/5/10; где: «1» – число переживших 5-летний срок (Sv); «5» – число выбывших (u + w); «10» – общее число наблюдений в анализируемой группе.

Таблица 1

I стадия БПРЛ

<i>Интервал годы</i>	<i>Число наблюдений в начале года</i>	<i>умерли</i>	<i>Выбыли (пропали без вести)</i>	<i>Выбыли (не дожили до конца года)</i>	<i>Число наблюдений в конце года</i>
<i>i-(i+1)</i>	<i>L</i>	<i>d</i>	<i>u</i>	<i>w</i>	<i>Sv</i>
0-1	49	4	0	7	38
1-2	38	4	0	1	33
2-3	33	3	0	1	29
3-4	29	2	0	4	23
4-5	23	1	0	2	20
5-6	20	7	0	13	0

Таблица 2

I стадия ПЭ

<i>Интервал годы</i>	<i>Число наблюдений в начале года</i>	<i>умерли</i>	<i>Выбыли (пропали без вести)</i>	<i>Выбыли (не дожили до конца года)</i>	<i>Число наблюдений в конце года</i>
<i>i-(i+1)</i>	<i>L</i>	<i>d</i>	<i>u</i>	<i>w</i>	<i>Sv</i>
0-1	40	6	0	1	33
1-2	33	11	0	0	22
2-3	22	3	0	0	19
3-4	19	3	0	1	15
4-5	15	1	0	0	14
5-6	14	10	0	4	0

Таблица 3

II стадия БПРЛ

<i>Интервал годы</i>	<i>Число наблюдений в начале года</i>	<i>умерли</i>	<i>Выбыли (пропали без вести)</i>	<i>Выбыли (не дожили до конца года)</i>	<i>Число наблюдений в конце года</i>
<i>i-(i+1)</i>	<i>L</i>	<i>d</i>	<i>u</i>	<i>w</i>	<i>Sv</i>
0-1	29	7	0	6	16
1-2	16	2	0	0	14
2-3	14	2	0	2	10
3-4	10	0	0	0	10
4-5	10	0	0	1	9
5-6	9	3	0	6	0

Таблица 4

II стадия ПЭ

<i>Интервал годы</i>	<i>Число наблюдений в начале года</i>	<i>умерли</i>	<i>Выбыли (пропали без вести)</i>	<i>Выбыли (не дожили до конца года)</i>	<i>Число наблюдений в конце года</i>
<i>i-(i+1)</i>	<i>L</i>	<i>d</i>	<i>u</i>	<i>w</i>	<i>Sv</i>
0-1	71	21	0	5	45
1-2	45	11	0	0	34

Продолжение таблицы 4

2-3	34	4	0	1	29
3-4	29	1	0	2	26
4-5	26	4	0	2	20
5-6	20	8	0	12	0

Таблица 5

III стадия БПРЛ

<i>Интервал годы</i>	<i>Число наблюдений в начале года</i>	<i>умерли</i>	<i>Выбыли (пропали без вести)</i>	<i>Выбыли (не дожили до конца года)</i>	<i>Число наблюдений в конце года</i>
<i>i-(i+1)</i>	<i>L</i>	<i>d</i>	<i>u</i>	<i>w</i>	<i>Sv</i>
0-1	32	7	0	4	21
1-2	21	4	0	3	14
2-3	14	0	0	3	11
3-4	11	0	0	1	10
4-5	10	2	0	5	3
5-6	3	0	0	3	0

Таблица 6

III стадия ПЭ

<i>Интервал годы</i>	<i>Число наблюдений в начале года</i>	<i>умерли</i>	<i>Выбыли (пропали без вести)</i>	<i>Выбыли (не дожили до конца года)</i>	<i>Число наблюдений в конце года</i>
<i>i-(i+1)</i>	<i>L</i>	<i>d</i>	<i>u</i>	<i>w</i>	<i>Sv</i>
0-1	93	31	0	11	51
1-2	51	21	0	2	28
2-3	28	4	0	1	23
3-4	23	2	0	1	20
4-5	20	2	0	0	18
5-6	18	4	0	14	0