

ОНКОХИРУРГИЯ ONCOSURGERY

Том 4 3'2012

ISSN 2077-4230

В ЭТОМ НОМЕРЕ:

РАСШИРЕННЫЕ
И КОМБИНИРОВАННЫЕ
ОПЕРАТИВНЫЕ ВМЕШАТЕЛЬСТВА
В ОНКОЛОГИИ

КСЕНОНОВАЯ АНЕСТЕЗИЯ
ПРИ РАДИКАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЯХ
ПО ПОВОДУ РАКА ГОРТАНИ
И ГОРТАНОГЛОТКИ

СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ
КОНФОРМНАЯ ЛУЧЕВАЯ
ТЕРАПИЯ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО
И СОПУТСТВУЮЩЕЙ
КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИИ

МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ
ТОМОГРАФИЯ ДЛЯ
ОЦЕНКИ ЭФФЕКТИВНОСТИ
ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ
ХИМИОТЕРАПИИ

КОРРЕКЦИЯ СОПУТСТВУЮЩЕЙ
ПАТОЛОГИИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ
БОЛЬНЫХ ПРИ
ХИРУРГИЧЕСКОМ ЛЕЧЕНИИ
МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО
РАКА

УНИКАЛЬНЫЕ И РЕДКИЕ
ОПЕРАЦИИ В ОНКОЛОГИИ



Издательство
«Онкохирургия Инфо»

Уважаемые коллеги,

Предлагаем Вашему вниманию очередной, третий номер журнала «ОНКОХИРУРГИЯ» текущего 2012 года.

Этот номер журнала является тематическим и приурочен к крупному научному мероприятию – Всероссийской научно-практической конференции:

«Совершенствование методов специализированной онкологической помощи больным с конкурирующими сопутствующими заболеваниями»

(г. Новосибирск, 20-21 сентября 2012 года)

Стремясь к доведению до практического здравоохранения современных достижений в онкологии, на этот раз мы решили предоставить площадку для дискуссии по актуальным вопросам, заявленным в программе конференции и охватывающим разработку новых циторедуктивных и малоинвазивных хирургических вмешательств у неоперабельных онкологических больных, методов лабораторной, инструментальной, функциональной диагностики для оценки резектабельности и операбельности в онкохирургии..

На страницах журнала известные и признанные российские специалисты представляют свой опыт обширных хирургических вмешательств у онкологических больных с тяжелыми сопутствующими заболеваниями; обсуждают возможности современных подходов к комбинированному лечению опухолей различных локализаций.

Особое внимание уделено применению таких методов, как крио- и лазерная деструкция опухолей в качестве альтернативы онкохирургическому вмешательству и возможностям радиотерапии в лечении онкологических больных с тяжелой сопутствующей патологией, а также приводятся данные о новых хирургических технологиях, позволяющих повысить эффективность операций.

Надеемся, что не только онкологи, но и врачи смежных специальностей найдут на страницах этого номера много полезного для своей практической деятельности.

С уважением,
редакция журнала

Издательство ООО «ОНКОХИРУРГИЯ ИНФО»

115280, Москва, Восточная ул., д. 10, оф. 16
Тел.: (495) 663-15-66 8-915-356-03-07 Факс: (495) 221-11-73
E-mail: oncosurgery@mail.ru
www.oncology.oncosurgery.ru

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР
Зам. главного редактора

Главный научный редактор
Научные редакторы

Литературный редактор

Генеральный директор
Зав. редакцией
Переводчик
Компьютерный набор
Компьютерная верстка

Чиссов В.И. Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор
Решетов И.В. Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор
Кубышкин В.А. Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор
Трахтенберг А.Х.
Домрачев С.А.
Решетов Д.Н.
Magek K. Dobke, США
Полесский В.А.

Боев А.С.
Кулиш С.Л.
Урлова А.Н.
Болсунова Д.Б.
Любимый А.В.

Формат 210x280 мм – Бумага мелованная. Печать офсетная Усл.печ.л. 7. Тираж 1000. Заказ № 3693
© Перепечатка полностью или частями возможна только с письменного разрешения редакции



Издательство
«Онкохирургия Инфо»

<http://www.oncology.oncosurgery.ru>

ОСНОВАН В 2008

Журнал входит в Перечень российских рецензируемых научных журналов, в которых должны быть опубликованы основные научные результаты диссертаций на соискание ученых степеней доктора и кандидата наук

УЧРЕДИТЕЛИ:

- Ассоциация онкологов России
- ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздравсоцразвития России
- Фонд паллиативной помощи и реабилитации больных
- Российская ассоциация терапевтических радиационных онкологов

ГЛАВНЫЙ РЕДАКТОР:

В.И. Чиссов Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор

ЗАМ. ГЛАВНОГО РЕДАКТОРА:

И.В. Решетов Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор
В.А. Кубышкин Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор

РЕДКОЛЛЕГИЯ:

М.Д. Алиев Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор
Ю.Ю. Андреева доктор медицинских наук,
Б.А. Бердов доктор медицинских наук, профессор
А.В. Бутенко доктор медицинских наук, профессор
Л.З. Вельшер доктор медицинских наук, профессор
Н.Н. Волченко доктор медицинских наук, профессор
Д.А. Гранов доктор медицинских наук, профессор
В.Ф. Касаткин Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор
Е.П. Куликов доктор медицинских наук, профессор
О.В. Пикин (секретарь) доктор медицинских наук
В.А. Порханов доктор медицинских наук, профессор
Д.Н. Решетов доктор медицинских наук
А.Ф. Романчишен доктор медицинских наук, профессор
Ю.С. Сидоренко Академик РАМН, РАН, доктор медицинских наук, профессор
В.Ю. Скоропад доктор медицинских наук
И.С. Стилиди Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор
В.П. Харченко Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор
В.А. Черкаев доктор медицинских наук, профессор
Е.Ц. Чойнзонов Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор
А.А. Шелеско (секретарь) кандидат медицинских наук
Ю.А. Шелыгин доктор медицинских наук, профессор
А.В. Чжао доктор медицинских наук, профессор

РЕДСОВЕТ:

А.А. Вишнеvский доктор медицинских наук, профессор
В.В. Дворниченко доктор медицинских наук, профессор
А.Г. Зирин доктор медицинских наук,
А.Н. Коновалов Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор
Н.О. Миланов Академик РАМН, доктор медицинских наук, профессор
В.М. Моисеенко доктор медицинских наук, профессор
Г.А. Новиков доктор медицинских наук, профессор
О.А. Орлов доктор медицинских наук, профессор
Н.А. Осипова доктор медицинских наук, профессор
И.Г. Русаков доктор медицинских наук, профессор
В.Ф. Семиглазов Член-корр. РАМН, доктор медицинских наук, профессор
А.В. Черниченко доктор медицинских наук, профессор
Е.В. Филоненко доктор медицинских наук, профессор

ИНОСТРАННЫЕ ЧЛЕНЫ РЕДКОЛЛЕГИИ:

V. Anikin Великобритания
M. Auersperg Словения
Marek K. Dobke, США
G. dosSantos Португалия
N.O. Higgins Ирландия
I. Kott Израиль
M. Moraes Бразилия
D.L. Morton США
V. Parisi Италия
J. Pfeifer Австрия
R. Pollok США
M. Ramli Индонезия
F. Rochard Франция
J. Shah, США
H. Shukla Индия
K.V. Smitten Финляндия
M.G. Smola Австрия
W. Temple Канада
Г.В. Бондарь Украина
И.В. Залуцкий Белоруссия
Ya. Zhashkevich Польша

ПАРТНЕР ВСЕМИРНОЙ ФЕДЕРАЦИИ ОБЩЕСТВ ХИРУРГИЧЕСКИХ ОНКОЛОГОВ

Том 4 №3 • 2012

ОНКОХИРУРГИЯ ONCOSURGERY

FOUNDED IN 2008

The journal is included into the List of Russian leading peer-reviewed scientific journals in which publication of essential scientific results of dissertations in candidacy for the degree of Ph.D. and M.D. is obligatory

FOUNDERS:

- Oncologists Association of Russia
- P.A. Herzen Moscow cancer Research Institute
- Fund of Rehabilitation Palliative Medicine
- Association of Therapeutical Radiation Oncologists of Russia

EDITOR-IN-CHIEF:

V.I. Chissov Academician of RAMS, doctor of medical sciences, professor

DEPUTY OF THE EDITOR-IN-CHIEF:

I.V. Reshetov Corresponding member of RAMS, doctor of medical sciences, professor
V.A. Kubyshekin Academician of RAMS, doctor of medical sciences, professor

EDITORIAL BOARD:

M.D. Aliev Academician of RAMS, doctor of medical sciences, professor
Y.Y. Andreeva doctor of medical sciences,
B.A. Berdov doctor of medical sciences, professor
A.V. Butenko doctor of medical sciences, professor
L.Z. Velsher doctor of medical sciences, professor
N.N. Volchenko doctor of medical sciences, professor
D.A. Granov doctor of medical sciences, professor
V.F. Kasatkin Corresponding member of RAMS, doctor of medical sciences, professor
E.P. Kulikov doctor of medical sciences, professor
O.V. Pikin doctor of medical sciences
V.A. Porkhanov doctor of medical sciences, professor
D.N. Reshetov doctor of medical sciences
A.F. Romanchishen doctor of medical sciences, professor
Y.S. Sidorenko Academician of RAMS, doctor of medical sciences, professor
V.Y. Skoropad doctor of medical sciences
I.S. Stilidi Corresponding member of RAMS, doctor of medical sciences, professor
V.P. Kharchenko Academician of RAMS, doctor of medical sciences, professor
V.A. Cherekaev doctor of medical sciences, professor
E.C. Choinzonov Academician of RAMS, doctor of medical sciences, professor
A.A. Shelesko candidate of medical sciences
Y.A. Shelygin doctor of medical sciences, professor
A.V. Chzhao doctor of medical sciences, professor

EDITORIAL COUNCIL:

A.A. Vishnevsky doctor of medical sciences, professor
V.V. Dvornichenko doctor of medical sciences
A.G. Zirin doctor of medical sciences
A.N. Konovalov Academician of RAMS, doctor of medical sciences, professor
N.O. Milanov Academician of RAMS, doctor of medical sciences, professor
V.M. Moiseenko doctor of medical sciences, professor
G.A. Novikov doctor of medical sciences, professor
O.A. Orlov doctor of medical sciences, professor
N.A. Osipova doctor of medical sciences, professor
I.G. Rusakov doctor of medical sciences, professor
V.F. Semiglazov Corresponding member of RAMS, doctor of medical sciences, professor
A.V. Chernichenko doctor of medical sciences, professor
E.V. Filonenko doctor of medical sciences, professor

FOREIGN MEMBERS OF THE EDITORIAL BOARD:

V. Anikin United Kingdom
M. Auersperg Slovenia
Marek K. Dobke, USA
G. dosSantos Portugal
N.O. Higgins Ireland
I. Kott Israel
M. Moraes Brazil
D.L. Morton USA
V. Parisi Italy
J. Pfeifer Austria
R. Pollok USA
M. Ramli Indonesia
F. Rochard France
J. Shah, USA
H. Shukla India
K.V. Smitten Finland
M.G. Smola Austria
W. Temple Canada
G.V. Bondar Ukraine
I.V. Zalutsky Belarus
Ya. Zhashkevich Poland

ПАРТНЕР WORLD FEDERATION OF SURGICAL ONCOLOGY SOCIETIES (WFSOS)

Volume 4 №3 • 2012

СОДЕРЖАНИЕ

ОРИГИНАЛЬНЫЕ СТАТЬИ

Значение сосудистых реконструкций в онкологической практике у больных с выраженной сопутствующей патологией <i>Гранов А.М., Гранов Д.А., Полысалов В.Н., Школьник М.И., Таразов П.Г., Майстренко Д.Н., Павловский А.В.</i>	4
Комбинированное лечение больных раком желудка (продолжительная неоадьювантная химиолучевая терапия + гастрэктомия D2): непосредственные результаты 2 фазы клинического исследования <i>Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Евдокимов Л.В., Неборак Ю.Т.</i>	10
Использование ксеноневой анестезии при радикальных операциях по поводу рака гортани и гортаноглотки <i>Авдеев С.В., Чойнзонев Е.Л., Кушнер А.В., Чижевская С.Ю.</i>	17
Стереотаксическая конформная лучевая терапия злокачественных опухолей лёгкого у больных с сердечно-сосудистой патологией <i>Аникеева О.Ю., Половников Е.С., Бедный И.В., Филатов П.В.</i> ...	23
Клинические аспекты биоинженерной реконструкции глотки у онкологических больных <i>Чиссов В.И., Решетов И.В., Васильев А.В., Кравцов С.А., Терских В.В., Батухтина Е.В., Филюшин М.М., Роговая О.С., Андреева Ю.Ю., Ребрикова И.В.</i>	29
Мультидисциплинарный подход – дальнейший прогресс в торакальной онкологии <i>Паршин В.Д., Белов Ю.В., Комаров Р.Н., Бабаев М.А., Мирзоян О.С., Подоляк Д.Г., Никода В.В.</i>	34
Магнитно-резонансная томография в оценке прогноза эффективности предоперационной химиолучевой терапии у больных раком шейки матки <i>Рубцова Н.А., Бойко А.В., Демидова Л.В., Андреева Ю.Ю.</i>	41
Изолированная химиоперфузия легкого по поводу метастазов солидных опухолей <i>Левченко Е.В., Сенчик К.Ю., Барчук А.С., Лемехов В.Г., Тимофеева Е.С., Дунаевский И.В., Гельфонд В.М., Горохов Л.В., Арсеньев А.И., Раджабова З.А., Ергнян С.М., Долгопольский М.Н., Моисеенко В.М.</i>	46
Возможности реконструктивно-пластической хирургии после сверхрадикальных мастэктомий <i>Петровский Д.А.</i>	54
Интраоперационная фотодинамическая терапия при лечении местнораспространенного и диссеминированного рака желудка <i>Филоненко Е.В., Вашакмадзе Л.А., Кириллов Н.В., Хомяков В.М., И.В. Колобаев, Крылова Г.И.</i>	57
Эндоскопическое стентирование при стенозирующем раке пищевода и желудка <i>Соколов В.В., Карпова Е.С., Павлов П.В.</i>	62
Особенности периоперационного ведения пациентов с сопутствующей кардиальной патологией при абдоминальных онкологических операциях <i>Хороненко В.Э., Шеметова М.М., Алексин А.А.</i>	65
ОПЫТ РАБОТЫ	
Симультанные операции на открытом сердце у больных раком легкого <i>Порханов В.А., Барбухатти К.О., Кононенко В.Б., Белаш С.Ю., Коваленко А.Л., Болдырев С.Ю., Скопец А.А., Ситник С.Д., Поляков И.С.</i>	73
Опыт двухэтапных панкреатодуоденальных резекций <i>Кит О.И., Касаткин В.Ф., Снежко А.В., Кожушко М.А.</i>	82
КЛИНИЧЕСКИЕ НАБЛЮДЕНИЯ	
Гигантская нейроэндокринная опухоль торакоабдоминальной локализации <i>Пикин О.В., Сидоров Д.В., Глушко В.А., Амралиев А.М., Вурсол Д.А., Кирсанова О.Н.</i>	85
Множественные метастазы в головном мозге 18 лет спустя после радикальной мастэктомии у мужчины <i>Степанян М.А., Ротин Д.Л., Черехаев В.А., Голанов А.В., Пакина О.В., Израэлян Л.А., Ветлова Е.Р., Лобанова Н.В.</i>	88

CONTENTS

ORIGINAL RESEARCH ARTICLES

The significance of vessel reconstruction in cancer patients with severe co-morbidity <i>Granov A.M., Granov D.A., Polysalov V.N., Schkolnik M.I., Tarazov P.G., Maystrenko D.N., Pavlovsky A.V.</i>	4
Combined modality treatment in patients with gastric cancer (prolonged neoadjuvant chemoradiotherapy + D2 gastrectomy): short-term outcomes in clinical study Phase II <i>Skoropad V.Yu., Berdov B.A., Evdokimov L.V., Neborak Yu.T.</i>	10
Experience in using xenon anesthesia in radical surgery for laryngeal and laryngopharyngeal cancer <i>Avdeev S.V., Choinzonov E.L., Kushner A.V., Chizhevskaya S.Yu.</i>	17
Stereotactic conformal radiotherapy in patients with lung cancer and cardiovascular pathology <i>Anikeeva O.Yu., Polovnikov E.S., Bedny I.V., Filatov P.V.</i>	23
Clinical aspects of bioengineering pharyngeal reconstruction in cancer patients <i>Chissov V.I., Reshetov I.V., Vasiliev A.V., Kravtsov S.A., Terskikh V.V., Batukhtina E.V., Filushin M.M., Rogovaya O.S., Andreeva Yu.Yu., Rebrikova I.V.</i>	29
Multidisciplinary approach – further advance in thoracic oncology <i>Parshin V.D., Belov Yu.V., Komarov R.N., Babaev M.A., Mirzoyan O.S., Podolyak D.G., Nikoda V.V.</i>	34
Magnetic Resonance imaging in the evaluation of efficiency of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with cervical cancer <i>Rubtsova N.A., Boyko A.V., Demidova L.V., Andreeva Yu.Yu.</i>	41
Isolated lung chemoperfusion for metastases of solid tumors <i>Levchenko E.V., Senchik K.Ju., Barchuk A.S., Lemekhov V.G., Timofeeva E.S., Dunayevskiy I.V., Gelfond V.M., Gorokhov L.V., Arseniev A.I., Radjabova Z.A., Ergnyan S.M., Dolgopolskiy M.N., Moiseenko V.M.</i>	46
Opportunities of reconstructive surgery after ultraradical mastectomy <i>Petrovsky D.A.</i>	54
Intraoperative photodynamic therapy for locally advanced and disseminated gastric cancer <i>Filonenko E.V., Vashakmadze L.A., Kirillov N.V., Khomyakov V.M., Kolobaev I.V., Krylova G.I.</i>	57
Endoscopic stenting for obstructing esophageal and gastric cancer <i>Sokolov V.V., Karpova E.S., Pavlov P.V.</i>	62
Specifics of perioperative management for abdominal surgery in cancer patients with cardiac co-morbidity <i>Khoronenko V.E., Shemetova M.M., Aleksin A.A.</i>	65
EXPERIENCE	
Simultaneous open heart surgery in patients with lung cancer <i>Porkhanov V.A., Barbukhatti K.O., Kononenko V.B., Belash S.Yu., Kovalenko A.L., Boldyrev S.Yu., Skopets A.A., Sitnik S.D., Polyakov I.S.</i>	73
Experience of two-stage pancreaticoduodenal resection <i>Kit O.I., Kasatkin V.F., Snezhko A.V., Kozhushko M.A.</i>	82
CASE REPORTS	
The giant neuroendocrine tumor with thoracic and abdominal localization <i>Pikin O.V., Sidorov D.V., Glushko V.A., Amiraliyev A.M., Vursol D.A., Kirsanova O.N.</i>	85
Multiple brain metastases 18 years after radical mastectomy in male <i>Stepanyan M.A., Rotin D.L., Cherekaev V.A., Golanov A.V., Paklina O.V., Israelyan L.A., Vetlova E.R., Lobanova N.V.</i>	88

ЗНАЧЕНИЕ СОСУДИСТЫХ РЕКОНСТРУКЦИЙ В ОНКОЛОГИЧЕСКОЙ ПРАКТИКЕ У БОЛЬНЫХ С ВЫРАЖЕННОЙ СОПУТСТВУЮЩЕЙ ПАТОЛОГИЕЙ

Гранов А.М., Гранов Д.А., Польшалов В.Н.,
Школьник М.И., Таразов П.Г.,
Майстренко Д.Н., Павловский А.В.

Российский научный центр радиологии
и хирургических технологий МЗ РФ, Санкт-Петербург, Россия

Контакт: Гранов Д.А. E-mail: may64@inbox.ru

В статье рассмотрены вопросы сосудистых реконструкций в онкологической практике.

Актуальность проблемы определяется увеличением числа запущенных форм злокачественных опухолей на фоне существующей тяжелой соматической патологии.

Цель работы: повысить радикальность оперативного вмешательства на этапах комбинированного лечения ряда онкологических заболеваний за счет применения реконструкций магистральных сосудов, увеличить процент операбельности, оптимизировать циторедукцию, а также улучшить качество жизни онкологических больных при сопутствующих заболеваниях магистральных артерий конечностей.

Материал и методы. Проведен анализ результатов операций у 377 больных раком органов гепатопанкреатобилиарной зоны (ГПБЗ) и у 622 пациентов с местно-распространенным раком почки, получавших лечение в РНЦ РХТ МЗ РФ с 2006 по 2012 гг.

Результаты. Реконструкции магистральных сосудов потребовались у 54 (14,3%) больных раком ГПБЗ и у 46 (7,4%) раком почки. Реваскуляризацию нижних конечностей проводили у 111 пациентов на фоне стойкой ремиссии. Интраоперационная летальность при реконструкциях магистральных сосудов во время операций при раке органов ГПБЗ составила 0%, годовая выживаемость – 70,4%. Отдаленные результаты соответствовали выживаемости больных тех же стадий заболевания, но без поражения магистральных сосудов ГПБЗ.

Реконструкция нижней полой вены при местно-распространенном раке почки осложнилась у одного (2,1%) больного ТЭЛА (была выполнена открытая тромбэмболектомия из легочной артерии). Летальность – 0%, годовая выживаемость – 84,7%.

Госпитальная летальность при реконструкциях магистральных артерий нижних конечностей у онкологических больных – 0%. Осложнения (2,7%) – нагноения раны. Отдаленные результаты были сопоставимы с больными, не страдающими онкологическими заболеваниями. Следует подчеркнуть, что 32 пациентам с онкопатологией в стадии стойкой ремиссии было выполнено стентирование аневризм брюшного отдела аорты. Осложнений не было. Госпитальная летальность – 0%.

Выводы. Использование сосудистых реконструкций в онкологической практике позволяет: расширить контингент больных, которым можно выполнить радикальное хирургическое лечение; увеличить возможности циторедукции, которая при местно-распространенных

THE SIGNIFICANCE OF VESSEL RECONSTRUCTION IN CANCER PATIENTS WITH SEVERE CO-MORBIDITY

Granov A.M., Granov D.A., Polysalov V.N.,
Schkolnik M.I., Tarazov P.G.,
Maystrenko D.N., Pavlovsky A.V.

Russian Research Center of Radiology
and Surgical Techniques, Saint-Petersburg, Russia

Contact: Granov D.A. E-mail: may64@inbox.ru

The aspects of vessel reconstruction in oncological practice are reviewed in the article.

Introduction. The relevance of the problem is determined by increase number of neglected malignant tumors in patients with severe co-morbidity.

The objective. To improve the radicality of surgery as step of combined modality treatment due to application of great vessel reconstruction and to increase number of operable patients, to optimize the cytoreduction, to improve quality of live in cancer patients with co-morbidity of great vessels of extremities.

Material and methods: we analyzed surgical outcomes in 377 patients with cancer of biliary-pancreaticoduodenal area (BPA) and in 622 patients with locally advanced renal cancer, who received treatment in Russian Research Center of Radiology and Surgical Techniques in the period from 2006 to 2012.

Results. The great vessel reconstruction was required in 54 (14.3%) patients with BPA cancer and in 46 (7.4%) with renal cancer. Lower extremities revascularization was performed in 111 cases in the setting of sustained remission. For great vessel reconstruction in patients with BPA cancer the intraoperative mortality rate was 0%. 1-year survival rate – 38 (70.4%) cases. The long-term outcomes corresponded to survival rates in patients with appropriate stage of disease but without involvement of great vessels of BPA.

The reconstruction of vena cava inferior for locally advanced renal cancer was complicated in 1 (2.1%) case by pulmonary embolism (the open pulmonary thromboembolism was performed). The mortality rate was – 0%. 1-year survival rate – 39 (84.7%) patients.

The hospital mortality for reconstruction of great arteries of low extremities in cancer patients was – 0%. The complications accounted for 3 (2.7%) wound infections. The long-term outcomes were matched with non-cancer patients. It must be emphasized that 32 cancer patients with sustained remission had stenting of abdominal aneurism. There were no complications. The hospital mortality was 0%.

Conclusion. The use of vessel reconstructions in oncological practice allows:

1. To extend the group of patients in which radical surgery is possible.
2. To improve cytoreduction, which increase the benefit from combined modality treatment for locally-advanced cancer.
3. To improve quality of life in cancer patients

Key words: Reconstruction of great vessel, liver cancer, pancreatic cancer, renal cancer, atherosclerosis.

формах рака в значительной мере повышает эффективность комбинированного лечения основного заболевания: улучшить качество жизни онкологических больных.

Ключевые слова: реконструкции магистральных сосудов, рак печени, рак поджелудочной железы, рак почки, атеросклероз.

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность проблемы определяется устойчивой тенденцией к увеличению заболеваемости злокачественными опухолями. Сосудистая хирургия и онкология имеют три основные области взаимодействия:

- реконструкции сосудов при местно-распространенных злокачественных опухолях органов гепатопанкреатобилиарной зоны;
- реконструкции сосудов при местно-распространенных злокачественных опухолях почек;
- реконструкции сосудов при заболеваниях магистральных артерий у онкологических больных.

Заболеваемость злокачественными опухолями гепатопанкреатобилиарной зоны (ГПБЗ) составляет 19,9 на 100 тыс. населения [2]. Резектабельность опухоли ГПБЗ [7] в значительной мере определяется объективными и субъективными возможностями реконструкций магистральных сосудов. Под субъективными возможностями подразумевается готовность коллектива врачей, работающих в лечебном учреждении, к сложным сочетанным вмешательствам на печени, поджелудочной железе и магистральных сосудах, вплоть до аутотрансплантации печени. Объективные возможности определяются тем, что лишь 20% пациентов с первичными опухолями этой локализации являются операбельными на момент первичного выявления ввиду экстраорганный распространения процесса [6]. В последнее десятилетие в среде хирургов, активно оперирующих на органах ГПБЗ, преобладает мнение о том, что сосудистая инвазия не является принципиальным противопоказанием к радикальной операции, однако, подход к принятию решения о подобных вмешательствах должен быть взвешенным [3, 5, 7-10].

Рак почки встречается у 18,2 на 100 тыс. населения [2]. Радикальность лечения этого заболевания определяется возможностями хирургического метода. Местно-распространенная форма заболевания встречается в 25-30%. У 4-15% больных раком почки заболевание осложняется продолженным опухолевым тромбом в нижней полой вене (НПВ) [1, 3, 4]. Возможность симультантной тромбэктомии из НПВ и выполнение ее резекции с последующей пластикой определяют результаты лечения больных раком почки.

Реконструкции магистральных артерий нижних конечностей применяют у онкологических

больных, страдающих облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, находящихся в стадии стойкой ремиссии основного заболевания и имеющих оптимистичный прогноз.

ЦЕЛЬ РАБОТЫ

Реконструкции сосудов при местно-распространенных злокачественных опухолях органов ГПБЗ, а также при раке почки имели целью повысить радикальность оперативного вмешательства на этапах комбинированного лечения онкологических больных, а также оптимизировать циторедукцию. Кроме того, реконструкции сосудов у онкологических больных, страдающих также заболеваниями магистральных артерий конечностей, направлены на повышение качества их жизни.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В ходе нашей работы в Российском научном центре радиологии и хирургических технологий (РНЦРХТ) за 2006-2012 гг. были оперированы 377 больных с онкологическими заболеваниями органов ГПБЗ. Им были выполнены радикальные оперативные вмешательства (Табл. 1).

Вид патологии	Характер и объем операции	Число больных (n= 377)
Рак поджелудочной железы	Гастропанкреатодуоденальная резекция	99
	Дистальная резекция	36
Рак печени и желчных протоков	Обширные резекции	68
	Экономные резекции	77
Метастатические поражения печени	Обширные резекции	13
	Экономные резекции	70

Реконструкции магистральных сосудов во время радикальных оперативных вмешательств на органах ГПБЗ потребовались у 54 (14,3%) пациентов.

Радикальных оперативных вмешательств по поводу местно-распространенного рака почки в нашем центре с 2006 по 2012 гг. было выполнено у 622 больных. У 46 (7,4%) из них потребовались реконструктивные оперативные вмешательства на НПВ.

Реваскуляризацию нижних конечностей у онкологических больных в РНЦРХТ за 2006-2010 гг. проводили в 81 наблюдении (из них 11 – экстренные ангиохирургические вмешательства).

Результатом взаимодействия нескольких специальностей является мультидисциплинарный подход в лечении больных гепатоцеллюлярным раком на фоне первичного билиарного цирроза. В нашем центре было пролечено 6 таких больных.

Методы. Реконструкцию магистральных сосудов ГПБЗ при радикальных оперативных вмешательствах по поводу злокачественных опухолей

поджелудочной железы, печени и желчевыводящих протоков выполняли как на венах, так и на артериях (Табл. 2).

Варианты резекций сосудов	Характер операции		Число больных
	Панкреатодуоденальная резекция	Резекция печени	
Воротной вены	18	15	33
Печеночных артерий	4	4	8
Нижней полой вены	3	10	13
Всего	25	29	54

Как видно из таблицы, наиболее часто применяли резекцию воротной вены, что объясняется анатомическими особенностями ГПБЗ. Артерии реже всего подвергались инвазии опухолями поджелудочной железы или печени. Артериальные реконструкции применяли не только при радикальных оперативных вмешательствах по поводу злокачественных опухолей ГПБЗ. У 6 больных выполнена транспозиция правой печеночной артерии в левую печеночную артерию как этап налаживания эффективной длительной региональной химиотерапии при метастатических поражениях печени через артериальный порт на фоне вариантов анатомии, когда правая печеночная артерия отходит от верхнебрыжеечной артерии, а левая печеночная артерия формируется в бассейне чревного ствола. У 2 пациентов выполнена транспозиция для восстановления кровотока. Варианты реконструкций магистральных венозных сосудов ГПБЗ представлены в таблице 3.

Варианты реконструкций	Характер операции		Всего
	Панкреатодуоденальная резекция	Резекция печени	
Боковая пластика заплатой нижней полой и воротной вен	4	7	11
Протезирование нижней полой вены/воротной вены	1/3	6/1	7/4
Краевая резекция нижней полой и воротной вен	11	3	14
Резекция ВВ с анастомозом конец в конец	7	3	10

Как видно из таблицы, наиболее часто выполняли краевую резекцию НПВ и воротной вены, что объясняется определенной нерешительностью ангиохирургов на начальном этапе работы с сосудами ГПБЗ. В дальнейшем мы стали выполнять более сложные реконструкции, вплоть до протезирования НПВ и воротной вены.

Методы сосудистых реконструкций, выполненных в 2006–2012 гг. в РНЦРХТ при раке почки, представлены в таблице 4.

Виды операций на нижней полой вене	Число больных
Тромбэктомия из нижней полой вены	20
Тромбэктомия + резекция нижней полой вены	12
Пластика нижней полой вены	9
Протезирование нижней полой вены	5
Всего	46

Как видно из таблицы, наиболее часто выполняли простые тромбэктомии из НПВ, что обусловлено этапом накопления опыта. В дальнейшем стали прибегать к более радикальным, с точки зрения онкологии, и более целесообразным, с точки зрения гемодинамики, реконструктивным вмешательствам.

Экстренные сосудистые вмешательства на артериях нижних конечностей выполнены у 12 пациентов (бедренно-подколенный шунт – 4, аортобедренный – 8).

Плановые вмешательства при облитерирующем атеросклерозе сосудов нижних конечностей у онкологических больных в стадии устойчивой ремиссии основного заболевания выполнены у 99 больных (Табл. 5).

Диагноз	Операции	Число больных (n=99)
Облитерирующий атеросклероз сосудов нижних конечностей	Аорто-бедренное бифуркационное шунтирование	28
	Бедренно-подколенное шунтирование	24
	Петлевая эндартерэктомия из аорто-бедренного сегмента	20
Аневризма аорты	Аорто-бедренное бифуркационное протезирование	9
	Эндоваскулярное стентирование	18
Всего		99

Как видно из таблицы, ангиохирургическая помощь онкологическим больным, страдающим облитерирующим атеросклерозом сосудов нижних конечностей, оказывали с использованием всего спектра современных сосудистых реконструктивных операций.

Результаты. Интраоперационная летальность при реконструкциях магистральных сосудов во время радикальных хирургических операций по поводу злокачественных опухолей органов ГПБЗ составила 0%. Одногодичная выживаемость больных – 70,4%. Отдельно анализ отдаленных результатов не проводили ввиду ограниченности периода наблюдения для основной массы оперированных пациентов.

Иллюстрация инвазии опухолью поджелудочной железы печеночных артерий и вен, а также этапы хирургического лечения представлены на рисунке 1.

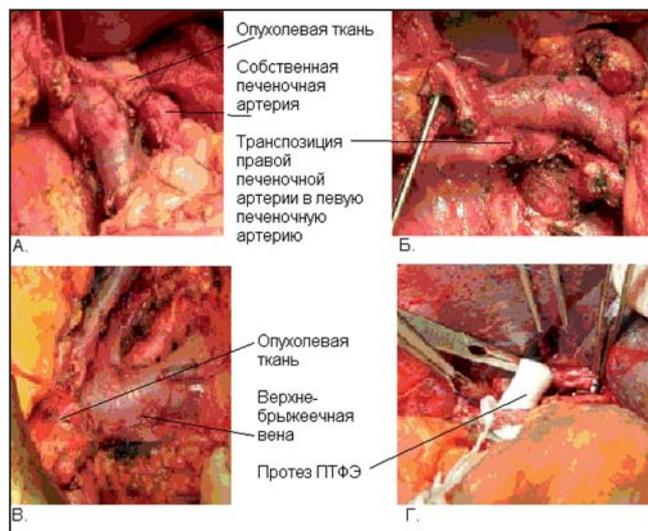


Рис. 1. Поражение опухолью поджелудочной железы магистральных сосудов гепатопанкреатобилиарной зоны: А – инвазия опухолью печеночной артерии; Б – правая печеночная артерия резецирована в пределах здоровых тканей, сформирован анастомоз правой и левой печеночных артерий по типу «конец в конец»; В – инвазия опухолью воротной вены; Г – протезирование воротной вены.

При транспозиции правой печеночной артерии в левую печеночную артерию на этапе организации длительной региональной химиотерапии летальности не было. Артериальные порты функционировали во всем необходимом временном периоде. Иллюстрация этой технологии представлена на рисунке 2.

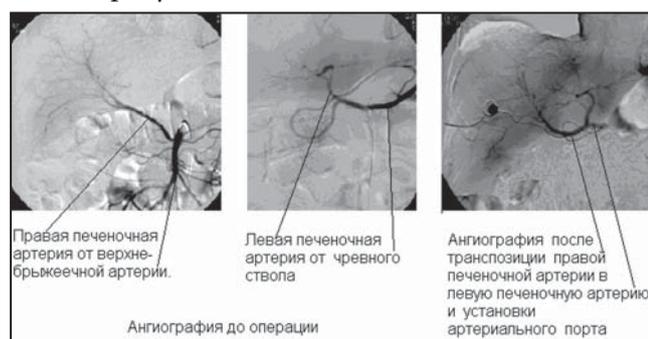


Рис. 2. Б-ой С., 57 лет. Вариант анатомии и реконструкция артерий печени для проведения эффективной длительной регионарной химиотерапии.

Реконструкции НПВ при местно-распространенном раке почки осложнились у одного (2,1%) больного тромбоэмболией легочной артерии (ТЭЛА) (была выполнена открытая тромбэктомия из легочной артерии). Летальность составила 0%, односторонняя выживаемость – 84,7%.

Техника тромбэктомии и реконструкций НПВ во время операций по поводу рака почки представлена на рисунке 3.

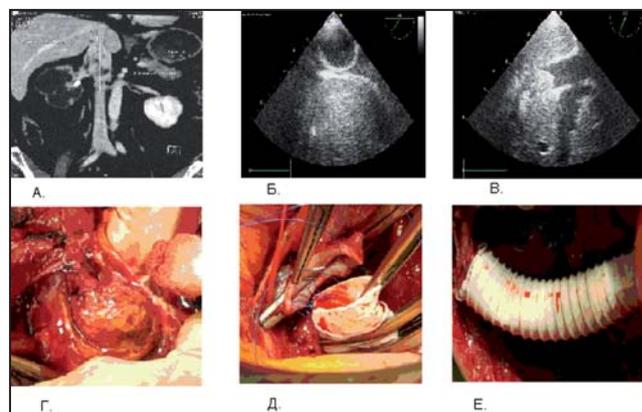


Рис. 3. Реконструкции НПВ при местно-распространенных формах рака почки: А – визуализация тромба НПВ во время КТ ангиографии; Б – зонд тромбэкстрактор введен в правое предсердие (интраоперационное транспищеводное УЗИ); В – процесс тромбэктомии (интраоперационное транспищеводное УЗИ); Г – экстракция тромба из просвета НПВ; Д – формирование анастомоза НПВ и протеза ПТФЭ; Е – вид после протезирования НПВ.

Необходимо подчеркнуть, что все вмешательства на НПВ в нашем центре проведены при обязательном транспищеводном УЗИ контроле, что позволяет свести к минимуму риск ТЭЛА. Применение современных ПТФЭ протезов позволяет избегать тромбозов конструкций в послеоперационном периоде.

При реконструкциях магистральных артерий нижних конечностей у онкологических больных за 2006–2012 гг. отсутствовала госпитальная летальность. Среди осложнений было нагноение раны у 3 (2,7%) пациентов. Отдаленные результаты зависели от течения основного заболевания, но в целом соответствовали результатам реконструктивных операций на артериях у больных облитерирующим

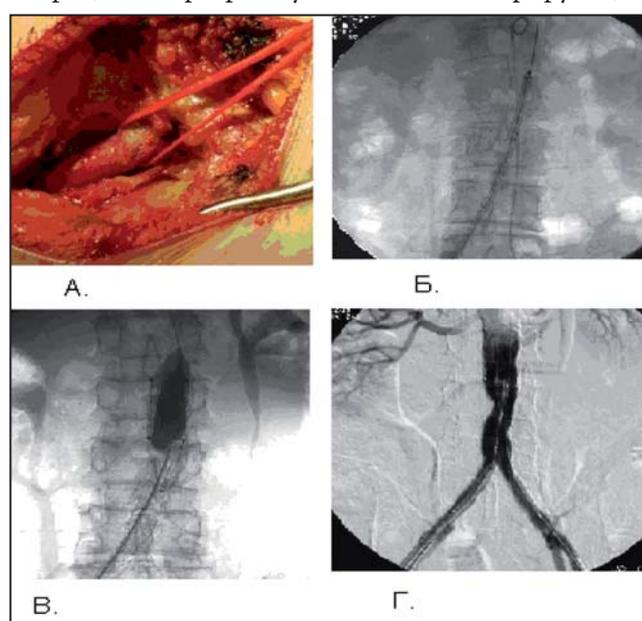


Рис. 4. Этапы установки стент-графта в аорту: А – доступ на бедренные артерии; Б – система доставки эндопротеза в аорту; В – стент-графт раскрыт в аорте; Г – контроль установленной конструкции.

атеросклерозом сосудов нижних конечностей, не страдающих онкологическими заболеваниями.

Отдельно необходимо остановиться на эндоваскулярных стентированиях по поводу аневризм брюшного отдела аорты. Особенно показаны данные вмешательства онкологическим больным в стадии стойкой ремиссии, которые ранее перенесли неоднократные оперативные вмешательства на органах брюшной полости (Рис. 4).

Осложнений у больных в послеоперационном периоде не было. Госпитальная летальность составила 0%.

ОБСУЖДЕНИЕ

В последнее десятилетие наблюдается отчетливая тенденция к изменению концепции хирургии местно-распространенных форм злокачественных опухолей ГПБЗ и почек, осложненных сосудистой инвазией. Это связано с совершенствованием хирургической техники, использованием современных пластических материалов, кровосберегающих технологий [2, 5, 8]. Немаловажную роль играют новые возможности комбинированного противоопухолевого лечения, связанные с совершенствованием методов интервенционной радиологии, лучевой терапии и внедрением современных химиотерапевтических препаратов.

Сегодня сосудистая опухолевая инвазия не является принципиальным противопоказанием к удалению опухоли печени или поджелудочной железы, хотя решение о подобном вмешательстве остается индивидуальным. Что касается рака почки, то учитывая возможности сосудистой хирургии, необходимо подчеркнуть особую значимость рассматриваемой проблемы как пути однозначного расширения потенциала современной онкоурологии. Это полностью соответствует данным литературы [10].

Среди оперированных на ГПБЗ с реконструкцией магистральных сосудов гепатоцеллюлярный рак, по данным некоторых авторов, составлял около 30%, опухоли поджелудочной железы – 20%, холангиокарцинома – 22,7%, метастазы колоректального рака – 27,3% [2, 5]. Это обусловлено особенностями специализации клиник и хирургическими подходами к сосудистой реконструкции в зависимости от той или иной локализации опухоли ГПБЗ. В нашей серии операций, выполненных в 2006–2012 гг., сосудистые реконструкции чаще требовались при резекциях печени (55,4%). Мы реже прибегали к операциям на сосудах при радикальных вмешательствах на поджелудочной железе (44,6%). Таким образом, наши данные полностью согласуются с данными литературы.

При определении показаний к удалению опухоли поджелудочной железы изучали особенности сосудистой анатомии ГПБЗ, а также локализацию и степень сосудистой инвазии. Всем пациентам выполняли спиральную компьютерную томогра-

фию (КТ) с сосудистой реконструкцией и/или ангиографию. Инвазию общей печеночной и верхней брыжеечной артерий (ВБА) расценивали как противопоказание к радикальной операции, поскольку артериальная опухолевая обструкция является значимым негативным фактором прогноза отдаленной выживаемости [5]. Лишь в одном наблюдении артериальной инвазии мы выполнили резекцию и транспозицию правой печеночной артерии (ППА). Это диктовалось вариантом сосудистой анатомии – ППА отходила от ВБА и располагалась внутри опухоли. В другом случае была выполнена пластика чревного ствола по поводу ятрогенного повреждения в ходе операции.

Иной подход к определению тактики хирургического лечения злокачественных опухолей ГПБЗ сложился при венозной инвазии, не являющейся сегодня абсолютно значимым изолированным негативным фактором прогноза [5].

Данные о вовлечении в опухолевый процесс магистральных венозных стволов у больных с опухолью поджелудочной железы, полученные нами на этапе предоперационной диагностики, не всегда подтверждались хирургической ревизией: почти у половины больных при морфологическом исследовании удаленного препарата истинное опухолевое прорастание отсутствовало, а изменения сосудистой стенки были обусловлены близким расположением и компрессией опухолевых масс, а также паратуморальной воспалительной инфильтрацией. При анализе удаленных препаратов опухолей печени и желчных протоков специфическая инвазия НПВ или ВВ подтверждена во всех случаях. Необходимо отметить, что в абсолютном большинстве это были местно-распространенные гигантские гепатоцеллюлярные раки или опухоли, локализовавшиеся в непосредственной близости от ворот печени.

В доступной литературе приводятся сведения о резекциях НПВ при РП как *in situ* (6 больных), *ante situ* (24), так и *ex vivo* (22) [3]. Кроме того, имеются сообщения [7] о 4 наблюдениях резекций НПВ *ex vivo* и 9 – *in vivo*. Авторы [2, 8], выполнявшие резекции печени *ex vivo*, использовали протез Gore-Tex у 14 пациентов, резекцию и шов вены конец в конец – 6 раз, заплату Gore-Tex – 2 раза. Доля реконструкций НПВ при резекциях печени составляла от 8,2% [7] до 21,6% [5]. При вмешательствах на НПВ *in vivo* [7] синтетический протез применялся у 3 больных, аутовена – у 1, резекции без пластических материалов – у 3, заплата – у 1.

По нашим данным, при операциях по поводу местно-распространенных форм злокачественных опухолей ГПБЗ и почки для реконструкции магистральных сосудов использовали как аутоматериалы, так и синтетические протезы. Надо отметить, что не все рассматриваемые ситуации были связаны с необходимостью полной поперечной резекции

сосуда и дальнейшей его реконструкции. Почти все авторы отмечают, что при резекции воротной вены длиной до 4 см синтетические материалы не применяли. Наш опыт полностью согласуется с этими данными. Практически всегда ситуация позволяла нам при резекциях ВВ восстановить её проходимость анастомозом “конец в конец” без натяжения сосуда. Резекция магистральных сосудов при гастропанкреатодуоденальных резекциях составляет, по данным отечественных авторов, 11,2% [5]. Летальность на интраоперационном этапе при подобных вмешательствах колеблется от 4,6% [7] до 9% [2]. В ближайшем послеоперационном периоде от различных причин умирает еще до 9% пациентов. Кроме того, у 27,3% пациентов в ближайшем послеоперационном периоде встречается печеночная недостаточность [2, 6], у 9% – почечная недостаточность, требующая проведение гемодиализа [2]. В нашей серии интраоперационной летальности не было.

Эти сведения подтверждают мнение о том, что резекция и реконструкция сосудов не являются негативными факторами ближайшего прогноза для жизни при радикальных операциях по поводу злокачественных опухолей ГПБЗ.

На основании наших данных мы предполагаем, что сосудистая реконструкция не только не утяжеляет послеоперационное течение основного заболевания, но позволяет более радикально выполнить оперативное вмешательство по поводу злокачественных опухолей ГПБЗ. С другой стороны, восстановление венозных и артериальных стволов реально облегчает течение ближайшего послеоперационного периода, уменьшая выраженность печеночной недостаточности и других осложнений, обусловленных нарушением местной микроциркуляции.

По сообщениям зарубежных гепатохирургов, осложнения в виде тромбозов протезов НПВ встречаются в 4,5%, что удается преодолеть эндоваскулярными методиками [2]. В ходе нашей работы специфических осложнений (аррозивное кровотечение, тромбоз конструкции и т. д.), связанных с сосудистыми реконструкциями в указанных зонах, нами не отмечено, несмотря на то, что в ряде случаев было местное подтекание желчи, эвакуируемое через адекватно установленные дренажи. На наш взгляд, это наблюдение является принципиально важным, так как среди сосудистых хирургов бытует мнение об опасности контакта сосудистых конструкций с агрессивными биологическими средами (желчь, панкреатический сок, кишечное и желудочное содержимое), исключить который в абдоминальной хирургии не представляется возможным.

По данным гистологического исследования, лишь в 61,5% выявлена истинная инвазия опухоли в стенку магистрального сосуда. Необходимо отметить, что даже когда инвазии опухоли в стенку

сосуда не было (почти в половине наблюдений), расширение объема операции можно считать оправданным с точки зрения абластики, радикальности и циторедуктивности.

Таким образом, сосудистая реконструкция позволила увеличить число пациентов, которым можно оказать помощь посредством высокотехнологичных методов лечения. Полученные данные позволяют констатировать, что вид реконструкции не имеет принципиального значения. По нашему мнению, вариант сосудистой реконструкции определяется только анатомо-топографической ситуацией в ране и принципом адекватности получаемой конструкции.

Приведенные данные и полученные нами результаты наглядно демонстрируют, что, несмотря на сложность вмешательства, тяжесть послеоперационного периода, операции по поводу местнораспространенных форм злокачественных опухолей ГПБЗ и почек, сочетанные с вынужденной реконструкцией магистральных сосудов, имеют право на жизнь.

ВЫВОДЫ

Использование сосудистых реконструктивных операций в онкологической практике позволяет расширить контингент больных, которым можно выполнить радикальное оперативное лечение, увеличить возможности циторедукции, которая при местно-распространенных формах рака в значительной мере повышает эффективность комбинированного лечения основного заболевания, а также повысить качество жизни онкологических больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. СПб. 2007; 37-153.
2. Hemming AW, Reed MA, Langham MR et al. Combined resection of the liver and inferior vena cava for hepatic malignancy. *Ann Surg.* 2004; 239: 712-721.
3. Garcea G, Lloydb TD, Aylottb C et al. The emergent role of focal liver ablation techniques in the treatment of primary and secondary liver tumours. *Eur J Cancer.* 2003; 39: 2150-216.
4. Патютко Ю.И., Котельников А.Г., Косырев В.Ю., Сагайдак И.В. Пути улучшения переносимости гастропанкреатодуоденальной резекции. *Хирургия.* 2002; 10: 29-32.
5. Douglas BE. Resectable pancreatic cancer: The role for neoadjuvant preoperative therapy. *HPB.* 2006; 8: 365-368.
6. Oldhafer KJ, Lang H, Schlitt HJ et al. Long-term experience after *ex situ* liver surgery. *Surgery.* 2000; 127(5): 521.
7. Peter J, Lodge A, Ammori Basil J et al. *Ex vivo* and *in situ* resection of inferior vena cava with hepatectomy for colorectal metastases. *Ann Surg.* 2004; 231 (4): 471-479.
8. Raab R, Schlitt HJ, Oldhafer KJ et al. *Ex-vivo* resection techniques in tissue-preserving surgery for liver malignancies. *Arch Surg.* 2000; 385: 179-184.
9. Давыдов М.И., Матвеев В.Б. Хирургическое лечение больных раком почки с опухолевым тромбозом почечной и нижней полой вен. *Онкоурология.* 2005; 2: 8-15.
10. Переверзев А.С. Хирургия опухолей почек и верхних мочевых путей. Харьков. 1997; 21-35.

КОМБИНИРОВАННОЕ ЛЕЧЕНИЕ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЖЕЛУДКА (ПРОЛОНГИРОВАННАЯ НЕОАДЪЮВАНТНАЯ ХИМИОЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ + ГАСТРЭКТОМИЯ D2): НЕПОСРЕДСТВЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ 2 ФАЗЫ КЛИНИЧЕСКОГО ИССЛЕДОВАНИЯ

Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Евдокимов Л.В., Неборак Ю.Т.

ФГБУ «Медицинский радиологический научный центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, Россия

Контакт: Скоропад В.Ю. E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru.

В работе представлены непосредственные результаты 2 фазы клинического исследования нового направления в комбинированном лечении рака желудка – предоперационной пролонгированной химиолучевой терапии (лучевая терапия в СОД 45 Гр методика дневного дробления дозы, химиотерапия – модифицированная схема XELOX) с последующей радикальной операцией (гастрэктомия D2). В исследование было включено 13 больных с морфологически подтвержденным раком желудка и клинической стадией cT2N1-3, cT3-4N0-3; M0. Показано, что предложенная методика предоперационной химиолучевой терапии удовлетворительно переносится больными (преобладали токсические реакции I-II ст.) и в большинстве случаев может быть завершена в полном объеме. Клиническая и морфологическая оценка ответа опухоли показали, что у большинства больных имела место существенная регрессия, как первичной опухоли, так и регионарных метастазов (выраженная регрессия (>50%) имела место в 3 случаях; частичная регрессия (<50%) – в 7 случаях; стабилизация – в 3 случаях). Также показано, что после проведения неоадъювантной химиолучевой терапии происходит уменьшение частоты поражения регионарных лимфатических узлов, что согласуется с данными зарубежных исследователей. Предоперационная терапия не усложняет выполнения последующего оперативного вмешательства, в том числе комбинированного, включая его пластический этап. Послеоперационных осложнений и летальности в рамках данного исследования не было, что авторы связывают с оптимизацией всех компонентов неоадъювантной терапии, отработанной техникой оперативного вмешательства и послеоперационного ведения больных. Таким образом, полученные в настоящем исследовании результаты, как и данные литературы, позволяют считать неоадъювантную пролонгированную химиолучевую терапию в сочетании с гастрэктомией D2 у больных раком желудка обоснованным и перспективным методом лечения. Разработанный метод предоперационного воздействия удовлетворительно переносится больными, позволяет получить выраженный терапевтический эффект со стороны первичной опухоли и регионарных лимфатических узлов и не оказывает негативного влияния на непосредственные

COMBINED MODALITY TREATMENT IN PATIENTS WITH GASTRIC CANCER (PROLONGED NEOADJUVANT CHEMORADIOTHERAPY + D2 GASTRECTOMY): SHORT-TERM OUTCOMES IN CLINICAL STUDY PHASE II

Skoropad VYu, Berdov BA, Evdokimov LV, Neborak YuT

Federal State Institution «Medical Radiological Research Center» of the Russian Ministry of Health and Social Development, Obninsk, Russia

Contact: Skoropad VYu E-mail: skoropad@mrrc.obninsk.ru.

The short-term results of study of new combined modality treatment option for gastric cancer – preoperative prolonged chemoradiotherapy (radiotherapy with total dose of 45 Gy and daily dose fractionation, chemotherapy – modified regimen XELOX) with radical surgery (D2 gastrectomy) Phase II are represented in the article. The study included 13 patients with morphologically verified gastric cancer cT2N1-3, cT3-4N0-3; M0. Preoperative chemoradiotherapy was shown to be well tolerated by patients (toxic reactions of I-II degree prevailed) and was fully completed. Clinical and morphological assessment of response showed that significant regression of both primary tumor and regional metastases was in the majority of patients (prominent regression (>50%) was in 3 cases; partial regression (<50%) – in 7 cases; stabilization – in 3 cases). It was shown that after neoadjuvant chemoradiotherapy the rate of regional lymph node involvement decreased, the findings are consisted with literature data. Preoperative treatment do not complicate performance of surgery including combined operations, particularly reconstructive step. In this study the absence of complications and deaths was considered to be associated with optimization of all components of neoadjuvant therapy, proven surgical technique and postoperative management of patients. Thus, the obtained results and literature data show neoadjuvant prolonged chemoradiotherapy with D2 gastrectomy in patients with gastric cancer to be reasonable and promising treatment. The developed method of preoperative treatment is feasible, causes prominent therapeutic response of primary tumor and regional lymph nodes and does not worsen short-term outcomes for following surgical treatment. The main prognostic factors were morphological tumor regression including negative regional lymph nodes, the stage after chemoradiotherapy and the surgical radicality (R0). Multicenter randomized studies to prove these findings are necessary.

Key words: gastric cancer, chemoradiotherapy, D2 gastrectomy, XELOX, daily dose fractionation, neoadjuvant treatment.

результаты последующего оперативного вмешательства. Основными факторами прогноза являются морфологическая регрессия опухоли, включая отсутствие пораженных метастазами лимфатических узлов, стадия после проведения химиолучевой терапии и радикальность операции (R0). Необходимо проведение многоцентровых, рандомизированных исследований для подтверждения полученных результатов.

Ключевые слова: рак желудка, неоадьювантная химиолучевая терапия, гастрэктомия D2, комбинированное лечение.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на снижение заболеваемости, рак желудка продолжает сохранять ведущие позиции в структуре онкологической патологии населения Российской Федерации и многих зарубежных стран. В РФ в 2010 г. было зарегистрировано 36724 заболевших, большинство больных имели местно-распространенные и распространенные формы: 1-2 стадии – 26,3%, 3 стадия – 27,2%, 4 стадия – 42,3%. Следует подчеркнуть, что при раке желудка доля 1-2 стадий была наименьшей, а 4 стадия – наибольшей среди опухолей основных локализаций [4]. В связи с этим неудивительно, что показатель летальности больных в течение года с момента установления диагноза составил 53,3%. В то же время, в лечении рака желудка преобладал хирургический метод – 72,2%; комбинированное лечение, одним из компонентов которого была операция, было использовано только в 27,4% случаев. То есть большинству больных раком желудка проводится только хирургическое лечение, хотя отдаленные его результаты, за исключением ранних стадий, нельзя признать удовлетворительными. Так, 5-летняя выживаемость при 2 стадии едва превышает 50%, при 3А стадии составляет 37%, при 3В и 4 стадиях – менее 10% [1]. Данные зарубежных авторов, как правило, еще более удручающие [6].

Гастрэктомия/субтотальная резекция с лимфодиссекцией D2 в настоящее время является стандартом оперативного вмешательства и занимает центральное место в радикальном лечении рака желудка, однако, в большинстве случаев ее выполнение не является достаточным для достижения приемлемых отдаленных результатов. В первую очередь это связано с развитием loco-регионарного рецидива и отдаленных метастазов, в том числе вызванных диссеминацией раковых клеток непосредственно во время оперативного вмешательства, включая лимфодиссекцию [11, 14].

В связи с этим необходимость применения комбинированного лечения у больных раком желудка сомнений не вызывает. Скептицизм ряда онкологов в отношении применения дополнительных методов противоопухолевого воздействия связан прежде всего с недостаточностью доказательной базы в отношении эффективности того или иного вида (нео)

адьювантной терапии, а также опасениями увеличения показателей послеоперационных осложнений и летальности. Тем не менее, положительные результаты недавних крупных рандомизированных исследований и метаанализов [8, 9, 13] привели к тому, что в европейских странах и США все большее количество больных получает комбинированное лечение рака желудка в качестве стандартного.

Продолжительная неоадьювантная химиолучевая терапия является относительно новым методом в лечении рака желудка и в последние годы активно изучается за рубежом [5, 7, 10, 16, 17, 12, 19, 18]; в России подобные исследования, согласно текущим публикациям, отсутствуют. Настоящая работа в первую очередь посвящена анализу безопасности неоадьювантной терапии, ее совместимости с последующим оперативным вмешательством по критерию показателей послеоперационных осложнений и летальности.

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

С мая 2009 г. нами начата 2 фаза клинического исследования комбинированного лечения больных местно-распространенным раком желудка в составе: продолжительная неоадьювантная химиолучевая терапия с последующей гастрэктомией D2. Основные цели: (1) изучение профиля безопасности (токсичности) и (2) изучение противоопухолевой активности и результатов комбинированного лечения. Подробно дизайн и методология исследования были описаны нами ранее [3].

В исследование включали больных морфологически подтвержденным раком желудка значительных размеров (субтотальное/тотальное поражение) с клинической стадией cT2N1-3, cT3-4N0-3; M0. В отдельных случаях также включали больных при наличии подозрений на отдаленные метастазы, требовавших динамического контроля. Критериями оценки непосредственных результатов лечения были степень токсичности при проведении химиолучевой терапии, ответ опухоли (регрессия) по данным клинического и морфологического исследований, частота и структура послеоперационных осложнений, летальность. Основными методами диагностики, стадирования и оценки эффекта являлись фиброгастроскопия с биопсией, ультразвуковое исследование брюшной полости, спиральная компьютерная томография брюшной и грудной полостей, лапароскопия с цитологическим исследованием мазков-отпечатков и смывов с брюшины. Комплекс исследований проводили до начала химиолучевой терапии и через 3,5–4 недели после ее завершения.

Лучевая терапия проводилась в СОД 45 Гр по методике дневного дробления дозы: 1 Гр + 1,5 Гр с интервалом 4–5 часов (соответствует 84 ед. ВДФ, биоэффективно 50 Гр классического фракционирования). Применяли трехпольное облучение с углами наклона

к центрации оси справа – 30–600, слева – 100–400 и слева сзади – 900–1600. Облучение осуществлялось высокоэнергетическими фотонами на аппарате «Philips SL 20». Продолжительность курса облучения составляла 18 дней (с учетом выходных – 24 дня).

Химиотерапию проводили следующими препаратами: (1) кселода в дозе 1850 мг/м² per os за два приема с интервалом 12 часов в течение всего курса лучевой терапии; (2) элоксатин в дозе 85 мг/м² вводился внутривенно капельно один раз в три недели (1 и 21 дни).

Объем оперативного вмешательства и выбор доступа осуществляли в зависимости от локализации, размеров и морфологического строения опухоли; объем лимфодиссекции соответствовал D2.

В работе применяли международную классификацию TNM 7 издания (2009 г.) [6].

Данное клиническое исследование в рамках 2 фазы проводится в полном соответствии с международными стандартами: протокол был одобрен локальным этическим комитетом МРНЦ, все больные подписали информированное согласие.

РЕЗУЛЬТАТЫ

С мая 2009 по декабрь 2011 гг. разработанная методика комбинированного лечения была применена у 16 больных местно-распространенным раком желудка, у которых в последующем были выполнены резекционные оперативные вмешательства (Табл. 1).

Было 11 мужчин и 5 женщин, возраст больных варьировал от 40 до 74 лет, медиана составила 65 лет. У большинства больных имело место субтотальное либо тотальное поражение желудка, в 5 случаях было отмечено вовлечение абдоминального сегмента пищевода. По данным клинического обследования опухоль в пределах мышечного/субсерозного слоев была диагностирована у 4 больных, прорастание серозной оболочки либо вовлечение окружающих структур – у 12 больных. Регионарная лимфаденопатия была выявлена у 13 больных. Отдаленные метастазы (у одного больного в легкие, у другого – в парааортальные лимфатические узлы) были заподозрены у 2 больных, однако окончательное заключение требовало динамического контроля

Характеристика больных, опухолевого процесса, методов и результатов лечения.

Таблица 1

№ Пол, возраст	Локализация опухоли, клиническая стадия	Реакции	Регрессия (клиническая оценка)	Операция	Патоморфологическая стадия
1. Ж, 73	КЭР* (3 тип по Siewert) T4aN+M0G2	Стоматит, тошнота 1 ст., лейкоцитопения 2 ст.	> 50% Уменьшение вовлечения пищевода	Гастрэктомия D2 (R0)	T2N0M0G2
2. М, 60	Субтотальное поражение T2-3N+M0G3	Тошнота, рвота 2 ст.	Стабилизация	Гастрэктомия D2 (R0)	T1bN0M0G3
3. М, 60	Тотальное поражение + пищевод T4bN+M0G3	Тошнота 1 ст.	< 50% Уменьшение вовлечения пищевода	Гастрэктомия D2 (R0)	T4aN1M0G3
4. М, 68	Субтотальное поражение T4bN+M0G3	-	> 50%	Гастрэктомия D2, краевая резекция печени, резекция хвоста поджелудочной железы, спленэктомия (R0)	T4bN0M0G3
5. М, 50	Субтотальное поражение T2-3N+M0G2	-	> 50%	Гастрэктомия D2 (R0)	T3N0M0G2
6. М, 72	Субтотальное поражение T3N+M0G2	Тошнота 1 ст.	< 50%	Гастрэктомия D2 (R0)	T3N2M0G2
7. М, 60	Субтотальное поражение + пищевод T3-4aN+M0G3	Тошнота, рвота 2 ст.	< 50%	Гастрэктомия D2 (R0)	T3N0M0G3
8. М, 67	КЭР (3 тип по Siewert) T4N0M1(?)G2	Слабость, болевой синдром 2 ст.	< 50%	Проксимальная субтотальная резекция желудка D2 (R0)	T4bN0M0G2
9. М, 60	Субтотальное поражение + луковица 12-перстной кишки (?) T3-4aN+M0G3	Тошнота, рвота 3 ст.	< 50%	Гастрэктомия D2 (R0)	T2N0M0G3
10. М, 69	Субтотальное поражение T3-4aN+M0G4	Тромбоцитопения 3 ст.	< 50%	Гастрэктомия D2 (R0)	T4aN0M0G4
11. Ж, 40	Субтотальное поражение + пищевод T4a-bN0M0G3	Тошнота 2 ст., рвота 1 ст.	< 50%	Гастрэктомия D2 (R0)	T2N0M0G3
12. М, 74	Субтотальное поражение T4aN+M1(?)G2	Тошнота 1 ст.	Стабилизация	Гастрэктомия D1 (паллиативная)	T4aN1M1G2
13. М, 65	Субтотальное поражение T4aN+M0G3	Тошнота, рвота 2 ст.	Стабилизация	Гастрэктомия D2 (R0)	T2N0M0G3
14. Ж, 60	Субтотальное поражение T4aN+M0G3	Слабость 2 ст.	< 50%	Гастрэктомия D2 (R0)	T3N0M0G3
15. Ж, 62	Субтотальное поражение T4aN+M0G3	Тошнота 2 ст.	< 50%	Гастрэктомия D2 (R0)	T3N0M0G3
16. Ж, 52	Субтотальное поражение T4aN+M0G2	Тошнота, рвота 3 ст., лейкоцитопения 1 ст.	< 50%	Гастрэктомия D2 (R0)	T2N2M0G2

* КЭР – кардиоэзофагеальный рак

и морфологической верификации. Дифференцированная аденокарцинома имела место у 5 больных; низкодифференцированный, недифференцированный и перстневидно-клеточный рак – у 11.

В полном объеме весь курс химиолучевой терапии был реализован 11 больным. Лучевая терапия в запланированной дозе 45 Гр проведена 15 больным и только в одном случае была прервана на дозе 37,5 Гр. Введение элоксатина было выполнено у всех больных. Кселода была отменена у 3 больных в течение последней недели курса.

В целом преобладала желудочно-кишечная токсичность 1–2 ст. В то же время у 6 больных в процессе проведения неоадьювантной химиолучевой терапии наблюдали различные положительные эффекты – купирование дисфагии, улучшение аппетита, прибавку в весе. Срок между завершением неоадьювантной терапии и выполнением оперативного вмешательства у 15 больных составил запланированные 28–35 дней, и лишь у одного она была продлена до 60 дней в связи с развитием тромбоцитопении 3 ст.

Комплексная клиническая оценка регрессии опухоли после завершения неоадьювантной химиолучевой терапии и перерыва в лечении оказалась следующей: выраженная регрессия (>50%) имела место у 3 больных; частичная регрессия (<50%) – у 10 больных; стабилизация – в 3. У двух больных имело место уменьшение вовлечения пищевода. Следует отметить, что при оценке регрессии мы учитывали как динамику со стороны первичной опухоли, так и регионарных лимфатических узлов [3].

Обращает на себя внимание выявленное при морфологическом исследовании удаленного препарата небольшое количество больных с метастатическим поражением регионарных лимфатических узлов (pN + у 4 из 16, 25%) при достаточно распространенной категории «Т» (pT3–4 у 10 из 16, 62,5%). Для сравнения мы проанализировали аналогичные данные 34 больных с аналогичной распространенностью первичной опухоли (pT1b–4) у которых оперативное лечение с лимфодиссекцией D2 той же бригадой хирургов было проведено в предыдущие годы. Оказалось, что в последнем случае число удаленных лимфатических узлов (7–43, медиана – 17,5), число лимфатических узлов с метастазами (1–24, медиана – 3) и частота лимфогенного метастазирования (25 из 34, 73,5%) были с высокой степенью статистической значимости больше ($p < 0,005–0,001$). Важно отметить, что частота лимфогенного метастазирования при хирургическом лечении (pN+ = 73,5%) практически полностью совпала с ее клинической оценкой в текущем исследовании (cN+ = 77%). Таким образом, можно говорить об истинном уменьшении частоты поражения регионарных лимфатических узлов после проведения неоадьювантной химиолучевой терапии.

Оперативное вмешательство у 15 больных было выполнено в объеме гастрэктомии с резекцией абдоминального сегмента пищевода и у одного больного – в объеме проксимальной субтотальной резекции желудка. Все операции были выполнены через трансабдоминальный доступ с сагиттальной диафрагмотомией. Пищеводно-кишечный анастомоз формировали по методу Ру вручную, в трех случаях в связи с высоким отсечением пищевода применяли аппаратный шов (Autosuture EEA 25). В одном случае операция была расценена как паллиативная в связи с морфологически подтвержденными метастазами в парааортальные лимфатические узлы и единичным диссеминатом на брюшине, в остальных – как радикальная. Каких-либо особенностей, связанных с предшествовавшей химиолучевой терапией, в процессе выполнения операций не было, за исключением повышенной кровоточивости у больного с тромбоцитопенией. У трех больных при ревизии была отмечена более плотная консистенция левой доли печени (попадавшей в поле лучевой терапии) по сравнению с правой. Продолжительность оперативных вмешательств варьировала от 3 до 4,5 часов. Послеоперационный период во всех наблюдениях протекал без осложнений, больные были выписаны на 9–14 сутки.

Сроки наблюдения пока незначительны: 9 больных наблюдаются в течение 4–24 мес. (медиана – 17 мес.) после лечения, у 1 больного выявлено развитие канцероматоза брюшины; остальные больные живы без признаков рецидива.

ОБСУЖДЕНИЕ

Перед пролонгированным курсом лучевой терапии в сочетании с системной химиотерапией в неоадьювантном режиме ставятся следующие задачи: повреждение первичной опухоли и регионарных метастазов («downstaging»), увеличение частоты выполнения радикальных (R0) операций, максимально раннее воздействие на циркулирующие в крови опухолевые клетки. Таким образом, разработанный нами метод лечения направлен на все потенциальные пути прогрессирования рака желудка: локорегионарное воздействие, профилактика гематогенных метастазов, а также предотвращение интраоперационной диссеминации жизнеспособных раковых клеток, являющейся важным фактором развития канцероматоза брюшины [11, 14].

Практически все зарубежные авторы проводят неоадьювантную лучевую терапию методом традиционного фракционирования (1,8–2 Гр за фракцию) [5, 16, 17, 19], который, на наш взгляд, в данном случае не является оптимальным. Для того, чтобы сократить длительность проведения курса, увеличить очаговую дозу, а также уменьшить повреждение нормальных тканей в зоне лучевого воздействия, нами была применена методика с

дневным дроблением дневной очаговой дозы, ранее хорошо зарекомендовавшая себя при проведении интенсивных курсов предоперационного облучения.

Основными химиопрепаратами, применяемыми большинством исследователей конкурентно с лучевой терапией, были 5-фторурацил (длительное либо болюсное введение) ± лейковорин ± цисплатин [10, 16, 19]. В разработанной методике лечения применяли более удобные для приема и менее токсичные кселоду и элоксатин; 5-фторурацил временно использовали только в случае выраженной дисфагии.

В целом, переносимость химиолучевой терапии была удовлетворительной, преобладала желудочно-кишечная токсичность 1-2 ст. Токсические реакции 3 ст. были зафиксированы только у 3 больных. По данным зарубежных авторов, при приведении химиолучевой терапии гематологическая и желудочно-кишечная токсичность 3-4 ст. наблюдалась у 12-52% больных, описаны и летальные исходы, связанные с лечением [17, 19].

Основными критериями клинической оценки регрессии в нашем исследовании были следующие: уменьшение протяженности опухоли и размеров изъязвления, уменьшение толщины стенки желудка и выравнивание его наружных контуров, уменьшение или исчезновение экзофитного, а также экзогастрального компонентов (появление границы между опухолью желудка и окружающими органами), уменьшение количества или исчезновение увеличенных лимфатических узлов [3]. Следует отметить, что стандартизованных параметров клинической оценки регрессии после неоадьювантной терапии при раке желудка в настоящее время нет. В основном авторы применяют компьютерную томографию, имеются единичные сообщения о попытках использования ПЭТ [15].

Существует несколько классификаций морфологической регрессии опухоли после неоадьювантной химиолучевой терапии, основанных, как правило, на процентном соотношении оставшихся жизнеспособными опухолевых клеток [18], все они разработаны для рака пищевода. Частота полной морфологической регрессии по данным ряда авторов составляет 11-16% [12, 17]. В нашем исследовании полной морфологической регрессии выявлено не было, однако, у ряда больных в препарате определялись лишь единичные жизнеспособные опухолевые комплексы.

Клиническое наблюдение

У больного Л., 60 лет, был выявлен перстневидно-клеточный рак желудка с поражением верхней и средней третей органа. По данным комплексного обследования была установлена клиническая стадия T2-3N+M0G3. После проведения неоадьювантной химиолучевой терапии клинически отмечена стаби-

лизация опухоли. Больному выполнена радикальная операция – гастрэктомия D2. При ревизии была выявлена опухоль проксимального отдела и тела желудка без прорастания серозы. При морфологическом исследовании удаленного препарата отмечался некроз слизистого слоя, склероз подслизистого и мышечного слоев (Рис. 1а, 1б), определялись множественные погибшие раковые комплексы (Рис. 1в) и единичные жизнеспособные клетки перстневидно-клеточного рака на уровне слизистого и подслизистого слоев (Рис. 1г); лимфатические узлы были интактны. Таким образом, имел место терапевтический патоморфоз 3 степени. Больной наблюдается в течение 2 лет без признаков рецидива.

Таким образом, уже первые результаты настоящего исследования подтвердили выявленную нами ранее высокую эффективность комбинированного (с предоперационной лучевой терапией) лечения перстневидно-клеточного рака желудка [2], что позволяет рассматривать данную морфологическую форму опухоли как одно из преимущественных показаний к проведению неоадьювантной (химио)лучевой терапии. Наши коллеги Chirieac L.R. и соавт. [7] также показали достоверно большую степень регрессии и лучшие отдаленные результаты при химиолучевой терапии у больных перстневидно-клеточным и слизистым раком желудка.

По данным зарубежных авторов, частота и спектр послеоперационных осложнений при неоадьювантной терапии существенно не отличаются от аналогичных показателей при хирургическом лечении рака желудка: недостаточность швов анастомозов отмечалась у 2-5% больных, послеоперационная летальность составила около 5% [10, 16, 17, 19]. В нашем исследовании послеоперационных осложнений и летальности не было, что мы связываем как с оптимизацией всех компонентов неоадьювантной терапии, так и с отработанной техникой оперативного вмешательства и послеоперационного ведения больных. Полученные результаты принципиально важны, поскольку доказывают безопасность выполнения гастрэктомии, в том числе комбинированной, с последующим пластическим этапом после пролонгированного химиолучевого воздействия.

Полученные нами данные о существенном уменьшении после пролонгированной химиолучевой терапии количества удаленных, и, что особенно важно, метастатических лимфатических узлов, нашли подтверждение в исследованиях зарубежных авторов. Lowy A.M. и соавт. [12] показали статистически значимое уменьшение количества лимфатических узлов в препарате после химиолучевой терапии (в среднем – 12) по сравнению с аналогичным показателем после хирургического лечения той же бригадой хирургов (23 ($p < 0,003$)). Stahl M. и соавт. [17] в рамках рандомизированного иссле-

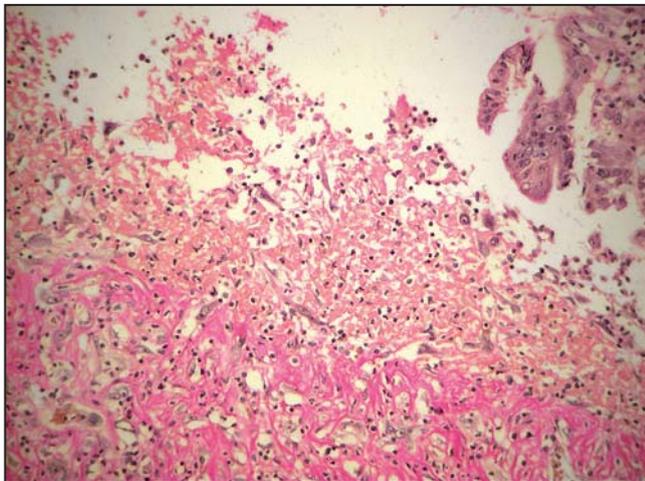


Рис. 1а. Некроз слизистого слоя, склероз подслизистого слоя. Окраска ван Гизон, об. 20х, ок. 10х.

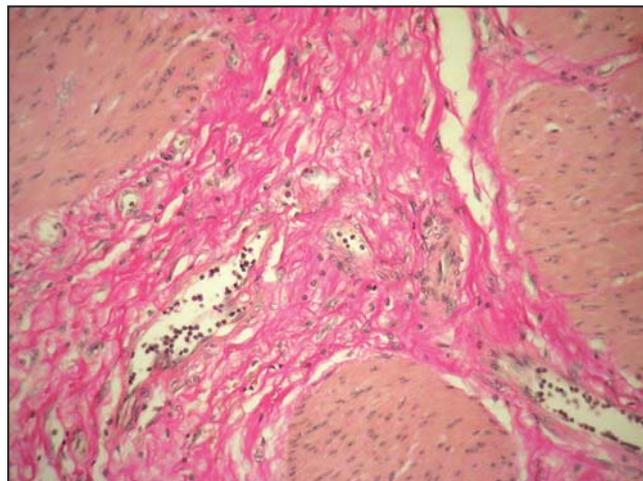


Рис. 1 в. Погибшие раковые комплексы на уровне слизистого слоя. Окраска ШИК-реакция, об. 20х, ок. 10х.

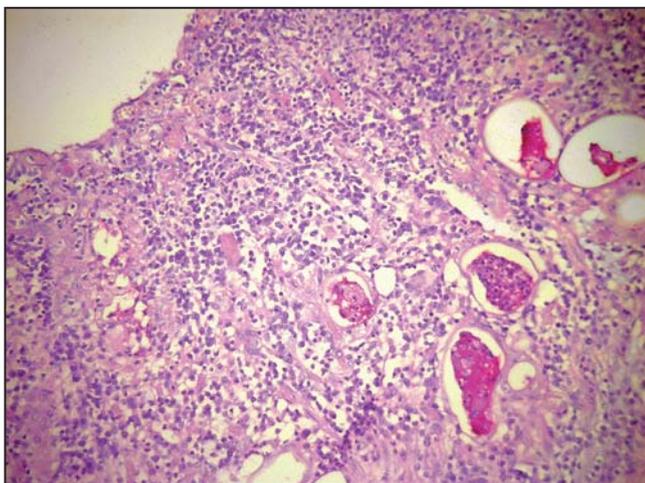


Рис. 1б. Склероз мышечного слоя. Окраска ван Гизон, об. 20х, ок. 10х.

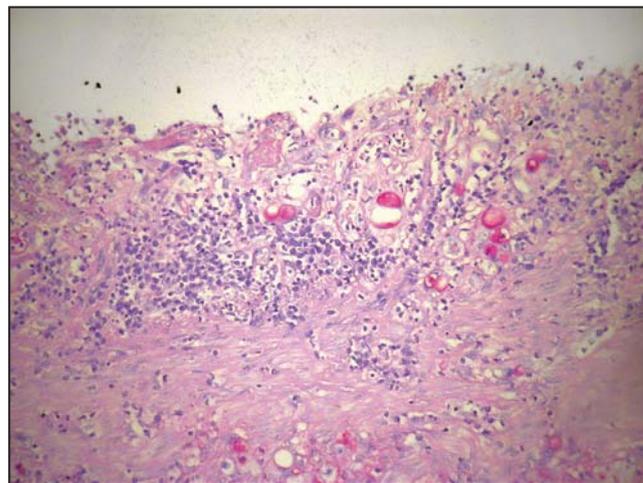


Рис. 1г. Единичные жизнеспособные клетки перстневидно-клеточного рака в слизистом и подслизистом слоях. Окраска ШИК-реакция, об. 20х, ок. 10х.

дования показали, что применение химиолучевой терапии способствовало, во-первых, уменьшению среднего количества лимфатических узлов в препарате (16 и 22) и, во-вторых, достоверному уменьшению количества метастатически пораженных лимфатических узлов (36 и 64%, $p=0,01$).

Возможность достижения выраженной или даже полной морфологической регрессии первичной опухоли и метастатически пораженных лимфатических узлов являются важными наблюдениями и подтверждают целесообразность проведения неоадьювантной терапии. По данным различных авторов именно эти факторы, как и непосредственно связанная с ними частота радикальных (R0) операций определяют отдаленные результаты лечения [5, 10, 12, 16, 17]. Многофакторный анализ показал, что именно стадия опухоли после проведения химиолучевой терапии является важнейшим независимым фактором прогноза [7, 18], причем по данным Stahl и соавт. [17] выживаемость больных с полной морфологической регрессией опухоли и

отсутствием пораженных регионарных лимфатических узлов составила 100%.

Следует, однако, подчеркнуть, что все проводимые до настоящего времени исследования были не очень большими по количеству включенных больных и выполнены в рамках 1-2 фаз. Полученные результаты, безусловно, должны быть подтверждены в рамках более крупных многоцентровых рандомизированных исследований.

ВЫВОДЫ

Полученные в настоящем исследовании результаты, как и данные литературы, позволяют считать неоадьювантную продолжительную химиолучевую терапию в сочетании с гастрэктомией D2 у больных раком желудка обоснованным и перспективным методом лечения. Разработанный метод предоперационного воздействия удовлетворительно переносится больными, позволяет получить выраженный терапевтический эффект со стороны первичной опухоли и регионарных

лимфатических узлов и не оказывает негативного влияния на непосредственные результаты последующего оперативного вмешательства. Основными факторами прогноза являются морфологическая регрессия опухоли, включая отсутствие пораженных метастазами лимфатических узлов, стадия после проведения химиолучевой терапии и радикальность операции (R0).

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Онкология. Национальное руководство. Под. ред. В.И. Чисова и М.И. Давыдова, М.: 2008.
Oncology. National leadership. Under. Ed. VI Chissov and MI Davydov, M.: 2008.
2. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Локтионова О.В. и др. Сравнительный анализ отдаленных результатов комбинированного и хирургического лечения перстневидно-клеточного рака желудка. Хирургия. 2008; 1: 13-17.
Skoropad VYu, Berdov BA, Loktionov OV et al. Comparative analysis of long-term results of combined surgical and signet ring cell carcinoma of the stomach. *Khirurgiya*. 2008, 1: 13-17.
3. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Титова Л.Н. и др. Неоадьювантная пролонгированная химиолучевая терапия с последующей гастрэктомией D2 у больных местнораспространенным раком желудка. Российский онкологический журнал. 2010; 4: 10-15.
Skoropad VYu, Berdov, BA, Titova LN et al. Prolonged Neoadjuvant chemoradiotherapy followed by D2 gastrectomy in patients with locally advanced gastric cancer. *Rossiyskiy onkologicheskiy zhurnal*. 2010, 4: 10-15.
4. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. Под. Ред. В.И.Чиссова, В.В.Старинского, Г.В.Петровой. М.: 2011.
State of cancer care to the population of Russia in 2010. Under. Ed. VI Chissova VV Starinsky, GV Petrova. M.: 2011.
5. Ajani JA, Winter K, Okawara GS, et al. Phase II trial of preoperative chemoradiation in patients with localized gastric adenocarcinoma (RTOG 9904): quality of combined modality therapy and pathologic response. *J Clin Oncol*. 2006; 24: 3953-3958.
6. AJCC cancer staging handbook. TNM classification of malignant tumors (7th edn). Springer, 2009.
7. Chirieac LR, Swisher SG, Ajani JA, et al. Posttherapy pathologic stage predicts survival in patients with esophageal carcinoma receiving preoperative chemoradiation. *Cancer*. 2005; 103(7): 1347-1355.
8. Cunningham D, Allum WH, Stenning SP, et al. Perioperative chemotherapy versus surgery alone for resectable gastroesophageal cancer. *N Engl J Med*. 2006; 355(1): 11-20.
9. Fiorica F, Cartei F, Enea M., et al. The impact of radiotherapy on survival in resectable gastric carcinoma: a meta-analysis of literature data. *Cancer Treat Rev*. 2007; 33: 729-740.
10. Gaca JG, Petersen RP, Peterson BL, et al. Pathologic nodal status predicts disease-free survival after neoadjuvant chemoradiation for gastroesophageal junction carcinoma. *Ann Surg Oncol*. 2006; 13: 340-346.
11. Han TS, Kong SH, Lee HJ, et al. Dissemination of free cancer cells from the gastric lumen and from perigastric lymphovascular pedicles during radical gastric cancer surgery. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18(10): 2818-2825.
12. Lowy AM, Feig BW, Janjan N, et al. A pilot study of preoperative chemoradiotherapy for respectable gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2001; 8: 519-524.
13. Macdonald JS, Smalley SR, Benedetti J, et al. Chemoradiotherapy after surgery compared with surgery alone for adenocarcinoma of the stomach or gastroesophageal junction. *N Engl J Med*. 2001; 345: 725-730.
14. Marutsuka T, Shimada S, Shiomori K, et al. Mechanisms of peritoneal metastasis after operation for non-serosa-invasive gastric carcinoma: an ultrarapid detection system for intraperitoneal free cancer cells and a prophylactic strategy for peritoneal metastasis. *Clin Cancer Res*. 2003; 9: 678-685.
15. Ott K, Herrmann K, Schuster T, et al. Molecular imaging of proliferation and glucose utilization: utility for monitoring response and prognosis after neoadjuvant therapy in locally advanced gastric cancer. *Ann Surg Oncol*. 2011; 18(12): 3316-3323.
16. Roth AD, Allal AS, Brundler MA., et al. Neoadjuvant radiochemotherapy for locally advanced gastric cancer: a phase 1-2 study. *Ann Oncol*. 2003; 14: 110-115.
17. Stahl M, Walz MK, Stuschke M, et al. Phase III comparison of preoperative chemotherapy compared with chemoradiotherapy in patients with locally advanced adenocarcinoma of the esophagogastric junction. *J Clin Oncol*. 2009;27(6): 851-856.
18. Verlato G, Zanoni A, Tomezzoli A, et al. Response to induction therapy in oesophageal and cardia carcinoma using Mandard tumour regression grade or size of residual foci. *Br J Surg*. 2010; 97(5): 719-725.
19. Wydmański J, Suwinski R, Poltorak S, et al. The tolerance and efficacy of preoperative chemoradiotherapy followed by gastrectomy in operable gastric cancer, a phase II study. *Radiother Oncol*. 2007; 82: 132-136.

ИСПОЛЬЗОВАНИЕ КСЕНОНОВОЙ АНЕСТЕЗИИ ПРИ РАДИКАЛЬНЫХ ОПЕРАЦИЯХ ПО ПОВОДУ РАКА ГОРТАНИ И ГОРТАНОГЛОТКИАвдеев С.В.¹, Чойнзоннов Е.Л.^{1,2},
Кушнер А.В.¹, Чижевская С.Ю.¹¹ НИИ онкологии СО РАМН,² Сибирский государственный медицинский университет,
Томск, Россия

Контакт: Авдеев С.В. E-mail: svanaesth@oncology.tomsk.ru

Восстановление после наркоза, системная гемодинамика, функции внешнего дыхания, послеоперационные осложнения были изучены у пациентов раком гортани и гортаноглотки T2-4N0-1M0, которым выполнялось комбинированное лечение, включающее химио- и лучевую терапию, ларингоэктомию с лимфодиссекцией. Больные были распределены в 2 группы: 27 пациентов оперированы под ксеноновой анестезией в соотношении Xe:O₂=70%:30%, у 28 пациентов использовали севофлюран в комбинации с N₂O. Показатели восстановления после ксеноновой анестезии были достоверно быстрее в исследуемой группе, чем в группе сравнения 0,78±3,2 против 0,41±0,25 по коэффициенту Aldrete. Гемодинамические показатели оставались относительно устойчивыми при обеих методиках анестезии. Фентанила в группе контроля использовано в 2,5 раза меньше 2,0 мкг/кг/час против 5,0-5,5 мкг/кг/час в группе контроля. У больных, оперированных с использованием севофлюрана и N₂O, после операции наблюдалось достоверное ухудшение скорости показателей выдоха – на 50-55%, в исследуемой группе снижение составило 20-25%, по сравнению с исходными значениями. Различия статистически не значимы. Использование ксеноновой анестезии при операциях по поводу рака гортани и гортаноглотки способствует более быстрому восстановлению после наркоза и адаптации организма к новому состоянию, что проявляется в ранней физической активности и компенсации вентиляционных нарушений, возникающих в послеоперационном периоде.

Ключевые слова: рак гортани, ларингоэктомию, ксеноновая анестезия, функции внешнего дыхания

Радикальные вмешательства на гортани и гортаноглотке по поводу злокачественных новообразований характеризуются высоким уровнем стрессогенности, так как хирургические манипуляции проводят в тканях, густо снабженных волокнами соматической и вегетативной нервных систем [5]. Это предъявляет серьезные требования к обеспечению анестезиологической защиты подобных операций. При этом необходимо учитывать, что значительная часть больных раком гортани и гортаноглотки относятся к старшей возрастной группе пациентов [7, 12], у которых имеются се-

EXPERIENCE IN USING XENON ANESTHESIA IN RADICAL SURGERY FOR LARYNGEAL AND LARYNGOPHARYNGEAL CANCERAvdeev S.V.¹, Choinzonov E.L.^{1,2},
Kushner A.V.¹, Chizhevskaya S.Yu.¹¹ Cancer Research Institute, Siberian Branch

of the Russian Academy of Medical Sciences,

² Siberian State Medical University, Tomsk, Russia

Contact: Avdeev S.V. E-mail: svanaesth@oncology.tomsk.ru

The objective of the study was to assess the recovery from narcosis, systemic hemodynamics, respiratory function and postoperative complications in patients with stage T2-4N0-1M0 laryngeal and laryngopharyngeal cancers received chemoradiotherapy and laryngectomy with lymphadenectomy. All patients were divided into 2 groups. Group 1 (n=27) underwent surgery under xenon anesthesia in the ratio Xe:O₂=70%:30%. Group 2 (n=28) received sevoflurane combined with N₂O. Recovery from xenon anesthesia was found to be significantly faster compared to that observed in the control group (0.78±3.2 versus 0.41±0.25 according to Aldrete Scoring System). Hemodynamic characteristics remained relatively stable after using both anesthesia modalities. Fentanyl was used in less doses in xenon group than in the control group (2.0 mkg/kg/h versus 5/0-5/5 mkg/kg/h). A significant reduction in exhalation rates (by 50-55%) after operation was observed in patients who received sevoflurane and N₂O. Patients receiving xenon had a 20-25% reduction in exhalation rates as compared to the initial levels (difference was not statistically significant). Xenon anesthesia in surgery for laryngeal and laryngopharyngeal cancers resulted in more rapid recovery from narcosis, early physical activity and compensation of ventilation damages occurring in postoperative period.

Key words: laryngeal cancer, laryngectomy, xenon anesthesia, respiration function.

рьезные сопутствующие заболевания сердечно-сосудистой и дыхательной систем, нарушения процессов метаболизма и естественной детоксикации, протекающие на фоне токсических последствий предоперационной лучевой и/или химиотерапии [11, 12, 14]. Кроме того, новообразования гортани часто осложняются нарастающей обструкцией дыхательных путей, дыхательной недостаточностью различной степени выраженности, распадом опухоли, кровотечениями, инфекцией. По данным М.В. Farwell (2002) [6], исходная патология дыхательной системы у данной категории больных способ-

ствует увеличению периоперационных осложнений со стороны легких на 14,8% (из них: гипоксия – 1,7%, поддержка вентилятором >24ч – 0,9%, пневмония – 7,7%, ТЭЛА – 0,9%, другие – 1%). Кроме того, Ferrier M.V. et al., (2005) [7] при проведении многомерного анализа выявили, что продолжительность анестезии и сопутствующая патология являются наиболее существенными факторами в развитии общих осложнений в послеоперационном периоде при операциях на органах головы и шеи.

Проблемы адекватного обезболивания травматичных операций по поводу злокачественных новообразований гортани и гортаноглотки по-прежнему в центре внимания анестезиологов [8, 10]. Существующие общие анестетики вызывают в послеоперационном периоде депрессию дыхания с необходимостью респираторной поддержки. Галогеносодержащие ингаляционные анестетики оказывают достаточно выраженный токсический эффект у пациентов, получивших неоадьювантную химио- и лучевую терапию [10, 11].

Поэтому разработка и внедрение в клиническую практику новых методик анестезиологической защиты при комбинированном хирургическом лечении больных раком гортани и гортаноглотки остается актуальной задачей. Одним из перспективных вариантов может стать использование ксенонной анестезии, которая хорошо зарекомендовала себя при проведении общей анестезии у больных с высоким операционным риском, особенно в кардиохирургии. Ксенон имеет многие свойства идеального анестетика. Его коэффициент растворимости кровь/газ (0,12) ниже, чем у любого другого анестезирующего средства, и это позволяет проводить быструю индукцию и пробуждение. Недавно исследователи начали признавать другую очень привлекательную особенность ксенона: газ не вызывает сердечно-сосудистую депрессию у больных кардиомиопатией. Кроме того, ксенон обладает достаточно мощным анальгетическим действием и таким образом подавляет гемодинамические и катехоламиновые ответы на хирургическую стимуляцию, обеспечивая гемодинамическую стабильность. Благодаря высокому удельному весу и свойству «текучести», ксенон-кислородная смесь проникает в спавшиеся альвеолы и восстанавливает их функциональную активность [3]. Кроме того, в отличие от других обезболивающих средств, ксенон обладает мощным снотворным действием [1, 2, 9, 13]. Такая уникальная комбинация: достаточно мощное обезболивание, гипноз, отсутствие гемодинамической депрессии, быстрое пробуждение без остаточного угнетения дыхания в одном средстве делает ксенон очень привлекательным анестетиком для пациентов с ограниченным компенсаторными возможностями, в т. ч. с онкологической патологией гортани и гортаноглотки.

Цель работы – разработать методику ксенонной анестезии при комбинированном хирургическом лечении больных раком гортани и гортаноглотки, оценить ее эффективность, безопасность и продолжительность посленаркозного функционального восстановления.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ.

В исследование были включены 55 больных раком гортани и гортаноглотки T2-4N0-1M0. Всем пациентам было проведено комбинированное лечение, включающее проведение химиотерапии, лучевой терапии и операции в объеме ларингэктомии с лимфодиссекцией. Методом слепой рандомизации были сформированы две репрезентативные группы: 27 пациентов оперированы под ксенонной анестезией в соотношении Xe:O₂=70%:30% (группа 1, исследуемая). 28 пациентов оперированы под севофлюраном с N₂O с O₂ (60%:40%) (группа 2, контрольная). Распределение больных по возрасту в группах представлено в таблице 1. Наибольшее число больных было в возрасте от 50 до 69 лет, что соответствует статистическим данным о заболеваемости раком гортани и гортаноглотки.

Параметр	Ксенон	Севофлюран+ N ₂ O
Возраст, в годах	8,4±11,7	59,1±13,5
Вес, кг	74,3±14,3	75,2±14,4
Рост, см	173,6±10,6	171,2±8,9
Пол, муж/жен	23:2	24:1
ASA, физический статус		
II	5	7
III	19	17
IV	3	3
Вид операции (ЛЭ/РГ)	(ЛЭ/РГ)	24/3 24/4
Продолжительность общей анестезии (мин)	165,3±94,0	157,4±84,4

Существенных различий между группами практически не было (Табл. 2). Таким образом, состав исследуемых групп больных по полу, возрасту, локализации процесса, форме роста опухоли, стадии, морфологическому типу опухоли был идентичным. Имеющиеся различия в группах по некоторым вышеперечисленным признакам статистически недостоверны, что позволяет провести

TNM	Исследуемая группа (n=27)	Контрольная группа (n=28)	Всего (n=55)
T2N0M0	4 (15)	5 (18)	9 (16)
T2 N1M0	2 (7)	3 (11)	5 (9)
T3 N0M0	12 (44)	11 (39)	23 (42)
T3 N1M0	3 (11)	3 (11)	6 (11)
T4 N0M0	4 (15)	4 (14)	8 (14)
T4 N1M0	2 (7)	2 (7)	4 (7)

сравнительный анализ результатов исследования.

На первом этапе комбинированного лечения больным проводили 2 курса предоперационной химиотерапии по схеме: паклитаксел 175 мг/м² в/в в течение 3-х часов в 1-й день, карбоплатин – расчет дозы по АУС 6 в/в в 1-й день. Лечение проводилось с интервалами в 3–4 недели между курсами.

Методика анестезии у пациентов исследуемой группы. Первый этап анестезии начинали при наложении трахеостомы, которую выполняли под местной анестезией. В этот период с целью денитрогенизации проводили инсультацию 100% увлажненного кислорода посредством кислородной маски с объемной скоростью 10 л/мин. После наложения трахеостомы проводили стандартную премедикацию – фентанил 0,1 мкг, атропина сульфат 0,5 мл. Интубацию трахеи выполняли через трахеостомическое отверстие после вводного наркоза пропофолом 2,5–5 мг/кг. Миоплегию поддерживали болюсным введением эсмерона 0,15 мг/кг. После интубации денитрогенизация была продолжена в течение 10 мин 100% кислородом по полуоткрытому контуру в режиме гипервентиляции 8–10 л/мин. Для поддержания сна в исследуемой группе в этот период использовали севофлюран в концентрации «МАК бодрствования» 0,6–0,68 об% (патент №2392011, Бюлл. № 17 от 20.06.2010). После отключения севофлюрана переходили на закрытый контур и проводили фазу быстрого насыщения Хе (1,3–1,5) жизненной емкости легких (ЖЕЛ) под контролем FiO₂ до снижения концентрации кислорода в дыхательном контуре, равной 40%. При достижении устойчивого равновесия в соотношении Хе:О₂ (60:40) поток Хе снижали до 0–160 мл/мин, а в контур начинали подавать кислород в дозе, равной физиологической потребности 4мл/кг/мин [1, 2].

При необходимости потенцирования анальгезии во время операции болюсно вводили фентанил в дозе 2–2,5 мкг/кг.

Методика анестезии у пациентов контрольной группы. Хирургическое лечение было выполнено в условиях ингаляции севофлюрана в сочетании с N₂O:O₂ в соотношении 60%:40% и болюсного введения фентанила (4,5–5,0 мкг/кг/час).

Методики премедикации, индукции, миоплегии в обеих группах были аналогичны. Адекватность анестезии контролировали по следующим общепринятым критериям: неинвазивному мониторингу (АДсис, АДдиас, АДср, ЧСС, SpO₂ ETСO₂), лабораторным данным кислотно-основного состояния и газов крови (рН артериальной и венозной крови, содержание O₂ и СО₂), а также по общим клиническим признакам (цвету кожных покровов и слизистых, реакции зрачков на свет, градиенту температуры, капиллярной реакции).

Спирографическое исследование ФВД проводили с использованием спирографа «Microspiro» (Япония). Сроки исследования: до операции и на

3-и и 7-е сутки после операции. Для объективизации результатов данных ФВД после ларингэктомии использовали специальный трахеостомический адаптер (патент РФ №78652 от 10.12.08).

Индекс восстановления (ИВ) определяли отношением индекса Aldrete на 5 минуте после экстубации и взвешенной суммы времени экстубации и открывания глаз на команду после прекращения подачи анестетиков [7].

$$ИВ = 1 + Aldrete_{5\text{мин}} / [(2 \times \text{время экстубации}) + (\text{время открытия глаз})]$$

Статистическую обработку проводили с использованием программного пакета «STATISTICA 6.0». Достоверность различий в группах определяли с помощью log-rank теста. Достоверность различий между количественными показателями вычисляли по критерию t Стьюдента. Использовали непараметрический метод Kruskal-Wallis (для независимых групп). В случае выявления различий между группами анализ проводили с помощью непараметрического метода для независимых групп Wilcoxon-Mann-Whitney с поправкой Бонферрони при оценке значения p.

РЕЗУЛЬТАТЫ

В общей сложности исследования согласно протоколу проведены у 55 пациентов (группа исследования – 27 пациентов, группа сравнения – 28 больных).

В исследуемой группе (n=27) общий объем ксенона для анестезии одного пациента в среднем составил 24,6±7,2 л, фентанила – 2,0–2,5 мкг/кг/час. В группе севофлюран-N₂O общий расход севофлюрана составил 2,5–3 об%, фентанила – 5,0–5,5 мкг/кг/час. В послеоперационном периоде пациенты группы ксенона не нуждались в введении наркотических анальгетиков, больным группы сравнения требовалось введение промедола, в среднем 21,8±27,6 мг. Выход из анестезии в исследуемой группе был быстрее, чем в контрольной, и не зависел от продолжительности операции (Рис. 1). ИВ, используемый как интегративный показатель восстановления, в исследуемой группе составил 0,78±0,32, а в группе контроля – 0,41±0,25 (p≤0,001), что свидетельствует о более быстром восстановлении функционального состояния у пациентов после ксенонового наркоза. Время после прекращения подачи анестетиков и открытием глаз было короче в группе ксенона по сравнению с группой севофлюран-N₂O (4,5±2,6 против 8,8±6,2 мин; p≤0,0001). Соответственно время экстубации после прекращения подачи ксенона составило 5,3±2,4 мин, что на 50% быстрее, чем в группе контроля (10,1±5,2 мин; p≤0,0001).

Таким образом, показатель шкалы Aldrete через 5 мин после экстубации в группе ксенона был выше аналогичного в контрольной группе (p≤0,0001). Время после экстубации и готовностью пациентов

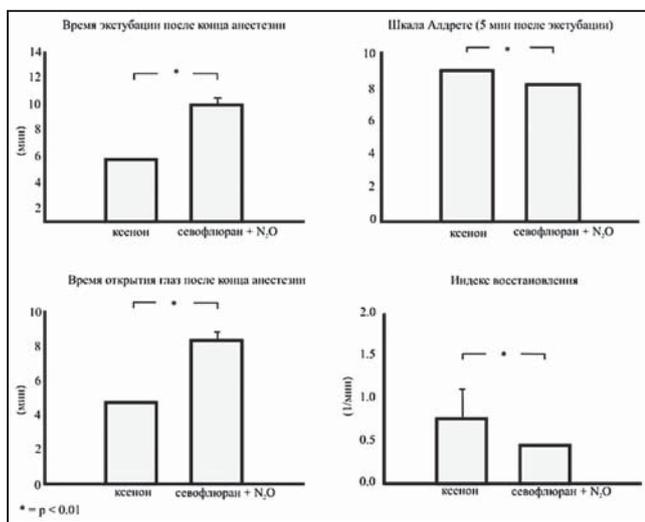


Рис. 1. Восстановление после окончания анестезии. Все параметры, которые использовали для расчета индекса восстановления, а так же как индекс восстановления, указали более быстрое восстановление в группе ксенона, чем в группе севофлюран-закись азота (Wilcoxon-Mann-Whitney log – rank теста, * $P < 0.01$).

к переводу из палаты пробуждения не отличалось между группами (151 ± 97 и 179 ± 162 мин; $p = 0,24$).

Динамика изменений показателей центральной гемодинамики в течение операции представлена на рисунке 2.

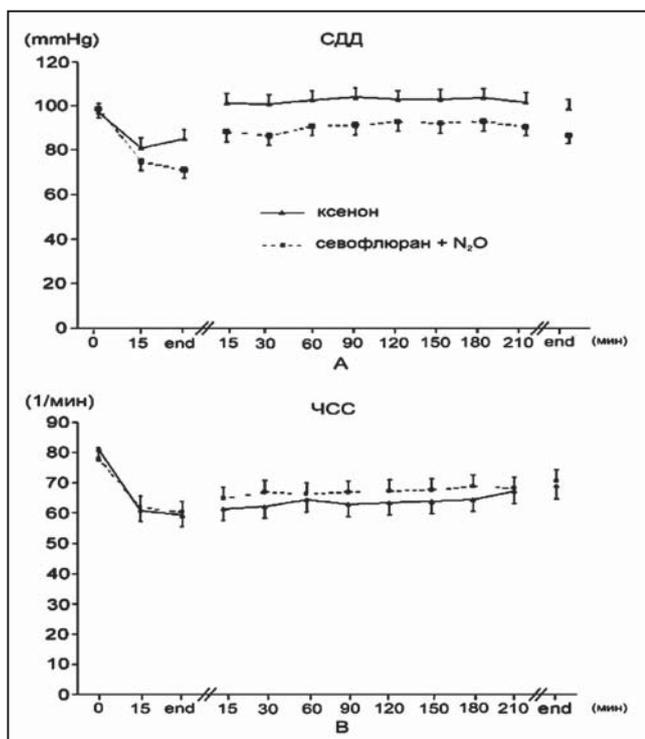


Рис.2. Реакции гемодинамики в зависимости от метода анестезии. (А) анализ точек в конце периода индукции и в течение анестезии показал более высокие значения среднего артериального давления для группы ксенона по сравнению с севофлюран + N_2O группой (Wilcoxon-Mann-Whitney U тест, от исходного значения, ($P < 0,001$ и $P = 0,01$), соответственно). (В) анализ точек в конце периода индукции и в течение анестезии показал более низкие значения ЧСС в группе ксенона по сравнению с группой севофлюран- N_2O ($P = 0,024$ и $P = 0,037$), соответственно.

Температура тела у пациентов обеих групп незначительно уменьшилась по сравнению с исходным уровнем (в группе ксенона с $36,5 \pm 0,3^\circ C$ до $36,3 \pm 0,7^\circ C$; в группе севофлюран + N_2O – с $36,4 \pm 0,3^\circ C$ до $36,2 \pm 0,6^\circ C$), достоверных различий между группами не отмечено ($p = 0,21$). Несмотря на адекватную глубину анестезии, периоды увеличенного среднего системного артериального давления больше чем на 20% от исходного уровня произошли 11 раз в группе ксенона и 4 раза в группе севофлюран- N_2O ($p = 0,143$).

В результате проведенных исследований ФВД было выявлено, что все больные исходно имели вентиляционную недостаточность различной степени выраженности (Табл. 3). Количество больных с ВН I–III степени примерно одинаково во всех группах, но преобладает ВН I степени. При анализе типов ВН установлено, что она обусловлена рестриктивными и обструктивными нарушениями (смешанный тип) у 12 (60,0%) больных основной и у 11 (55,0%) пациентов контрольной группы. Обструктивный тип ВН имел место у 14 (70,0%) больных исследуемой группы и у 13 (65,0%) – контрольной, а рестриктивный тип – у 2 (10,0%) и у 3 (15,0%) соответственно. Сопутствующая бронхо-легочная патология была выявлена до операции у 15 (75,0%) больных основной и у 16 (80,0%) пациентов контрольной группы.

Таблица 3
Выраженность вентиляционных нарушений у больных раком гортани и гортаноглотки до операции

Степень ВН	Ксенон (n=25)	Севофлюран+N ₂ O (n=25)	Всего (n=50)
I степень	12 (48 %)	13 (52 %)	25 (50%)
II степень	9 (36 %)	8 (32 %)	17 (34%)
III степень	4 (16 %)	4 (16 %)	8 (16%)

В послеоперационном периоде при проведении спирометрии через 3 дня после оперативного лечения ЖЕЛ, характеризующая рестриктивные нарушения, снизилась в контрольной группе в среднем на 20% (с $4,09 \pm 0,74$ до $3,20 \pm 0,64$), а в группе с использованием ксенона – на 15% (с $4,11 \pm 0,94$ до $3,50 \pm 0,74$). Различия в группах недостоверны, хотя применение ксенона вызывает менее выраженные рестриктивные нарушения. В контрольной группе в послеоперационном периоде наблюдалось достоверно значимое ($p < 0,05$) снижение скоростных показателей выдоха на 50–55% по сравнению с дооперационными показателями. В исследуемой группе снижение скоростных показателей выдоха после операции составило в среднем 20–25% от исходного уровня (различия недостоверны) (Рис. 3).

В группе контроля функциональные критерии были значимо ниже по сравнению с исходным уровнем. Это связано с выраженным ухудшением дренажной функции трахеобронхиального дерева, угнетением кашлевого рефлекса, накоплением

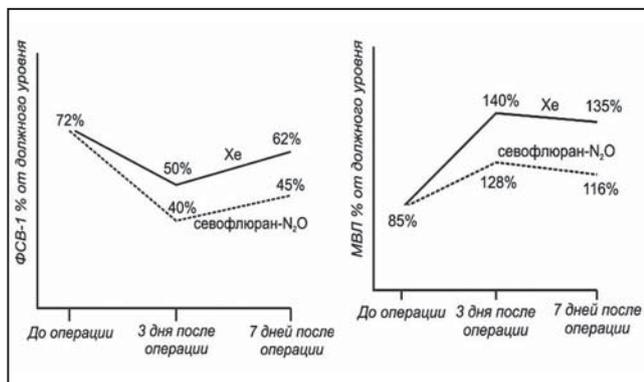


Рис.3. Динамика изменений скоростных показателей ФВД на 3-е и 7-е сутки после операции в зависимости от метода анестезии.

в легких застойных участках, что в значительной мере связано с продолжительной постнаркозной депрессией и обезболиванием в послеоперационном периоде опиоидными препаратами. Было отмечено, что анестезия ксеноном способствует значительно более быстрой адаптации организма пациента к новому состоянию, что проявилось в быстром пробуждении после наркоза с восстановлением физической активности и когнитивных функций. Отсутствие необходимости обезбоживания опиоидными препаратами способствовало быстрому восстановлению вентиляционных функций у больных исследуемой группы. Так, на 7-е сутки после операции в группе больных с применением ксенона отмечено значительное увеличение скоростных показателей выдоха вследствие восстановления дренажной функции бронхов (Рис. 3).

Анализируя течение послеоперационного периода в зависимости от метода анестезии, следует отметить, что из 31 больного с сопутствующей бронхо-легочной патологией у 18 (58,0%) в послеоперационном периоде возникло обострение бронхита, у 4 (12,9%) – острая пневмония. Из 22 наблюдений осложненного течения послеоперационного периода 17 (77,2%) развились при применении севофлюрана-N₂O и 5 (22,8%) – при применении ксенонового наркоза. Различия статистически значимы ($p < 0,05$). Таким образом, имеющиеся до операции нарушения проходимости и дренажной функции бронхов способствуют развитию в послеоперационном периоде бронхо-легочных осложнений. Однако при использовании ксеноновой анестезии частота послеоперационных осложнений со стороны легких была в 3 раза ниже по сравнению с группой контроля, что объясняется физиотерапевтическим эффектом, основанном на физико-химических свойствах ксенона.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Первое исследование по использованию ксенона как анестетика при хирургическом лечении больных раком гортани и гортаноглотки у пациен-

тов с операционным риском ASA II-IV показывает, что анестезия ксеноном может быть выполнена эффективно и благоприятно в сравнении с традиционной методикой анестезии севофлюран-N₂O. У пациентов, оперированных под ксеноновой анестезией, отмечено более быстрое восстановление после наркоза по сравнению с контрольной группой. Более позднее восстановление пациентов, оперированных под наркозом севофлюран-N₂O, связано с высокими дозами фентанила и других опиоидных препаратов во время и после операции.

Оба режима анестезиологической защиты позволили провести эффективную адекватную анестезию, однако при ксеноновой анестезии потребность в фентаниле составила 20–25% ($p < 0,05$) от потребности фентанила при анестезии севофлюран-N₂O. Это объясняется тем, что Хе ингибирует передачу сигналов рецепторами NMDA (N-methyl-d-aspartate). Большинство авторов это расценено как главный механизм, которым ксенон вызывает анестезию. Кроме того, Хе оказывает прямое антиноцицептивное действие на первичные нейроны дорзальных рогов спинного мозга.

Очевидно отсутствие отрицательных эффектов Хе на дыхательную и сердечно-сосудистую системы. Благодаря высокой плотности и текучести, ксенон увеличивает поверхность функционально активных альвеол и нормализует газообмен. Он не влияет на ЧСС, время атриовентрикулярной проводимости, коронарный кровоток, фракцию выброса, обладает положительным инотропным эффектом. Эти свойства делают полезным его применение у пациентов с ограниченными дыхательными и миокардиальными возможностями, которые часто осложняют течение онкологического процесса гортани и гортаноглотки.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Авдеев С.В., Одышев В.М., Слонимская Е.М., Стахеева М.Н., Стрельцов В.А. Влияние анестезии ксеноном и записью азота на адаптационный статус больных раком молочной железы. Научно-практическая конференция «Ксенон и инертные газы в медицине». Москва. 2010; 1–18.
2. Буров Н.Е., Потапов В.Н., Макеев Г.Н. Ксенон в анестезиологии. Москва. 2000.
3. Павлов Д.Б. Инертные газы – новый класс лекарственных средств и физиотерапевтического воздействия. научно-практическая конференция «Ксенон и инертные газы в медицине». Москва. 2008; 87–105.
4. Aldrete J.A. The post-anesthesia recovery score revisited. J Clin Anesth. 1995; 7: 89–91.
5. Arriaga M.A., Jonson J.T., Kanel K.T., Myers E.N. Medical complications in total laryngectomy – incidence and risk-factors. Ann Otol Rhinol Laryngol. 1990; 99(8): 611–616.
6. Farwell D.G., Reilly D.F., Weymuller E.A. et al. Predictors of Perioperative Complications in Head and Neck Patients. Arch. Otolaryngol. Yead Neck Surg. 2002; 128: 505–511.
7. Ferrrier M.B., Spuesens E.B., Le Cessie S. et al. Morbidity as a Major Risk Factor for Mortality and Complications in Head and Neck Patients. Arch. Otolaryngol. Head Neck Surg. 2005; 131: 27–32.

8. *Garg R., Darlong V., Pandey R., Punj J.* Anesthesia for Oncological ENT surgeries: Review. The Internet Journal of Anesthesiology 2009; Volume 20. Number 1. http://www.ispub.com/journal/the_internet_journal_of_anesthesiology/volume_20_number_1/article_printable/anesthesia_for_oncological_ent_surgeries_review.html.
9. *Goto T., Nakata Y., Morita S.* Will Xenon Be a Stranger or a Friend?: The Cost, Benefit, and Future of Xenon Anesthesia. Anesthesiology. 2003; 98(1): 1-2.
10. Harold T. Hoffman; Terence M. Davidson, Clarence F. Ward. Anesthesia in Septorhinoplasty: Effects of Halothane vs Nitrous Oxide Narcotic on Bleeding. Arch. Otolaryngol. 1982; 108(2): 83-86.
11. *Kvolik S, Glavas-Obrovac L, Sakic K, Margaretic D, Karner I.* Anaesthetic implications of anticancer chemotherapy. Eur J Anaesthesiol. 2003; 20: 859-71.
12. *McCulloch T.M., Jens N.F., Girod D.A.* et al. Risk factor for pulmonary complications in the postoperative head and neck surgery patient. Head Neck. 1997; 372-377.
13. *Rossaint R., Reyle-Hahn M., Schulte Esch J.* et al. Multicenter Randomized Comparison of the Efficacy and Safety of Xenon and Isoflurane in Patients Undergoing Elective Surgery (CLINICAL INVESTIGATIONS). Anesthesiology. 2003; 98(1): 6-13.
14. *Young-Hoon Joo, MD; Dong-Il Sun, MD, PhD; Jung-Hae Cho* et al. Factors that predict postoperative pulmonary complications after supracricoid partial laryngectomy. Arch. Otolaryngol. Head. Neck. Surg. 2009; 135(11): 1154-1157.

**СТЕРЕОТАКСИЧЕСКАЯ
КОНФОРМНАЯ ЛУЧЕВАЯ ТЕРАПИЯ
ЗЛОКАЧЕСТВЕННЫХ ОПУХОЛЕЙ
ЛЁГКОГО У БОЛЬНЫХ С СЕРДЕЧНО-
СОСУДИСТОЙ ПАТОЛОГИЕЙ****Аникеева О.Ю., Половников Е.С.,
Бедный И.В., Филатов П.В.***ФГБУ Новосибирский научно-исследовательский институт
патологии кровообращения им. акад. Е.Н. Мешалкина
Минздрава России, Новосибирск, Россия*Контакты: Аникеева О.Ю. E-mail: sibradiolog@list.ru,
o_anikeeva@nrsp.ru

Представлены результаты применения технологии стереотаксической лучевой терапии с использованием системы активного контроля дыхания у больных немелкоклеточным раком лёгкого с конкурирующей сердечно-сосудистой патологией.

Материалы и методы. 26 больным немелкоклеточным раком лёгкого с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией, получавшим лечение в отделении радиотерапии ННИИПК им. акад. Е.Н. Мешалкина в период с сентября 2010 по март 2012 гг., проведена стереотаксическая конформная лучевая терапия. Медиана возраста составила 67 лет, диапазон – от 48 до 80 лет, соотношение мужчин и женщин было 3:1. 83% пациентов имели верифицированный гистологический диагноз. Средний диаметр опухоли – $6 \pm 2,8$ см, преимущественно центральные формы (61%), IIВ-IIIА стадия, ДН не превышала II ст. Все больные имели серьёзную конкурирующую сердечно-сосудистую патологию различной степени выраженности.

Проведение лучевой терапии осуществлялось на стереотаксическом линейном ускорителе. Протокол предлучевой подготовки включал МСКТ топометрическое исследование, оконтуривание и совмещение изображений проводили на станции оконтуривания Focal Pro, расчёт лечебного плана – на планирующей системе Ergo++. Использовали различные устройства для фиксации пациентов, систему контроля по изображению (IGRT). Лечение проводили с использованием активного контроля за дыханием (ABC), при умеренном вдохе с задержкой дыхания в среднем 15-18', ротационным объёмно-модулированным облучением.

Результаты. Отмечено достоверное увеличение средней суммарной дозы облучения при самостоятельной радикальной программе лучевой терапии (70+4 Гр) с использованием ABC. Это было связано с более часто встречающимися центральными формами немелкоклеточного рака и увеличением среднего уровня толерантности критических органов (пищевод, средостение, сердце, спинной мозг). Кроме того, использование ABC в 70% позволяет проводить лучевую терапию без расщепления курса, тем самым достоверно увеличивая эффективность локального контроля над опухолью. Анализ промежуточных результатов исследования показал, что у 66% больных признаки прогрессирования заболевания отсутствовали. У 15% через 18+3 нед. отмечено появление прогрессирования заболевания, потре-

**STEREOTACTIC CONFORMAL
RADIOTHERAPY IN PATIENTS
WITH LUNG CANCER
AND CARDIOVASCULAR
PATHOLOGY****Anikeeva O.Yu., Polovnikov E.S.,
Bednyi I.V., Filatov P.V.***Russian Novosibirsk Research Institute
of Blood Circulation Pathology named after E.N. Meshalkin,
Novosibirsk, Russia*Contacts: Anikeeva O.Yu. E-mail: sibradiolog@list.ru,
o_anikeeva@nrsp.ru

The techniques of stereotactic radiotherapy in patients with non-small cell lung cancer with concurrent cardiovascular pathology with active breathing control system is represented in the article.

Material and methods: stereotactic conformal radiotherapy was performed in 26 patients with non-small cell lung cancer with cardiovascular co-morbidity, treated in the department of radiotherapy in RNRIBCP named after E.N. Meshalkin in period from September 2010 to March 2012. The median age was 67 y.o. (48-80). The patients had verified histological diagnosis in 83% of cases and had severe concurrent cardiovascular pathology of different degree. The ratio between men and women was 3:1, mean tumor diameter accounted for 6 ± 2.8 cm, in most cases centrally located (61%), disease stage did not exceed IIB-IIIА, respiratory failure had no more than IIst. Radiotherapy was performed with stereotactic linear accelerator. The protocol of treatment planning included multiplanar CT topometry, contouring and superposition of images were performed on station for contouring Focal Pro, calculation of treatment plan on planning system Ergo++. Different fixation devices were used with image control system (IGRT). The treatment was performed with active breathing control (ABC), for moderate inhale with breath-holding on average by 15-18', by means of volumetric modulated arc radiation.

Results. The significant increase of average total dose for radical radiotherapy using ABC with average dose of 70+ 4 Gy. This was associated with more frequent central non-small cell lung cancer and higher tolerance rate in critical organs (esophagus, mediastinum, heart, spinal cord). Additionally, ABC allowed to perform radiotherapy without break of course in 70% of cases, thus increasing local control for tumor. Interim results showed no signs of disease progression in 66% of cases. In 15% of cases disease progression occurred 18+3 week later, requiring polychemotherapy, 12% of patients had metastases in contralateral lung, requiring repeated radiotherapy.

Conclusion. ABC with higher lung volume and reduced PTV significantly decreased average toxic dose for lung and also for critical organs (esophagus, mediastinum, spinal cord), increased total absorbed dose, that may cause a significant increase of survival rates on patients with cardiovascular diseases.

Key words: stereotactic conformal radiotherapy, normal tissue radiotoxicity, short- and long-term radiation-induced complications, active breathing control, co-morbidity.

бовавшее присоединения системной полихимиотерапии, у 12% констатируется метастатическое поражение противоположного легкого, потребовавшее повторного лучевого лечения.

Выводы. Использование системы активного контроля дыхания позволяет достичь увеличения общего объёма лёгких, сокращая РТВ, даёт значительное снижение средней токсичной дозы на лёгкое, а также на критические органы (пищевод, средостение, спинной мозг), увеличивая при этом суммарную поглощенную дозу, что ведет к значительному увеличению выживаемости пациентов с сердечно-сосудистой патологией.

Ключевые слова: стереотаксическая конформная лучевая терапия, радиотоксичность здоровых тканей, ранние и поздние лучевые осложнения, активный контроль за дыханием, коморбидная патология.

ВВЕДЕНИЕ

Сегодня рекомендуемым методом лечения немелкоклеточного рака лёгкого (НМРЛ) является хирургический, однако применить его удается не всегда [6, 19]. Конкурирующая тяжелая сердечно-сосудистая патология, функциональный статус, дыхательная функция и возраст часто становятся факторами, определяющими выбор метода лечения пациентов этой группы. К сожалению, стандартные критерии отбора таких больных для хирургического лечения отсутствуют [1, 14, 19]. Тем не менее, известно, что наиболее высокий риск развития инфаркта миокарда при резекции легких имеют больные с нестабильной или тяжелой формой стенокардии (III и IV функциональные классы), инфарктом миокарда давностью менее 30 суток, декомпенсированной сердечной недостаточностью, тяжелым поражением клапанного аппарата сердца [7, 10, 16]. Пациентов со сниженными легочными резервами или функциональным статусом, имеющих по причинам коморбидности высокие риски осложнений при оперативном вмешательстве, часто лечат радикальным облучением. Несмотря на то, что они имеют такие же клинические стадии, как и операбельные больные, у них отмечается худший прогноз, ограничивающий возможность сравнения методов лечения [15, 16, 19]. Смертность, не связанная с раком, даёт различное процентное соотношение всех смертностей хирургического и лучевого лечения [19]. Кроме того, при использовании лучевого лечения опухолей грудной клетки существенны величина суммарной лучевой нагрузки на уже скомпрометированную конкурирующими заболеваниями сердечно-сосудистую систему и общий объем ткани средостения (при наличии дополнительных зон облучения) [3, 5, 6, 19]. Рак лёгкого по-прежнему остается наиболее распространенной формой онкологического заболевания, при которой оперативное вмешательство не превышает 20%, а резектабельность – 15% [1, 6, 7,

15]. Ограниченная способность лучевой терапии осуществлять локальный контроль во многом обусловлена невысокой радиочувствительностью самой опухоли [15]. Прогноз при НМРЛ остаётся крайне неблагоприятным даже у пациентов, подлежащих радикальной лучевой терапии. Это связано тем, что распространенные стадии заболевания, экскурсия лёгких, точность укладки и регулярная воспроизводимость лечения заставляют выбирать широкие поля облучения, захватывающие большие объёмы тканей, в т. ч. здоровых. Риск развития острого лучевого повреждения лёгкого и средостения на фоне лучевой терапии напрямую зависит от дозы облучения и объёма нормальной ткани, подвергшейся облучению [4, 7, 9, 11, 12]. Одной из причин неуспеха лучевой терапии рака лёгкого является необходимость использования высоких доз облучения для обеспечения локального контроля над опухолью [8] вследствие ее низкой радиобиологической чувствительности на фоне быстро развивающейся радиотоксичности окружающей нормальной ткани лёгкого [3, 9].

На сегодняшний день локальный контроль обеспечивают за счёт использования различных схем нестандартного фракционирования и увеличения суммарной поглощенной дозы, а также систем, позволяющих точно определять объём мишени во время лечения и, как следствие, сокращать объём облучения [9, 17, 20].

В данной работе представлены результаты стереотаксического конформного лучевого лечения при использовании системы активного контроля дыхания АВС (Active Breathing Coordinator) у больных с местно-распространенным раком лёгкого, дающие возможность оценить эффективность увеличения суммарной дозы на опухоль и влияние облучения на сердечно-сосудистую систему [11, 13, 17, 18].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Представлены данные о 26 пациентах, которым проводили лучевое лечение по поводу НМРЛ IIb стадии с использованием умеренного глубокого вдоха с последующей задержкой дыхания при помощи системы АВС. Всем пациентам после комплексного обследования проведена радикальная лучевая терапия. У 83% диагноз был гистологически верифицирован. У всех пациентов имелась серьезная конкурирующая сердечно-сосудистая патология. Большинство (16, или 64%) страдали ишемической болезнью сердца (ИБС), из них у 28% было вмешательство на сердце в объёме аортокоронарного шунтирования, у 72% – стентирования венечных артерий. У четырех пациентов этой группы стентирование было проведено более трех раз. 30% (8) пациентов имели тяжелые приобретенные пороки сердца, состояние после про-

тезирования клапанов сердца, 46% (11) – нарушения ритма сердца различной степени выраженности (у трех пациентов – III степень выраженности сердечной недостаточности). Все пациенты были оперированы в клинике им. акад. Е.Н. Мешалкина в различные периоды конкурирующего заболевания. Медиана возраста составила 67 лет, диапазон от 48-80 лет, соотношение мужчин и женщин – 3:1. Средний диаметр опухоли – 6,0+2,4 см, преобладали центральные формы (61%), стадия рака легкого IIВ-IIIА (90%), ДН не превышала II ст. Данным пациентам планировалась радикальная схема лучевого лечения. Был разработан протокол обследования и лечения. Стандартное обследование включало обязательную гистологическую верификацию и МСКТ лёгких с контрастированием на 32/64-срезовом томографе GE. Режим облучения и его объём определяли с учётом стадии заболевания, вовлеченности лимфатических узлов, расположения критических (здоровых) органов, тяжести соматической (сердечно-сосудистой) патологии.

Лучевую терапию осуществляли на стереотаксическом комплексе, на базе линейного ускорителя Elekta Axesse. Протокол предлучевой подготовки включал МСКТ топометрическое исследование, которое проводили на 16-ти срезовом МСКТ сканере Toshiba LB, в аксиальной плоскости, с толщиной среза не более 2 мм, T1 взвешенное изображение с контрастным усилением (омнискан), угол наклона гентри 0 градусов. Оконтуривание и совмещение изображений проводили на станции оконтуривания Focal Pro, расчёт лечебного плана – на планирующей системе Ergo++.

В работе использовали различные устройства для фиксации пациентов, наличие системы контроля по изображению (IGRT) позволяло контролировать точность установки и воспроизведения укладок. Средняя суммарная доза составила 70-74 Гр, количество фракций зависело от режима фракционирования, доза за фракцию составляла от 2 до 4 Гр, с покрытием 95% изодозой объёма GTV. В охвате PTV стремились к максимально идентичным и сопоставимым планам, насколько это было возможно. Это наиболее трудная задача с учётом подвижности органа и его структурной неоднородности. Нагрузка на критические органы была сделана с учётом толерантности здоровых тканей. На этапе предлучевой подготовки были выполнены МСКТ в двух сериях на свободном дыхании и серия исследований при помощи системы ABC. GTV были очерчены согласно данных визуализации и предложенных атласов RTOG. В данной группе использовали стандартные рекомендованные отступы для CTV = 1,0 см вверх и вниз и 1,0 см в аксиальной плоскости. PTV соответственно составили в верхней и средней доле 0,5 см superior/inferior, в нижней доле – 0,7 см superior/inferior, anterior/posterior = 0,5 см, left/right = 0,5 см для всех

долей. Эти отступы были просчитаны в результате совмещения двух серий изображений МСКТ на свободном дыхании и при МСКТ при использовании ABC устройства. Было определено среднее значение подвижности лёгкого на фоне ABC. Облучение проводили методикой VMAT (Volumetric Modulated Arc Therapy) – ротационное объемно-модулированное.

ABC устройство. Active Breathing Coordinator состоит из турбинного спирометра и дисплеев визуально воспроизводящих кривые дыхания. Чтобы повысить точность спирометрических измерений, у пациента, дышащего через трубку с бактериальным фильтром, зажимается нос. После прохождения через спирометр определенного объема воздуха (пороговое значение) управляемый дыхательный клапан перекрывает дыхательную трубку, помогая пациенту задерживать дыхание на одном и том же уровне. Система настраивается индивидуально под каждого пациента или процедуру с возможностью изменения порогового значения и длительности задержки дыхания. Во время манипуляций пациент контролирует работу системы посредством специального пульта с кнопкой. Эта кнопка должна быть нажата для нормального функционирования системы, и если она будет отпущена, клапан автоматический разблокируется, и пациент сможет свободно дышать. Обычно перед использованием требуется ознакомить пациента с возможностями системы. Для этого ещё перед съемкой на КТ пациент проходит обучение и тренировку. В этот же момент выбирается комфортное для данного пациента пороговое значение вдоха (или выдоха) и длительность удержания дыхания. Использование ABC лишь незначительно увеличивает время проведения процедуры и составляет в среднем примерно 15 мин.

Опубликованные данные показывают высокую клиническую эффективность системы и хорошую переносимость пациентами [11, 21]. Даже пациенты с нарушением дыхательных функций в состоянии обеспечить задержку дыхания на 15-20 сек. Главная цель, которой руководствовались создатели ABC, – ограничить респираторные колебания и, как результат, обеспечить более точную доставку дозы. При проведении КТ исследований стационарное положение опухоли увеличивает точность определения мишени [11, 15, 21]. Например, в случае опухолей, расположенных в нижних долях легких, это позволяет не только получать снимки лучшего качества, но и существенно сократить PTV, тем самым сохранив при лечении окружающие здоровые ткани [11, 21]. По существующим данным, при лечении печени с использованием ABC, амплитуда движения мишени сокращается с первоначальных 10-40 мм до 0-5 мм, что позволяет подводить к мишени существенно большие дозы при том же уровне риска осложнений. Высокая

воспроизводимость положения мишеней и критических органов при использовании АВС во время одной сессии и между фракциями подтверждена многочисленными клиническими испытаниями. В некоторых случаях АВС снижает необходимость в частом использовании систем визуализации непосредственно в ходе лечения [8, 11, 21, 26].

РЕЗУЛЬТАТЫ

При анализе результатов лечения 26 пациентов, получавших лечение рака легкого с активным контролем дыхания, отмечено увеличение средней суммарной дозы облучения при проведении самостоятельной радикальной программы лучевой терапии (70+4,0 Гр). В исследовании не использовали увеличение эквивалентной СОД более 80 Гр. Это было связано с более часто встречающимися центральными формами НМРЛ и увеличением среднего уровня толерантности критических органов (пищевод, средостение, сердце, спинной мозг). Кроме того, использование АВС позволяет в 70% проводить лучевую терапию без расщепления курса, достоверно увеличивая тем самым эффективность локального контроля над опухолью. Необходимо отметить, что возможность максимального увеличения СОД выше 74 Гр ограничивалась объёмом пораженного органа. При расположении опухоли в непосредственной близости от корня легкого в первую очередь следует обращать внимание на лучевую нагрузку медиастинального отдела. Надо отметить, что у 22 (84,6%) пациентов не было выявлено значительных нарушений гемодинамики или декомпенсации сердечно-сосудистой системы, потребовавших прервать лечение. У 4 пациентов нарушения ритма и изменение гемодинамики носили обратимый характер и купировались приемом стандартных кардиотропных и гипотензивных препаратов. В 30% клинических наблюдений быстро нарастающая лучевая реакция со стороны пищевода (трудности при проглатывании пищи), прогрессирующий кашель, плохо поддающиеся симптоматической терапии, снижение числа лейкоцитов заставляло прекратить лечение и расщеплять курс. Надо отметить, что при большом объеме новообразования, вовлечении лимфатических узлов средостения контроль респираторного цикла в терминах лучевой нагрузки на критические органы не имеет значительных преимуществ

перед конвенциональными конформными методиками. Поэтому в некоторых случаях вполне оправдано применение фиксированных полей облучения или методики IMRT на свободном дыхании пациента.

Ситуация кардинально меняется при небольшой распространенности процесса или наличии отдельных очагов, когда требуется прецизионное облучение сразу нескольких мишеней. В таком случае альтернативы методу контролируемой задержки дыхания нет [21, 22].

На рисунке 1 представлен результат лечения больного раком легкого до и после проведенного курса стереотаксической конформной дистанционной лучевой терапии по радикальной программе в режиме динамического фракционирования СОД=70 Гр.

В таблице 1 приведены данные пациентов, получавших курс лучевой терапии по поводу первичного рака легкого в режиме РОД 2,75 Гр суммарно до 70 Гр с применением АВС.

Как видно из приведенных данных, преимущество VMAT с контролем по дыханию тем очевиднее, чем меньше объем облучаемой мишени. Это может стать определяющим фактором в вы-

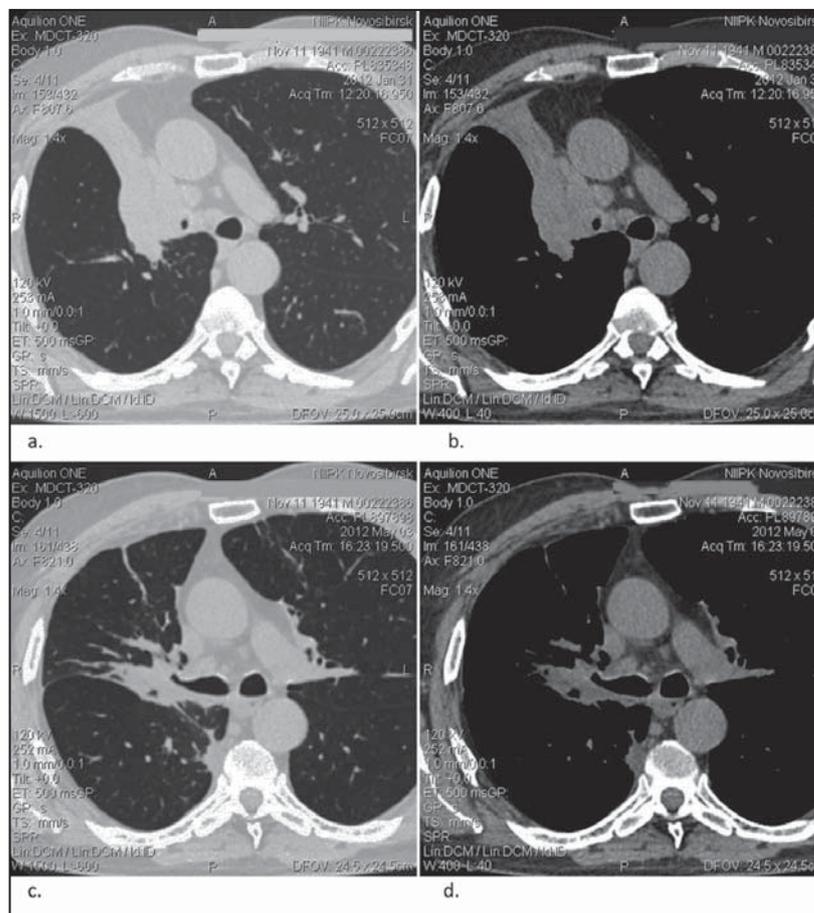


Рис. 1. Б-ой, 71 год. Центральный рак верхней доли правого лёгкого T2N2M0, плоскоклеточный неорогавевающий: до начала лучевой терапии (а – легочное окно, б – мягкотканое окно); через 3 мес. после окончания лучевой терапии (с – легочное окно, d – мягкотканое окно).

Объем мишени	% доза на вовлеченное легкое	% доза на здоровое легкое	% доза на сердце	% доза на пищевод	% доза на спинной мозг
<500 см ³ VMAT	21-36	4-25	1-24	10-57	3-15
>500 см ³ VMAT	33-44	4-27	4-43	44-76	14-23

боре метода лечения для пациентов с сердечной патологией.

Использование устройства активного контроля за дыханием позволяет при глубоком вдохе и задержке дыхания увеличить объём лёгкого, тем самым существенно сократив объём облученной здоровой ткани лёгкого, уменьшить клинические отступы (CTV), снизить лучевые реакции, увеличив суммарную очаговую дозу за курс лечения, и значительно увеличить эффективность локального контроля над опухолью [13, 15, 17, 20-22]. Использование одинаковых подходов при выполнении совмещения изображения МСКТ и системы визуализации на ускорителе при активном контроле над дыханием позволяет значительно снизить процент системной ошибки при укладке, увеличивая её воспроизводимость. Из недостатков данной системы надо отметить более длительную предлучевую подготовку пациента. Само облучение также занимает большее количество времени, снижая пропускную способность. Обязательна высокая квалификация персонала.

Среднее время наблюдения составило 12 мес. Отмечено, что у 66% больных признаки прогрессирования заболевания отсутствуют. У 15% через 18+3 нед. выявлены рецидивы заболевания, потребовавшие системной полихимиотерапии. У 12% констатировано метастатическое поражение противоположного легкого, потребовавшее повторного лучевого лечения. О 5% пациентов (иногородние жители) информация отсутствует, однако летальных исходов на фоне быстрого прогрессирования заболевания не было. Со стороны сердечно-сосудистой системы признаков миокардита, экссудативного перикардита по данным промежуточного обследования не выявлено. Требуется продолжить дальнейшее наблюдение за данной категорией пациентов.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Наличие сопутствующей конкурирующей патологии сердечно-сосудистой системы является важным прогностическим фактором при местнораспространенном раке лёгкого. Использование системы активного контроля дыхания и облучения с использованием методики VMAT дает очевидное преимущество у пациентов с объёмом образования менее 500 см³. При активной управ-

ляемой задержке дыхания увеличивается общий объём лёгких, сокращается объём PTV, снижается средняя токсичная доза на здоровую ткань лёгкого, а также на средостение, пищевод, спинной мозг, увеличивается суммарная поглощенная доза, что ведет к значительному увеличению локального контроля над опухолью, снижению лучевой нагрузки на сердце, увеличению безрецидивной выживаемости пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дарьялова С.Л., Бойко А.В., Черниченко А.В. Современные возможности лучевой терапии злокачественных опухолей. Рос. онкол. журн. 2000; 1: 48-55.
2. Корытников К.И., Эттингер Т.С., Проскурина Т.В. Изменения сердца, обусловленные отдаленными последствиями лучевой терапии. Клиническая медицина. 1999; 11: 52-55.
3. Кузюзова А.Б., Лелюк В.Г., Гуськова А.К. Состояние сердца у лиц, подвергшихся воздействию ионизирующего излучения. Медицинская радиология и радиационная безопасность. 2000; 47(3): 66-79.
4. Пасов В.В., Зубова Н.Д., Иволгин Е.М. Поздние лучевые повреждения органов грудной клетки. Сибирский онкологический журнал. 2009; 6(36): 58-61.
5. Сергоманова Н.Н. Состояние сердечно-сосудистой системы в процессе и после окончания лучевой терапии рака молочной железы. Медицинская радиология. 2009; 2: 39-44.
6. Чисов В.И. Онкология: Национальное руководство. М.: ГЭОТАР-Мед. 2008; 128-168.
7. Bezjak A. et al. Seamless phase I/II study of stereotactic lung radiotherapy (SBRT) for early stage, centrally located. RTOG-0813. 2009; 68-80.
8. Abratt R.P., Bogart J.A., Hunter A. Hypofractionated irradiation for non-small cell lung cancer. Lung. Cancer. 2002; 36: 225-233.
9. Burman C., Kutcher G.J., Emami B., Goitein M. Fitting of normal tissue tolerance data to an analytic function. Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys. 1991; 21: 123-135.
10. Charlson M.E., Pompei P., Ales K.L., MacKenzie C.R. A new method of classifying prognostic co morbidity in longitudinal studies: development and validation. J. Chronic. Dis. 1987; 40: 373-383.
11. De Jaeger K., Hoogeman M.S., Engelsman M. et al. Incorporating an improved dose-calculation algorithm in conformal radiotherapy of lung cancer: reevaluation of dose in normal lung tissue. Radiother. Oncol. 2003; 69: 1-10.
12. Engelsman M., Damen E.M., De Jaeger K, van Ingen K.M., Mijnheer B.J. The effect of breathing and set-up errors on the cumulative dose to a lung tumor. Radiother. Oncol. 2001; 60: 95-105.
13. Fenwick J.D., Nahum A.E., Malik Z.I. et al. Escalation and intensification of radiotherapy for Stage III non-small cell lung cancer: opportunities for treatment improvement. Clin. Oncol. 2009. doi:10.1016/j.clon.2008.12.01.
14. Eriksson F., Gagliardi G., Liedberg A. Long-term cardiac mortality following radiation therapy for Hodgkin s disease: analysis with the relative seriality model. Radiother. Oncol. 2000; 55(2): 153-162.
15. Jeremic B., Luther W. et al. Advances in Radiation Oncology in Lung Cancer. Radiation Oncology, Second Edition, 2011.
16. Hurkmans C.W., Borger J.H., Bos L.J. Cardiac and lung complication probabilities after breast cancer irradiation. Radiother. Oncol. 2000; 55(2): 145-151.

17. Kong F.M., Ten Haken R.K., Schipper M.J. et al. High-dose radiation improved local tumor control and overall survival in patients with inoperable/unresectable non-small-cell lung cancer: long-term results of a radiation dose escalation study. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2005; 63: 324–333.
18. Kwa S.L., Lebesque J.V., Theuws J.C. et al. Radiation pneumonitis as a function of mean lung dose: an analysis of pooled data of 540 patients. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1998; 42: 1–9.
19. Moro-Sibilot D., Aubert A. et al. Comorbidity and KPS are independent prognostic factors in stage I Non-small-cell lung cancer. *Eur. Resp. J.* 2005; 480–486.
20. Oetzel D., Schraube P., Hensley F., Sroka-Perez G., Menke M., Flentje M. Estimation of pneumonitis risk in three-dimensional treatment planning using dose–volume histogram analysis. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 1995; 33: 455–460.
21. Panakis N., McNair H.A., Christian J.A. et al. Defining the margins in the radical radiotherapy of non-small cell lung cancer (NSCLC) with active breathing control (ABC) and the effect on physical lung parameters. *Radiother. Oncol.* 2008; 87: 65–73.
22. Rodrigues G., Lock M., D'Souza D., Yu E., Van Dyk J. Prediction of radiation pneumonitis by dose – volume histogram parameters in lung cancer—a systematic review. *Radiother. Oncol.* 2004; 71: 127–138.
23. Theuws J.C., Kwa S.L., Wagenaar A.C. et al. Dose-effect relations for early local pulmonary injury after irradiation for malignant lymphoma and breast cancer. *Radiother. Oncol.* 1998; 48: 33–43.
24. van Baardwijk A., Bosmans G., Bentzen S.M. et al. Radiation dose prescription for non-small-cell lung cancer according to normal tissue dose constraints: an in silico clinical trial. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2008; 71: 1103–1110.
25. Yorke E.D., Jackson A., Rosenzweig K.E. et al. Dose–volume factors contributing to the incidence of radiation pneumonitis in non-small-cell lung cancer patients treated with three-dimensional conformal radiation therapy. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2002; 54: 329–339.
26. Zhao L., West B.T., Hayman J.A., Lyons S., Cease K., Kong F.M. High radiation dose may reduce the negative effect of large gross tumor volume in patients with medically inoperable early-stage non-small cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2007; 68: 103–110.

КЛИНИЧЕСКИЕ АСПЕКТЫ БИОИНЖЕНЕРНОЙ РЕКОНСТРУКЦИИ ГЛОТКИ У ОНКОЛОГИЧЕСКИХ БОЛЬНЫХ

Чиссов В.И., Решетов И.В., Васильев А.В.,
Кравцов С.А., Терских В.В., Батухтина Е.В.,
Филюшин М.М., Роговая О.С.,
Андреева Ю.Ю., Ребрикова И.В.

ФГБУ Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А. Герцена Минздрава России,
Институт биологии развития им. Н.К. Кольцова, Москва, Россия

Контакт: Ребрикова И.В. E-mail: rebrikovaiv@mail.ru

Цель работы: создание многокомпонентного трансплантата, включающего элементы аутокани и аллогенные клеточные культуры, позволяющего устранить комбинированные дефекты глотки у онкологических больных после удаления злокачественных опухолей с использованием живого тканевого эквивалента.

Материалы и методы. В работе проанализированы данные применения биоинженерных ауто трансплантатов с использованием тканевого эквивалента у 20 онкологических больных.

Для реконструкции гортаноглотки использовали перемещенный мышечный или кожно-мышечный трансплантат, состоящий из большой грудной мышцы с предварительно имплантированным тканевым эквивалентом слизистой оболочки.

Тканевой трансплантат-эквивалент представлял собой трехмерный коллагеновый гель с заключенными в нем фибробластами и растущими на его поверхности эпидермальными кератиноцитами. Для удобства фиксации тканевого эквивалента в его состав включали полимерную сетку из биосовместимого материала. Восстановление мягкотканого дефекта орофарингеальной зоны осуществляли мышечной порцией лоскута, слизистую оболочку восстанавливали тканевым эквивалентом.

Ограниченное клиническое применение метода реконструкции верхних дыхательных путей с использованием тканевого эквивалента одобрено Ученым советом и Этическим комитетом МНИОИ им. П.А. Герцена.

Результаты. Тканевой эквивалент, содержащий стволовые клетки, обеспечивает надежное приживание трансплантата в зоне реципиентных тканей, а также модифицирует раневую поверхность, стимулируя собственную эпителизацию раны. Применение тканевого эквивалента позволило добиться восстановления целостности и функции гортаноглотки у всех оперированных больных.

Выводы:

1. Методика реконструкции гортаноглотки с использованием живого тканевого эквивалента является надежным методом восстановления анатомической структуры и функции органа.
2. Использование тканевого эквивалента позволяет добиться эпителизации дефекта гортаноглотки у большинства больных в сроки до 30 дней, независимо от предшествовавшего консервативного противоопухолевого лечения.

CLINICAL ASPECTS OF BIOENGINEERING PHARYNGEAL RECONSTRUCTION IN CANCER PATIENTS

Chissov V.I., Reshetov I.V., Vasiliev A.V.,
Kravtsov S.A., Terskikh V.V., Batukhtina E.V.,
Filushin M.M., Rogovaya O.S.,
Andreeva Yu.Yu., Rebrikova I.V.

P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute Russia,
N.K. Koltzov Institute of developmental biology,
Moscow, Russia

Contact: Rebrikova I.V. E-mail: rebrikovaiv@mail.ru

The objective: to develop multicomponent transplantat including elements of autotissue and allogenic cell cultures for closure of combined pharyngeal defects in cancer patients after removal of malignant tumors using fat tissue equivalent.

Materials and methods: the application of bioengineered autotransplantats with tissue equivalent in 20 cancer patients was analyzed.

For hypopharyngeal reconstruction we used advanced muscular or musculocutaneous graft consisted of pectoralis major with previously implanted mucosal tissue equivalent. The tissue graft-equivalent constituted 3-dimensional collagen gel with embedded fibroblasts and growing on its surface epidermal keratinocytes.

For convenience fixation of tissue equivalent polymer mesh of biocompatible material was incorporated. Soft tissue defect reconstruction of oropharyngeal region was performed with muscular portion of graft, mucous layer was restored by tissue equivalent.

Limited clinical application of reconstruction of upper respiratory tract with tissue equivalent was approved by Scientific board and Ethics committee of P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute.

Results: the tissue equivalent contained stem cells provided reliable engraftment in the recipient tissue area and modified wound surface, inducing native wound epithelization. The use of tissue equivalent allowed to achieve restoration of hypopharyngeal continuity and function in all surgically operated patients.

Conclusions:

1. The hypopharyngeal reconstruction with fat tissue equivalent is a reliable method of anatomical and functional restoration of organ.
2. The tissue equivalent provides epithelization of hypopharyngeal defect in majority of patients by 30 days regardless the previous cancer treatment.
3. The developed orthotopic hypopharyngeal reconstruction with tissue bioengineering allows to achieve benefit functional rehabilitation in 100% of patients.

Key words: tissue equivalent, cell technologies, hypopharyngeal defect, bioengineering.

3. Разработанная ортотопическая реконструкция гортаноглотки с применением методов тканевой биоинженерии позволяет добиться положительной функциональной реабилитации у 100% больных.

Ключевые слова: тканевой эквивалент, клеточные технологии, дефекты гортаноглотки, биоинженерия.

ВВЕДЕНИЕ

У значительной части онкологических больных выявляют III стадию опухолевого процесса, когда наиболее эффективным является комбинированное лечение, хирургический компонент которого заключается в удалении опухоли с резекцией прилежащих анатомических структур [4, 5]. Резекцию глотки чаще всего выполняют по поводу опухолей корня языка, ротоглотки, гортаноглотки, гортани с вторичным поражением глотки [5, 12]. Это приводит к образованию выраженного анатомо-функционального дефекта органа и тяжелой инвалидизации пациента.

Учитывая анатомо-физиологические особенности верхних дыхательных путей: наличие многослойного плоского неороговевающего эпителия с большим количеством желез, вырабатывающих слизь в средних и нижних отделах глотки, а также мощного мышечного каркаса, реконструктивная хирургия глотки развивается в различных направлениях [2, 5, 10, 12].

Наиболее часто для пластического восстановления глотки применяют лоскуты с включением большой грудной мышцы, трапециевидной мышцы, кожно-мышечного лоскута с использованием кивательной мышцы [2, 5]. Известен ряд способов реконструкции глотки, связанный с применением однородного, близкого по анатомии и функции пластического материала (слизистых оболочек желудка и кишки), чаще используемого при полном удалении органа [4, 10].

Анализ специальной литературы показал, что в целом существует множество перспективных направлений в реконструкции гортаноглотки после её резекции [5, 10, 12]. Однако перспективы повышения функциональной эффективности реабилитации не исчерпаны.

Одним из наиболее перспективных и результативных направлений современной биомедицины является тканевая инженерия [3, 6, 7]. В настоящее время активно ведутся работы по воссозданию утраченных структур и функций ряда жизненно важных тканей или органов [1, 3, 8]. В рутинную медицинскую практику вошли трансплантация клеток костного мозга, значительные усилия направлены на восстановление функций печени трансплантацией гепатоцитов или созданием систем «искусственная печень» [11].

Клеточные трансплантаты и биосинтетические конструкции с клеточными культурами используются сегодня для лечения инфаркта миокарда, вос-

становления сосудов, мочевого пузыря, лечения инсулин-зависимого диабета и т. д. [7, 9, 13, 14].

Целью нашей работы было создание многокомпонентного трансплантата, включающего элементы аутокани и аллогенные клеточные культуры. Он позволяет устранить комбинированные дефекты глотки после удаления злокачественных опухолей у ослабленных больных, перенесших лучевую и химиотерапию в различных дозах и схемах, с использованием живого тканевого эквивалента.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В рамках данного исследования была разработана методика реконструкции глотки с применением многокомпонентного биоинженерного трансплантата. Клиническое применение биоинженерных технологий было начато после завершения экспериментальной части работы.

Основную группу составили 20 пациентов, находившихся на лечении в МНИОИ им. П.А. Герцена с 2003 по 2007 гг. Все пациенты были оперированы с удалением опухолей и оформлением орофаринго- и эзофагостом (Табл. 1, 2).

Таблица 1

Общая характеристика оперированных больных

Локализация опухоли	Пол		Возраст	TNM	Рецидив	Продолженный рост
	муж.	жен.				
Гортань	9	1	36-69	T3N0M0 T4N2M0	6	2
Гортаноглотка	6	–	–	T2N1M0 T3N0M0 T4N0M0 T4N2M0	–	2
Язык	1	–	30	–	–	1
Слизистая оболочка	1	–	44	–	1	–
Небная миндалина	2	–	53	–	1	1
Всего	19	1	–	6	8	6

Таблица 2

Характеристика дефектов

Локализация опухоли	Характеристика дефектов	
	Изолированные (фарингостома)	Комбинированные (орофарингостома)
Гортань	8	2
Гортаноглотка	6	–
Небная миндалина	2	–
Язык	–	1
Слизистая оболочка щеки	–	1
Всего	16	4

В зависимости от имевшегося на момент обращения пациентов характера опухолевой патологии, в первую группу мы выделили больных с первичными опухолями, во вторую объединены пациенты с рецидивом и продолженным ростом опухоли.

В группе первичных больных III-я стадия опухолевого процесса была выявлена у 3 (50%), IV-я – у 3 (50%) пациентов.

Распределение пациентов в соответствии с системой TNM: T2N1M0 – 1, T3N0M0 – 2, T4N0M0 – 1, T4N2M0 – 2.

В группе больных с рецидивными опухолями (14), в которую были включены рецидивы опухолевого процесса (8) и продолженный рост опухоли (6), все ранее перенесли неэффективное лечение. У 4 (20%) пациентов отмечено метастатическое поражение регионарных лимфатических узлов шеи, у одного из них – с двух сторон.

Хирургическое лечение проведено в 1 наблюдении, комбинированное – в 5, комплексное – в 2, последовательное – у 12 пациентов.

Лучевая терапия (ЛТ) до выполнения реконструктивно-пластического этапа лечения была проведена в 85% (17 человек) наблюдений. Суммарная очаговая доза составила от 26 до 100 Гр. Группа больных, получивших дозу ЛТ от 26 до 60 Гр составила 65% (13 человек), более 60 Гр – 35% (7 человек). Сроки от окончания проведения лучевой терапии до реконструктивной операции составили от 1 до 36 мес.

Характер дефекта после радикального удаления опухоли определяли локализацией и распространенностью опухолевого процесса. Размер дефекта варьировал от 3X3 до 6X7 см.

Для реконструкции гортаноглотки использовали перемещенный мышечный или кожно-мышечный трансплантат, состоящий из большой грудной мышцы с предварительно имплантированным тканевым эквивалентом слизистой оболочки.

Тканевой трансплантат-эквивалент представлял собой трехмерный коллагеновый гель с заключенными в нем фибробластами и растущими на его поверхности эпидермальными кератиноцитами. Для удобства фиксации тканевого эквивалента в его состав включали полимерную сетку из биосовместимого материала.

У всех пациентов реконструкцию осуществляли в два этапа. На первом этапе всем пациентам производили имплантацию тканевого эквивалента на волокна большой грудной мышцы. Реконструктивный этап осуществляли в различные сроки после имплантации тканевого эквивалента от 7 до 30 дней. Схема реконструкции орофарингеальной зоны представлена на рисунке 1.

Под местной анестезией в соответствии с предоперационной разметкой (Рис. 2) осуществляли доступ к большой грудной мышце.

Тканевой эквивалент имплантировали на собственную фасцию большой грудной мышцы, затем фиксировали по периметру узловыми швами к подлежащей мышце (Рис. 3).

При реконструкции кожно-мышечным лоскутом тканевой эквивалент имплантировали на поверхность большой грудной мышцы. Для изо-

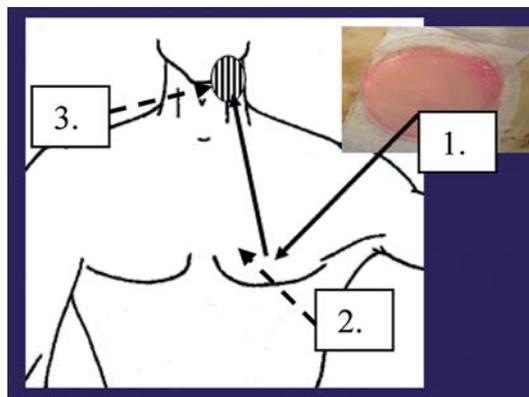


Рис. 1. Схема реконструкции орофарингеальных дефектов: 1. тканевой эквивалент; 2. большая грудная мышца; 3. орофарингеальный дефект.

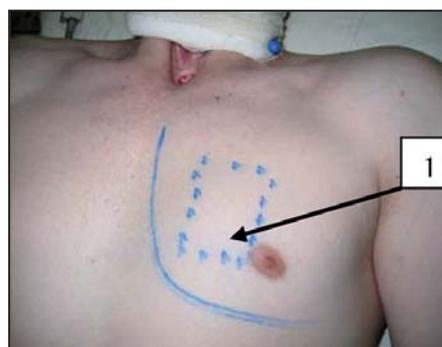


Рис. 2. Предоперационная разметка (1) зоны имплантации и имплантации тканевого эквивалента.

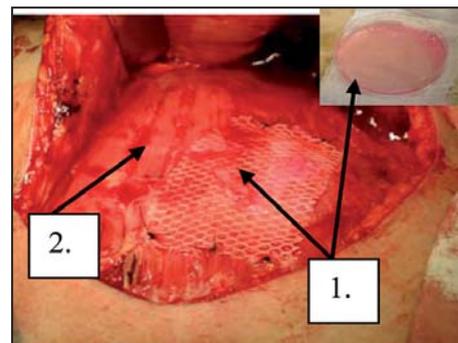


Рис. 3. Имплантация тканевого эквивалента на волокна большой грудной мышцы: 1. тканевой эквивалент; 2. большая грудная мышца.

ляции тканевого эквивалента от окружающих тканей использовали латексный материал. Рану ушивали послойно.

В сроки от 7 до 30 дней производили второй этап реконструкции орофарингеальных дефектов. Под ЭТН осуществляли доступ к большой грудной мышце с иссечением старого послеоперационного рубца (Рис. 4).

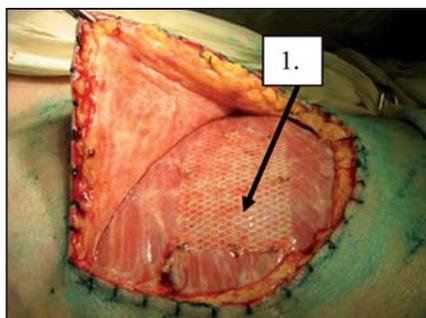
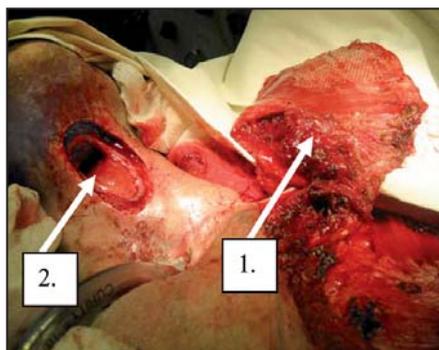


Рис. 4. Внешний вид тканевого эквивалента (1) через 14 дней после имплантации на волокна большой грудной мышцы.

Соответственно размеру дефекта формировали мышечный или кожно-мышечный лоскут из волокон большой грудной мышцы на мышечных ветвях грудноакромиальных сосудов с предварительно имплантированным тканевым эквивалентом (Рис. 5).

Рис. 5. Сформированный мышечный лоскут из большой грудной мышцы: 1. сформированный мышечный лоскут с имплантированным тканевым эквивалентом; 2. фарингостома.



Мышечный или кожно-мышечный лоскут проводили через подкожный туннель на шее в зоне дефекта. Восстановление мягкотканого дефекта орофарингеальной зоны осуществляли мышечной порцией лоскута, слизистую оболочку восстанавливали тканевым эквивалентом (Рис. 6).

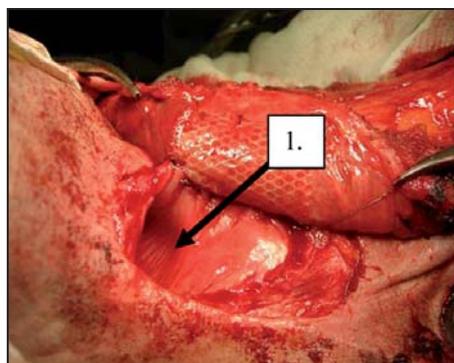


Рис. 6. Формирование глотки: 1. дефект глотки.

Лоскут послойно фиксировали по периметру дефекта узловыми швами. Кожный покров восстанавливали кожной порцией лоскута или расщепленным аутодермальным трансплантатом с передней поверхности бедра.

Донорскую рану послойно ушивали наглухо с дренированием.

Для оценки состояния живого тканевого эквивалента после имплантации на мышечные волокна было проведено гистологическое (14, 30 сутки) и иммуногистохимическое исследование (14 сутки). На 14 сутки после имплантации (Рис. 7) на большой грудной мышце отмечали наличие ткани с покровом из примитивного уплощенного эпителия, на 30 сутки во всех случаях отмечали наличие слизистой оболочки с покровом из многослойного плоского эпителия. При иммуногистохимическом исследовании на 14 сутки после имплантации отмечали положительную реакцию с антителами к общим цитокератинам, ядерному белку пролиферирующих клеток и СД 31. Это свидетельствовало о том, что предварительно имплантируемый на мышечные волокна живой тканевой эквивалент, в отсутствие «гистоти-

пического» микроокружения (кожа, слизистая оболочка гортани, глотки), остается жизнеспособным, встраивается в ткани реципиента и сохраняет способность клеток к пролиферации.

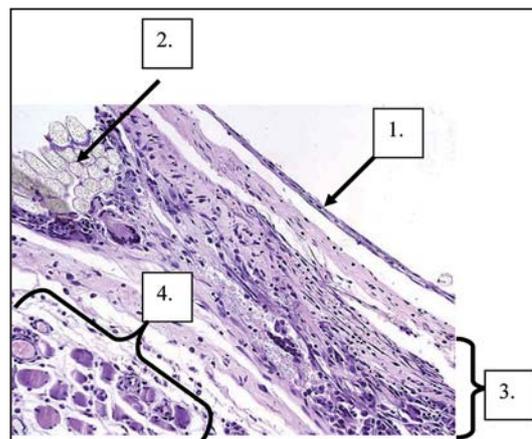


Рис. 7. Гистологическое исследование биоптата биоинженерного лоскута через две недели после имплантации тканевого эквивалента на большую грудную мышцу: 1. эпителий; 2. биополимерная сетка; 3. фиброзная ткань с гранулами вокруг сетки; 4. скелетные мышцы (окраска гематоксилином и эозином, ув. X200).

Таким образом, через месяц после трансплантации тканевого эквивалента на волокна большой грудной мышцы отмечалась полная эпителизация лоскута, формирующего стенки гортаноглотки. Данные морфологического исследования позволяют заключить, что на 30-е сутки после трансплантации формируется полноценный эпителий (Рис. 8, 9).

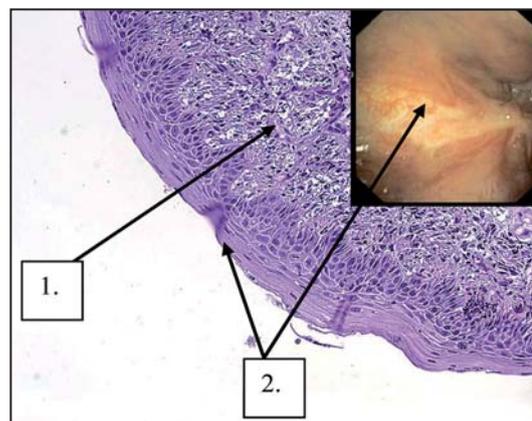


Рис. 8. Тканевой эквивалент на 30 сутки после трансплантации: 1. грануляционная ткань; 2. эпителий.

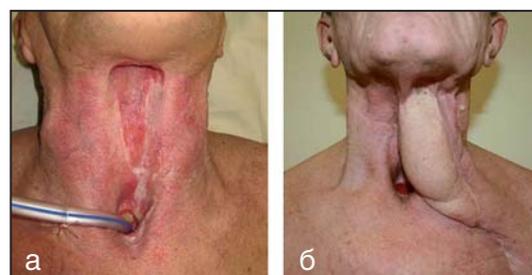


Рис. 9. Результат биоинженерной реконструкции гортаноглотки: Внешний вид пациента до операции (а); Внешний вид пациента через 12 мес. после операции (б).

РЕЗУЛЬТАТЫ

У всех пациентов в послеоперационном периоде в сроки от 14 до 28 суток при контрольной фиброскопии отмечена эпителизация слизистой оболочки лоскута в гортаноглотке и полное приживление лоскутов.

У 8 пациентов послеоперационный период осложнился образованием лигатурных свищей. Проводили консервативную терапию с положительным эффектом в виде закрытия свищевого хода в сроки от 12 до 24 дней, без отрицательного влияния на биоинженерный трансплантат.

Трансплантация живого тканевого эквивалента позволила добиться заживления раны и восстановления функций у 20 пациентов (Табл. 3).

Локализация дефекта	Число больных	Осложнения	Заживление раны, восстановление функции
Фарингостома	16	8	16
Орофарингостома	4	0	4
Всего	20 (100%)	8 (40%)	20 (100%)

Эпидермальные кератиноциты при этом замещались гистотипически эпителием, а коллагеновый гель реструктурировался в соединительную ткань. Полученные данные позволили представить общую характеристику эффективности применяемого метода реконструкции гортаноглотки.

Анализ проведенных исследований позволил нам сформулировать показания и противопоказания к применению разработанного метода.

Показания:

1. Разработанный способ реконструкции гортаноглотки может быть осуществлен у онкологических больных после резекции, вне зависимости от проведения пред- или послеоперационного специального противоопухолевого лечения.

Противопоказания:

1. Генерализация опухолевого процесса;
2. Тяжелые соматические заболевания, являющиеся противопоказанием к проведению операции.

Представленные результаты исследования могут служить основой для широкого применения данного метода в клинической практике, а также позволить продолжить разработку и усовершенствование методики для реконструкции более обширных дефектов орофарингеальной зоны.

ВЫВОДЫ

1. Методика реконструкции гортаноглотки с использованием живого тканевого эквивалента

является надежным методом восстановления анатомической структуры и функции органа.

2. Использование тканевого эквивалента позволяет добиться эпителизации дефекта гортаноглотки у большинства больных в сроки до 30 дней, независимо от предшествовавшего консервативного противоопухолевого лечения.

3. Разработанная ортотопическая реконструкция гортаноглотки с применением методов тканевой биоинженерии позволяет добиться положительной функциональной реабилитации у 100% больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Дедух В.Н., Малышкина С.В., Бадраинова И.В. Регенерация межпозвоночного диска при трансплантации культивируемых клеток хрящевого дифферона. Фундаментальные и прикладные проблемы гистологии. Гистогенез и регенерация тканей. СПб, 2004; 102-103.
2. Ключихин А.Л., Ермаков Н.В., Ключихин М.А. Одномоментная реконструкция дефектов шеи и лица кожно-мышечным или мышечно-фасциальным грудным лоскутом с осевым кровообращением при онкологических операциях. Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии 2002; 4: 41-43.
3. Пальцев М.А. Биология стволовых клеток и клеточные технологии. М.: Медицина, Шико. 2009; 1: 31; 2: 53-253 с.
4. Решетов И.В., Чиссов В.И. Пластическая и реконструктивная микрохирургия в онкологии. М.: Медицина, 2001; 200.
5. Решетов И.В., Кравцов С.А. Пластическая реконструкция глотки и шейного отдела пищевода. Литературный обзор. Анналы пластической, реконструктивной и эстетической хирургии 1999; 3-4: 114-127.
6. Смирнов С.В., Киселев И.В., Васильев А.В., Терских В.В. Современные методы клеточной терапии при лечении ожогов. Хирургия им. Н. Пирогова. 2003; 12: 58-62.
7. Atala A., Lanza R., Thomson J., Nerem R. Principles of regenerative medicine. USA. 2008; 743-1322.
8. Bianco P., Ghebron P.R. et al. Stem cells in tissue engineering. Nature Insight. 2001; 414: 105-110.
9. Chen M.K., Badylak S.F. Small bowel tissue engineering using small intestinal submucosa as a scaffold. J. Surg. Res. 2001; 99: 352-358.
10. Pierre R. Delaere. Laryngotracheal reconstruction. Springer. 2004.
11. Shafritz D.A. A human hepatocyte factory. Nature Biotechnology. 2007; 25(8).
12. Shah J. Head and Neck Surgery and Oncology. 3rd edition. 2003; 736.
13. Tavakkolizadeh A. et al. Tissue-engineered neomucosa: morphology, enterocyte dynamics, and SGLT-1 expression topography. Transplantation. 2003; 75: 181-185.
14. Winkler C., Kirik D., Bjorklund A. Cell transplantation in Parkinson's disease: how can we make it work? Trends Neurosci. 2005; 28: 86-92.

**МУЛЬТИДИСЦИПЛИНАРНЫЙ ПОДХОД –
ДАЛЬНЕЙШИЙ ПРОГРЕСС
В ТОРАКАЛЬНОЙ ОНКОЛОГИИ****Паршин В.Д., Белов Ю.В., Комаров Р.Н., Бабаев М.А.,
Мирзоян О.С., Подоляк Д.Г., Никода В.В.***Российский научный центр хирургии им. Б.В. Петровского РАМН,
Москва, Россия*

Контакт: Мирзоян О.С. E-mail: hovikm@rambler.ru

Мультидисциплинарный подход к лечению пациентов с торакальной онкологией позволяет пересмотреть принципы местной резектабельности и функциональной операбельности. Дальнейшее развитие торакальной хирургической онкологии в настоящее время связано с расширением хирургических возможностей у пациентов с местно-распространенным опухолевым процессом и с низкими функциональными резервами кардиореспираторной системы, конкурирующими заболеваниями жизненно важных органов.

Комбинированные операции при местно-распространенном раке произведены у 429 больных. Их разделили на 3 типа: сосудисто-предсердные, трахеобронхиальные и перитяльно-диафрагмальные. У пациентов с тяжелыми сопутствующими заболеваниями сердечно-сосудистой системы производили сочетанные вмешательства, направленные на реваскуляризацию миокарда, сохранение перфузии жизненно важных органов, восстановление нормального просвета крупных сосудов. Операцию следует начинать с реваскуляризации миокарда, а удаление опухоли выполнять вторым этапом. Мы располагаем опытом подобных операций как в условиях искусственного кровообращения, так и в режиме «оф ритр». Последний вариант применяли при ограниченных резекциях легких по поводу опухолей небольших размеров, а обширные резекции предпочитали осуществлять в условиях искусственного кровообращения.

Таким образом, лечение онкологических торакальных больных с местно-распространенными опухолями и тяжелыми сочетанными заболеваниями становится прерогативой многопрофильных специализированных медицинских учреждений, обладающих опытом современной разноплановой хирургии.

Ключевые слова: рак легкого, симультанная операция, комбинированная операция, расширенная пневмонэктомия, протезирование аорты, резекция предсердия.

ВВЕДЕНИЕ

Дальнейший прогресс хирургии, онкологии, в т. ч. торакальной, наряду с совершенствованием химиолучевого лечения, в настоящее время все больше связывают с мультидисциплинарным подходом к лечению больных. Концепция лечения пациентов с распространенным опухолевым процессом и низкими функциональными резервами кардиореспираторной системы или конкурирующими заболеваниями должна основываться на обеспечении специализированной медицинской помощи в

**MULTIDISCIPLINARY APPROACH –
FURTHER ADVANCE
IN THORACIC ONCOLOGY****Parshin V.D., Belov Yu.V., Komarov R.N., Babaev M.A.,
Mirzoyan O.S., Podolyak D.G., Nikoda V.V.***B.V.Petrovsky Russian Research Center of Surgery,
Moscow, Russia*

Contact: Mirzoyan O.S. E-mail: hovikm@rambler.ru

The multidisciplinary approach for treatment of patients with thoracic pathology allows to review rules of local respectability and functional operability. Nowadays, the further advancement of thoracic surgical oncology is directed on extension of surgical abilities in patients with locally advanced tumors and low functional reserves of cardiorespiratory system, concurrent diseases of vital organs.

Combined surgery was performed for locally advanced cancer in 429 patients. They were divide into 3 types: vasculo-atrial, trachebronchial and parietal-phrenic. Patients with severe cardiovascular co-morbidities underwent combined interventions directed on myocardial revascularization, maintenance of vital organ perfusion, recanalization of great vessels. The surgery should be started from revascularization of myocardium and the removal of tumor should be the second step. We have experience of such operations both under cardiopulmonary bypass and «off pump» surgery. The latter was performed for limited lung resections in patients with small tumors and extended surgery was preferably done under cardiopulmonary bypass.

Thus, the treatment of thoracic cancer patients with locally advanced tumors and severe co-morbidity becomes prerogative of multidisciplinary specialized medical institutions, having experience of current versatil surgery.

Key words: lung cancer, simultaneous surgery, combined surgery, extended pneumonectomy, prosthesis of aorta, resection of atrium.

многопрофильном учреждении. Отмечается явная тенденция к пересмотру критериев хирургической и функциональной операбельности, которые еще совсем недавно казались окончательно определенными и неизменными. Сегодня стали возможны операции с резекцией и реконструкцией крупных магистральных сосудов, с одновременным вмешательством на сердце, коррекцией тяжелых нарушений ритма сердечной деятельности и некоторые другие варианты. Успехи торакальной хирургии при лечении пациентов с терминальной стадией

эмфиземы легких позволяют серьезно повысить функциональную операбельность онкологических больных с подобным заболеванием. Прогресс трансплантологии, регенеративной медицины позволяют значительно расширить объем возможной резекции трахеобронхиального дерева с последующей его реконструкцией при злокачественном опухолевом процессе. Таким образом, только мультидисциплинарный подход с привлечением специалистов самого широкого круга позволит реализовать современные возможности радикального лечения пациентов торакального онкологического профиля.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Хирургическое лечение онкологических заболеваний грудной клетки рассматривали как часть комбинированного противоопухолевого лечения, дополняя его, по показаниям, лучевой химиотерапией или их комбинацией. Абсолютное большинство торакальных онкологических пациентов были оперированы по поводу злокачественных новообразований легкого. С 1963 по 2010 гг. в РНЦХ им. акад. Б.В. Петровского РАМН выполнили 4157 радикальных операций по поводу злокачественных опухолей легкого. Из них комбинированные операции произвели 429 больным, что составляет 10,3%. Комбинированные резекции выполняли в силу необходимости из-за большой распространенности опухоли. Подавляющее большинство пациентов были лица мужского пола (388), реже – женского (41). Основной гистологической формой был плоскоклеточный рак (77,2%), затем следуют аденокарцинома (13,5%), недифференцированный рак (4,5%), саркома (3,7%), аденоиднокистозный рак (1,1%). По понятным причинам 94,4% операций произвели больным с 3-ей стадией заболевания, чаще при центральной форме. В зависимости от вовлечения в опухолевый процесс окружающих легкого органов или тканей все комбинированные операции разделили на 3 типа: сосудисто-предсердные, трахеобронхиальные и перитально-диафрагмальные. Операции сосудисто-предсердного типа произвели 140 больным, в т. ч. 7 операций, связанных с резекцией аорты, без внутрибольничной летальности. У 3 пациентов опухоль отделили от аорты по ее адвентиции, у 3 – выполнили циркулярную резекцию и протезирование данного сосуда, у последнего произвели краевую резекцию стенки аорты на зажиме. Легочный артериальный ствол вместе с опухолью резецировали у 3 больных. В двух случаях дефект артерии мы устранили при помощи участка аутоперикарда, в третьем – лоскутом задней стенки левой легочной артерии.

Мы располагаем опытом резекции и протезирования верхней полой вены при онкологическом процессе у 13 больных. Им произвели замещение

циркулярного или окончатого дефекта вены синтетическим трансплантатом. Один пациент умер от пневмонии единственного легкого. При переднем варианте верхушечного рака легкого с прорастанием подключичных сосудов у 5 больных выполнили их резекцию и протезирование. Резекцию предсердия произвели у 15 больных. Ни в одном случае для этого не применяли искусственного кровообращения, а использовали зажим или сшивающий аппарат, накладывая их на работающее сердце. Умерли 6 пациентов. Трое из них погибли на операционном столе от кровотечения (все операции произвели до 1989 г.). Резекцию 1/3–1/2 перикарда при его прорастании опухолью произвели 81 пациенту.

При терминальной стадии эмфиземы легких, проявляющейся одышкой в покое, у 37 пациентов произвели хирургическую редукцию объема легких. Клиническое улучшение при этом получено у 83% пациентов. Используя подобную тактику, мы оперировали 11 больных раком легкого на фоне диффузной эмфиземы легких тяжелого течения. Летальных исходов не было. Все больные отметили после операции уменьшение одышки.

Другим конкурирующим заболеванием является атеросклероз с поражением жизненно важных сосудов сердца, головного мозга и шеи.

Симультанные операции, связанные с резекцией легкого и сосудистой реконструкцией, позволяют увеличить функциональную операбельность больных. В настоящее время подобный подход все шире используют в многопрофильных специализированных хирургических клиниках. Кроме этого, возможны и нестандартные подходы. Так, у одного больного с распространенным атеросклерозом и низким сердечным индексом (менее 40%) в плановом порядке использовали баллонную контрпульсацию. Подобная методика позволила больному с атеросклерозом во время операции и в ближайшие дни после расширенной лобэктомии по поводу рака легкого улучшить перфузию сердца, паренхиматозных органов, головного мозга. При этом не наблюдались нарушения кровотока в почках и нижних конечностях.

ОБСУЖДЕНИЕ

Дальнейшее развитие торакальной хирургической онкологии в настоящее время идет в двух основных направлениях: 1) расширение хирургических возможностей при местно-распространенном опухолевом процессе; 2) операции у пациентов с низкими функциональными резервами кардиореспираторной системы, конкурирующими заболеваниями жизненно важных органов.

Классические резекционные операции при раке легкого и опухолях средостения в настоящее время достаточно хорошо разработаны и прочно вошли в широкую медицинскую практику. Это не

относится к ситуациям, когда имеет место местнораспространенный процесс и требуется вмешательство на крупных сосудах или сердце. Такие операции все еще производят крайне редко. При подобном распространении редки случаи, когда нет отдаленных метастазов. При метастатическом поражении других органов и тканей подобная операция теряет смысл. Кроме этого, онкологические учреждения, как правило, не имеют технического обеспечения и опыта операций на сердце и крупных сосудах, особенно в условиях искусственного кровообращения. По понятным причинам низкие летальность и частоту послеоперационных осложнений следует ожидать в стационарах, где операции на сердце и легких выполняют повседневно и накоплен большой соответствующий опыт.

Границы опухолевого поражения крупных сосудов и сердца часто определяются при помощи визуального осмотра, тактильных ощущений хирурга и членов операционной бригады. Какие-либо инструментальные методы интраоперационного обследования распространенности опухоли, например, ультразвуковая диагностика, широкого клинического распространения все еще не нашли. В этих случаях произвести морфологическое исследование границы опухоли по сосудам невозможно из-за развития угрожающего кровотечения или ишемического повреждения паренхиматозных органов. Представляется, что при такой ревизии часто пациентов необоснованно признают неоперабельными, обрекая их на симптоматическое лечение и лишая шанса на выздоровление. Решение о способе резекции и протезировании крупных сосудов, например, аорты, должно решаться консиллиумом с непосредственным участием сердечно-сосудистого хирурга [19, 20, 23, 29].

При отделении опухолевого инфильтрата от аорты по ее адвентиции без применения искусственного кровообращения всегда есть угроза перфорации с возникновением тяжелого профузного кровотечения. Следует также учитывать, что даже прорастание только адвентиции аорты и выделение новообразования в этом тонком слое с онкологической точки зрения сомнительно. Указанные моменты позволяют рекомендовать расширение объема операции – выполнение резекции и протезирования аорты [25, 26, 31].

Нами выполнено 7 операций, связанных с резекцией аорты, без внутрибольничной летальности [5]. У 3 пациентов опухоль отделили от аорты по ее адвентиции, у 3 – выполнили циркулярную резекцию и протезирование данного сосуда, у последнего пациента произвели краевую резекцию стенки аорты на зажиме. Немаловажным является и определение тактики поддержания кровообращения органов ниже зоны резекции аорты [18, 26, 30]. У 2 больных резекцию и протезирование аорты выполнили в условиях «off pump» со временем

пережатия аорты 26 и 22 мин. Ишемических повреждений позвоночника и внутренних органов в послеоперационном периоде не отмечено. Протезирование «без перфузии» возможно лишь в тех случаях, когда планируемое время пережатия аорты будет менее 40 мин.

До недавнего времени прорастание легочного ствола опухолью считалось признаком абсолютной неоперабельности. С внедрением в практику торакальной онкологии кардиохирургических технологий стали возможны резекции этой артерии с ее реконструкцией в различных вариантах [3, 5]. Мы имеем опыт 3 подобных операций: у одного пациента, кроме резекции ствола легочной артерии при его прорастании опухолью, потребовались резекция створки и пластика легочного клапана. Для восстановления легочного ствола предлагаются различные синтетические протезы и биоматериалы. Мы не имеем опыта использования для этой цели синтетических материалов. В двух наблюдениях дефект в легочном стволе мы устранили при помощи участка аутоперикарда, в третьем – лоскутом задней стенки левой легочной артерии.

Одним из крупных кровеносных сосудов, который часто подвержен прорастанию злокачественной опухолью, является верхняя полая вена. Именно поражение верхней полой вены часто не позволяет произвести радикальную операцию в объеме R1, ограничивая резекцию R2 или даже R3. Пережатие и протезирование верхней полой вены предпочтительно осуществлять в условиях венозного обхода, с дренажом в правое предсердие [10]. Возможно кратковременное пережатие вены с последующим периодическим ее открытием и возвратом излившейся крови больному. Мы располагаем опытом резекции и протезирования верхней полой вены у 13 больных. Им произвели замещение циркулярного или окончатого дефекта вены синтетическим трансплантатом. Умер 1 пациент от пневмонии единственного легкого.

При соответствующем опыте хирурга резекция и протезирование подключичных сосудов, как правило, затруднений не вызывают [2, 9]. Данный вариант операции мы произвели с хорошим исходом у 5 больных. Наиболее часто показания к подобным операциям возникают при переднем варианте верхушечного рака легкого, когда вместе с легким или его долей резецируют и эти сосуды. В этих случаях sternotomy, являясь достаточно универсальным доступом, позволяет произвести операцию подобного объема резекции и реконструкцию сосудов.

Расширенные пневмонэктомии с краевой резекцией левого предсердия по поводу рака легкого выполняются редко, и результаты таких операций остаются противоречивыми. L. Spaggiari и соавт. [32] приводят результаты одноцентрового исследования, посвященного техническим аспек-

там, послеоперационному течению и онкологическим результатам такого вмешательства. Авторы не наблюдали послеоперационной летальности. К моменту окончания исследования 9 пациентов (60%) живы, у 8 пациентов нет признаков прогрессирования заболевания. 3-летняя выживаемость составила 39%. По мнению авторов, расширенная пневмонэктомия с краевой резекцией левого предсердия при местно-распространенном раке легкого – вполне выполнимая операция с низким уровнем послеоперационных осложнений и летальностью.

Резекции при местно-распространенном раке легкого с использованием аппарата искусственного кровообращения (АИК) также выполняются редко. А. Muralidaran и соавт. [25] провели обзор литературы, посвященный этому вопросу, с 1990 по 2010 г. Пятилетняя выживаемость при данном методе лечения составила 37%. Выживаемость была значительно выше в тех случаях, когда подключение АИК было плановым. Внеплановое использование АИК было прогностически неблагоприятным фактором.

Резекцию предсердия мы произвели у 15 больных. Ни в одном случае для этого не применяли искусственное кровообращение, а использовали зажим или сшивающий аппарат, накладывая их на работающее сердце. Объективных критериев оценки объема остающегося предсердия не было, а возможность подобной резекции определяли клинически после предварительного отжата предсердия и исключения гемодинамических расстройств. При этих операциях достаточно часто были интра- и послеоперационные осложнения в виде кровотечения. Умерли 6 пациентов. Трое из них погибли на операционном столе от кровотечения (все операции произвели до 1989 г.). На наш взгляд, применение искусственного кровообращения и кардиоплегии позволило бы контролировать возможное кровотечение, устранить дефект предсердия надежно «на глаз» при помощи различных алломатериалов, формируя предсердие любого объема. Последний прием может существенно увеличить радикальность вмешательства, когда есть возможность отступить дальше от края опухоли.

Незначительным остается мировой опыт использования экстракорпоральной мембранной оксигенации (ЭКМО) при расширенных резекциях торакальных новообразований. G. Lang и соавт. [22] проанализировали опыт лечения пациентов с новообразованиями грудной клетки, у которых использовали ЭКМО. Показанием к использованию ЭКМО были сложные трахеобронхиальные реконструкции (у 5 больных), резекция нисходящей аорты (у 1), резекция нижней полой вены (у 1). Радикальная резекция (R0) была достигнута у 8 пациентов (89%). Актуриальная 1, 3, 5-летняя выживаемость составила 76,7%. Авторы полагают, что ЭКМО может быть безопасной альтернативой

сердечнолегочному обходу во время обширных торакальных вмешательств.

Прорастание перикарда злокачественной опухолью средостения или легкого не может быть признаком неоперабельности. Окончатую резекцию перикарда небольшого размера выполняют достаточно часто, особенно в области легочных вен. Резекцию 1/3-1/2 перикарда произвели 81 пациенту. После пневмонэктомии или резекции части легкого есть опасность дислокации сердца через дефект перикарда, вплоть до его вывиха с развитием ущемления, гемодинамических нарушений, остановки кровообращения. Для восстановления перикарда ранее мы широко использовали ксеноперикард, однако в последние годы предпочтение стали отдавать синтетической сетке, которую применяют в абдоминальной хирургии при грыжесечении.

Длительное бессимптомное течение и трудность ранней рентгенологической диагностики объясняют тот факт, что часто первичные опухоли трахеи изначально оказываются местно неоперабельными. Решение об неоперабельности главным образом основывается на субъективных факторах, на опыте оперирующего хирурга и часто зависит от общего уровня развития хирургии в данном медицинском учреждении. Так, еще совсем недавно распространенными опухолями трахеи считали поражение более 2 см [8]. В настоящее время можно достаточно безопасно резецировать до половины длины трахеи, а при определенных условиях – и до 2/3. Дальнейшее увеличение протяженности резекции имеет 2 контраргумента. Во-первых, при подобной протяженности опухолевого поражения, как правило, имеет место метастатическое поражение внутригрудных лимфатических узлов с неблагоприятными отдаленными результатами. Поэтому часто выбор делают в пользу эндоскопического и химиолучевого лечения. Вторым контраргументом считают высокий риск развития послеоперационных осложнений и невозможность реконструкции бифуркации в сочетании с обширной резекцией линейной части трахеи. Трансплантация донорской трахеи [7] с последующей иммуносупрессивной терапией в онкологической практике мало перспективна в связи с быстрой генерализацией процесса. Прогресс регенеративной медицины уже сегодня позволяет создавать и применять в клинической практике искусственно созданную трахею из собственных клеток, в т. ч. ее бифуркацию [12]. Представляется, что дальнейший прогресс трахеальной хирургии будет связан с развитием технологий смежных медицинских специальностей.

Разработка вариантов лечения при низких функциональных резервах особенно важно в условиях неуклонного роста доли населения преклонного и старческого возрастов, увеличением заболеваемости хронической обструктивной болезнью

легких, эмфиземой, атеросклерозом, ишемической болезнью сердца и различными формами нарушений ритма сердца.

Операции на органах грудной клетки по поводу опухолевых заболеваний, как правило, связаны с уменьшением объема легочной ткани, изменением гемодинамики малого круга кровообращения и возможным нарушением механики дыхания. Все это приводит к повышенной нагрузке на сердечную мышцу, что в условиях ее недостаточного кровоснабжения может привести к серьезным ишемическим повреждениям. Нагрузочные функциональные тесты, определяющие резервы сердца, позволяют более объективно определить риск неблагоприятного исхода в периоперационном периоде [4, 11]. Симультантные операции, направленные на реваскуляризацию миокарда и удаление злокачественной опухоли грудной полости, являются решением подобной проблемы [1, 6, 15, 34]. Операцию следует начинать с реваскуляризации миокарда, а удаление опухоли выполнять вторым этапом. Продолжаются дискуссии о целесообразности использования ИК во время реваскуляризации миокарда. Сторонники операции на работающем сердце аргументируют свой взгляд более оптимистичными непосредственными и отдаленными результатами сочетанных операций, выполненных в таком режиме [13, 16]. В то же время использование ИК существенно не ухудшает результатов симультантных операции на сердце и на органах дыхания по поводу рака [28]. Мы располагаем опытом подобных операций как в условиях ИК, так и в режиме "of pump". Последний вариант применяли при ограниченных резекциях легких по поводу опухолей небольших размеров, а обширные резекции предпочитали осуществлять при ИК. Сердечнолегочный обход не оказывает существенного влияния на выживаемость в группе пациентов со злокачественными опухолями. Отдаленная выживаемость определяется только стадией опухоли [17].

Рентгенэндоваскулярное стентирование коронарных артерий является одним из современных методов реваскуляризации миокарда. Основным сдерживающим фактором этого метода при наличии конкурирующего онкологического заболевания является необходимость применения антикоагулянтной терапии в течение достаточного длительного времени. Это может отсрочить торакальный этап, что при онкологическом процессе невозможно или крайне нежелательно. Последнее может быть доводом к отказу от стентирования в пользу аортокоронарного шунтирования. Одним из путей решения данной проблемы может быть использование стентов, не требующих длительного приема антикоагулянтов, а также выполнение вмешательства в гибридных операционных, когда удаление опухоли выполняют одновременно со

стентированием коронарных артерий, а антикоагулянтная терапия назначается в плановом порядке при надежном хирургическом гемостазе.

Окклюзионное поражение жизненно важных артерий (прежде всего, атеросклеротического генеза) серьезно повышает риск онкологических операций. Наиболее часто речь идет о поражении сонных артерий. Одновременная операция на этих артериях и удаление опухоли существенно повышает безопасность онкологической операции. Данная технология находится в руках сосудистых хирургов. Она требует подготовленных специалистов и хорошего оснащения клиники. Только в этом случае возможно получить хороший эффект и надежно защитить головной мозг от его повреждения во время операции, на этапе пережатия сонных артерий, и в послеоперационном периоде. Достаточно редкой является ситуация, когда онкологический процесс сочетается с аневризмой аорты. Мы располагаем опытом одной симультантной операции при подобной патологии. Удаление гигантского загрудинного зоба, осложненного компрессией трахеи и вторичным ее стенозом, с одновременной резекцией и протезированием аорты в дополнении с аортокоронарным шунтированием позволили повысить функциональную операбельность. В рамках одного хирургического вмешательства удалось излечить пациента с минимальным риском развития послеоперационных осложнений. Аналогичного подхода следует придерживаться при атеросклеротическом поражении брюшной части аорты или при ее аневризматическом расширении, сужении подвздошных артерий и сосудов ног.

При окклюзионном поражении сосудов не всегда возможна хирургическая коррекция. Развитие современной медицинской техники позволяет сегодня решать эту проблему путем временного улучшения перфузии жизненно важных органов. Так, у одного больного мы использовали баллонную контрпульсацию с установкой системы в брюшной аорте. Подобная методика позволила больному с распространенным атеросклерозом во время операции и в ближайшие дни после расширенной лобэктомии по поводу рака легкого улучшить кровоснабжение головного мозга, сердца, паренхиматозных органов. После удаления баллона осложнений не было, и больного выписали.

Современная электрофизиология позволяет на дооперационном этапе диагностировать тяжелые и опасные нарушения ритма сердечной деятельности. Применение электрокардиостимулятора (ЭКС) существенно повышает функциональную операбельность больного. Медикаменты, используемые во время наркоза, часто замедляют проводимость в сердце и могут приводить к гемодинамически значимым нарушениям ритма. Использование временного ЭКС позволяет надежно пред-

упредить развитие этого интраоперационного осложнения. Эта методика прочно вошла в нашу клиническую практику. Как правило, электроды временного ЭКС удаляли на 2-3 сутки после операции.

Терминальные стадии хронической обструктивной болезни легких (ХОБЛ), эмфиземы, сопровождающиеся клиническими симптомами гипоксемии, одышкой, считались признаком функциональной неоперабельности. В последние годы одним из методов лечения терминальной стадии диффузной эмфиземы легких стала хирургическая редукция объема легких. К настоящему времени мы произвели 37 подобных операций. Клиническое улучшение при этом получено у 83% пациентов. Накопленный опыт позволил пересмотреть противопоказания к операциям по поводу рака легкого на фоне ХОБЛ. Частичная резекция легкого со злокачественной опухолью в виде сублобарной резекции или лобэктомии по-прежнему может рассматриваться как вариант хирургической редукции. Используя подобную тактику, мы оперировали 11 онкологических пациентов. Все они имели выраженную одышку в покое и при минимальной физической активности. Резекция у них части легкого не только не привела к усилению одышки, но и ее уменьшила. Подобный клинический эффект объясняется восстановлением механики дыхания. Неблагоприятным прогностическим фактором подобной операции является легочная гипертензия, объем выдоха за 1 секунду менее 20% от должно значения, полная кислородная зависимость с развитием кахексии. Аналогичного мнения придерживаются Р. Vaughan и соавт. [33], которые считают, что лобэктомия по поводу рака легкого у пациентов с тяжелой гетерогенной диффузной эмфиземой может сопровождаться таким же уменьшением бронхиальной обструкции, как и при обычной хирургической редукции объема легкого, и может быть операцией выбора у отдельной группы больных. S.R. DeMeester и соавт. [14] выявили, что у пациентов с опухолями легкого и полностью разрушенной эмфизематозным процессом долей, лобэктомия может играть роль хирургической редукции объема легкого. К. Kushibe и соавт. [21] предикторами благоприятного исхода хирургического лечения у подобных больных считают верхнедолевое поражение эмфизематозным процессом и изменение объема форсированного выдоха за 1 секунду после операции менее 60%. 5-летняя выживаемость достоверно не отличалась от таковой в группе пациентов, перенесших изолированную хирургическую редукцию объема легкого по поводу ХОБЛ [27].

ВЫВОДЫ

1. Дальнейший хирургический прогресс торакальной онкологии связан с широким привлече-

нием возможностей смежных хирургических специальностей, прежде всего, сердечно-сосудистой.

2. Мультидисциплинарный подход к лечению пациентов с торакальной онкологией позволяет пересмотреть принципы местной резектабельности и функциональной операбельности. Это требует нестандартных подходов к выбору варианта лечения.

3. При определении тактики лечения больных с местно-распространенными злокачественными опухолями легких и средостения с низкими функциональными резервами, кроме хирурга и онколога должны принимать участие сердечно-сосудистые хирурги, аритмологи, кардиологи, пульмонологи, анестезиологи, реаниматологи.

4. Лечение онкологических торакальных больных становится прерогативой многопрофильных специализированных медицинских учреждений, обладающих опытом разноплановой современной хирургии.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1 Белов Ю.В., Паршин В.Д., Комаров Р.Н. Комбинированные сосудистые резекции в хирургии местнораспространенного рака легкого. Кардиология сердечно-сосудистая хирургия. 2010; 5: 42.
- 2 Давыдов М.И. Этюды онкохирургии. Москва. 2007; 54.
- 3 Давыдов М.И., Акчуринов Р.С., Герасимов С.С. и др. Сочетанное хирургическое лечение онкологических больных с конкурирующими сердечно-сосудистыми заболеваниями при опухолевых поражениях легких и средостения. Хирургия. 2010; 8: 4–11.
- 4 Кузнецов А.Н., Мазалков К.В., Григорьева Н.Ю. Эхокардиография с физической нагрузкой у больных стабильной стенокардией в сочетании с хронической обструктивной болезнью легких: безопасность, информативность, условия проведения. Терапевтический архив. 2010; 4; 39–42.
- 5 Паршин В.Д., Белов Ю.В., Выжигина М.А., Чарчан Э.Р., Паршин В.В., Головинский С.В. Пневмонэктомия слева с резекцией и протезированием нисходящего отдела аорты, по поводу рака легкого. Хирургия. 2010; 9: 61–63.
- 6 Паршин В.Д., Белов Ю.В., Комаров Р.Н., Паршин В.В., Мирзоян О.С. Одномоментная коронарная реваскуляризация и расширенная правосторонняя пневмонэктомия в условиях искусственного кровообращения. Патология кровообращения и кардиохирургия, 2011; 4: 83–87.
- 7 Паршин В.Д., Миланов Н.О., Трофимов Е.И. и др. Первая трансплантация реваскуляризированной трахеи больному с субтотальным рубцовым стенозом. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2007; 1: 64–68.
- 8 Перельман М.И. Хирургия трахеи. М.; Медицина, 1972; 208.
- 9 Порханов В.А., Поляков И.С., Бодня В.Н. и др. Современные аспекты лечения пациентов с верхушечным раком легкого. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия 2008; 1: 46–52.
- 10 Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Рак легкого. М.; ГЭОТАР-Медия. 2009; 656.
- 11 Яворовский А.Г., Сандриков В.А., Бунятян А.А., Толстова И.А., Ревуненкова Г.В., Кулагина Т.Ю. Использование нагрузочного теста для прогнозирования интраоперационной сердечной недостаточности у кардиохирургических больных. Анестезиология и реаниматология 2008; 5: 14–17.

- 12 Alici E., Baiguera S., Blanc K., Macchiarini P., et al. : Tracheobronchial transplantation with a stem-cell-seeded bioartificial nanocomposite: a proof-of-concept study. P. Jungebluth, www.thelancet.com Published online November 22, 2011 DOI:10.1016/S0140-6736(11)61715-7.
- 13 Danton MH, Anikin VA, McManus KG, McGuigan JA, Campbell G. Simultaneous cardiac surgery with pulmonary resection: presentation of series and review of literature. Eur J Cardiothorac. Surg. 1998; Jun; 13(6): 667-72.
- 14 DeMeester SR, Patterson GA, Sundareshan RS, Cooper JD. Lobectomy combined with volume reduction for patients with lung cancer and advanced emphysema. J Thorac Cardiovasc Surg. 1998 Mar;115(3):681-8.
- 15 Dyszkiewicz W, Jemielity M, Piwkowski C, Kasprzyk M, Perek B, Gasiorowski L, Kaczmarek E. The early and late results of combined off-pump coronary artery bypass grafting and pulmonary resection in patients with concomitant lung cancer and unstable coronary heart disease. Eur J Cardiothorac Surg. 2008 Sep;34(3):531-5. Epub 2008 Jun 25.
- 16 Elami A, Korach A, Rudis E. Lung cancer resection or aortic graft replacement with simultaneous myocardial revascularization without cardiopulmonary bypass. Chest. 2001 Jun;119(6):1941-3.
- 17 Fu Q, Li QZ, Liang DG, Ruan XH, Wang ZX, Wei MX. Early and long-term results of combined cardiac surgery and neoplastic resection in patients with concomitant severe heart disease and neoplasms. Chin Med J (Engl). 2011 Jul;124(13):1939-42.
- 18 Klein J, Kral V, Nemec P, Bohanes T. Temporary aorto-aortal bypass used during extended pneumonectomy for lung cancer. Acta Chir Belg. 2007 Jan-Feb;107(1):81-319 Klepetko W, Wisser W, Birsan T, Mares P, Taghavi S, Kupilik N, Wolner E. T4 lung tumors with infiltration of the thoracic aorta: is an operation reasonable? Ann Thorac Surg. 1999 Feb;67(2): 340-4.
- 20 Klepetko W. Surgical intervention for T4 lung cancer with infiltration of the thoracic aorta: are we back to the archetype of surgical thinking? J Thorac Cardiovasc Surg. 2005 Apr;129(4):727-9.
- 21 Kushibe K, Takahama M, Tojo T, Kawaguchi T, Kimura M, Taniguchi S. Assessment of pulmonary function after lobectomy for lung cancer-upper lobectomy might have the same effect as lung volume reduction surgery. Eur J Cardiothorac Surg. 2006 Jun;29(6):886-90. Epub 2006 May 3.
- 22 Lang G, Taghavi S, Aigner C, Charchian R, Matilla JR, Sano A, Klepetko W. Extracorporeal membrane oxygenation support for resection of locally advanced thoracic tumors. Ann Thorac Surg. 2011 Jul;92(1):264-70.
- 23 Marulli G, Lepidi S, Frigatti P, Antonello M, Grego F, Rea F. Thoracic aorta endograft as an adjunct to resection of a locally invasive tumor: a new indication to endograft. J Vasc Surg. 2008 Apr;47(4):868-70.
- 24 Meko J, Rusch VW. Neoadjuvant therapy and surgical resection for locally advanced non-small cell lung cancer. Semin Radiat Oncol. 2000 Oct;10(4):324-32.
- 25 Muralidaran A, Detterbeck FC, Boffa DJ, Wang Z, Kim AW. Long-term survival after lung resection for non-small cell lung cancer with circulatory bypass: a systematic review. J Thorac Cardiovasc Surg. 2011 Nov;142(5):1137-42. Epub 2011 Aug 23.
- 26 Ohta M, Hirabayashi H, Shiono H, Minami M, Maeda H, Takano H, Miyoshi S, Matsuda H. Surgical resection for lung cancer with infiltration of the thoracic aorta. J Thorac Cardiovasc Surg. 2005 Apr;129(4):804-8.
- 27 Pompeo E, De Dominicis E, Ambrogi V, Mineo D, Elia S, Mineo TC. Quality of life after tailored combined surgery for stage I non-small-cell lung cancer and severe emphysema. Ann Thorac Surg. 2003 Dec;76(6):1821-7.
- 28 Rao V, Todd TR, Weisel RD, Komeda M, Cohen G, Ikonomidis JS, Christakis GT. Results of combined pulmonary resection and cardiac operation. Ann Thorac Surg. 1996 Aug;62(2):342-6; discussion 346-7.
- 29 Schröder C, Schönhofer B, Vogel B. Transesophageal echographic determination of aortic invasion by lung cancer. Chest. 2005 Feb;127(2):438-42.
- 30 Shimokawa S, Watanabe S, Sakasegawa K. Combined resection of T4 lung cancer with invasion of the descending thoracic aorta. Ann Thorac Surg. 2000 Mar;69(3):971-2.
- 31 Shirakusa T, Kawahara K, Iwasaki A, Okabayashi K, Shiraishi T, Yoneda S, Yoshinaga Y, Matsuzoe D, Watanabe K. Extended operation for T4 lung carcinoma. Ann Thorac Cardiovasc Surg. 1998 Jun;4(3):110-8.
- 32 Spaggiari L, D' Aiuto M, Veronesi G, Pelosi G, de Pas T, Catalano G, de Braud F. Extended pneumonectomy with partial resection of the left atrium, without cardiopulmonary bypass, for lung cancer. Ann Thorac Surg. 2005 Jan;79(1):234-40.
- 33 Vaughan P, Oey I, Nakas A, Martin-Ucar A, Edwards J, Waller D. Is there a role for therapeutic lobectomy for emphysema? Eur J Cardiothorac Surg. 2007 Mar;31(3):486-90; discussion 490. Epub 2007 Jan 12.
- 34 Yildizeli B., Darteville P.G., Fadel E. et al. Results of primary surgery with T4 non-small cell lung cancer during a 25-year period in a single center: the benefit is worth the risk. Ann Thorac Surg 2008; 86: 1065-1075.

**МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ
ТОМОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ
ПРОГНОЗА ЭФФЕКТИВНОСТИ
ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ
ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ У
БОЛЬНЫХ РАКОМ ШЕЙКИ МАТКИ****Рубцова Н.А.¹, Бойко А.В.²,
Демидова Л.В.², Андреева Ю.Ю.³**

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт им. П.А. Герцена» Минздрава России,
¹ отделение рентгенодиагностики, ² отделение лучевой терапии,
³ отделение патоморфологии, Москва, Россия

Контакты: E-mail: Рубцова Н.А. E-mail: RNA17@yandex.ru

Целью исследования являлось определение возможности прогнозирования эффективности предоперационной химиолучевой терапии у пациенток с инвазивными формами рака шейки матки на основе перфузионных характеристик опухоли по данным динамической магнитно-резонансной томографии.

Материалы и методы. В исследование включены 43 больные раком шейки матки, из них у 92% стадия процесса соответствовала IIB-IIIВ (FIGO), гистологическая форма опухоли у 93% пациенток была представлена плоскоклеточным раком. Для стадирования опухолевого процесса и оценки эффективности предоперационной химиолучевой терапии в предоперационном периоде всем больным дважды проводили МРТ с внутривенным контрастным динамическим усилением с последующей оценкой показателей перфузии.

Результаты. При анализе суммарных графических отображений динамического контрастирования до химиолучевой терапии и данных послеоперационных гистологических исследований установлена корреляционная связь между уровнем гетерогенности перфузии и степенью лечебного патоморфоза. В случаях, когда гетерогенность перфузии не превышала 10%, отмечали хороший эффект химиолучевой терапии, сопровождающийся IV степенью лечебного патоморфоза в опухоли. При колебаниях гетерогенности перфузии от 10 до 20% эффект лечения соответствовал II-III степени лечебного патоморфоза. В случаях гетерогенности перфузии, превышающей 20%, отмечали низкую эффективность лечения неoadъювантной химиолучевой терапии.

Выводы. Результаты исследования свидетельствуют о возможности прогнозирования эффективности химиолучевого лечения у больных раком шейки матки по данным перфузионной МРТ.

Ключевые слова: МРТ, рак шейки матки, предоперационная химиолучевая терапия, оценка эффективности, прогноз эффективности.

ВВЕДЕНИЕ

Рак шейки матки (РШМ) занимает второе место в структуре заболеваемости женского населения России среди злокачественных опухолей половых органов и является одной из доминирующих

**MAGNETIC RESONANCE IMAGING
IN THE EVALUATION
OF EFFICIENCY OF NEOADJUVANT
CHEMORADIOTHERAPY
IN PATIENTS WITH
CERVICAL CANCER****Rubtsova N.A.¹, Boyko A.V.²,
Demidova L.V.², Andreeva Yu.Yu.³**

P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute,
¹ Department of Rentgendiagnosics,
² Department of Radiotherapy,
³ Department of Pathomorphology, Moscow, Russia

Contact: Rubtsova N.A. E-mail: RNA17@yandex.ru

Objective. To define the possibility for prognosing of efficiency of neoadjuvant chemoradiotherapy (n-CRT) at patients with invasive cervical cancer based on perfusion tumor characteristics at a magnetic resonance imaging tomography (MRI) with dynamic intravenous contrast enhancing.

Material and Methods: 43 patients with invasive cervical cancer were examined, the majority of patients were with stage IIB-IIIВ (FIGO), histologically (93%) – squamous cell cancer. For the definition of local staging cervical cancer all patient were examined by MRI with intravenous contrast dynamic enhancing (with subsequent estimation of perfusion indicators) before and two weeks after n-CRT in the preoperative period.

Results of the graphic analysis displays dynamic contrast before n-CRT and given postoperative histological materials, correlation between level of heterogeneity of perfusion and degree of therapeutic response were established. For heterogeneity of up to 10% good efficiency of n-CRT (IV degree of therapeutic response) was observed. For heterogeneity fluctuations in a tumor of 10–20% the efficacy of treatment was average (II-III degree of therapeutic response), and for high values of heterogeneity perfusion in a tumor (more than 20%) the efficiency of n-CRT was low.

Conclusions: The obtained results of research show the possibility for prognosing of n-CRT efficiency in patients with cervical cancer based on perfusion data, calculated at MRI with dynamic contrast enhancing.

Key words: MRI, cervical cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, estimation of efficiency, prognosing efficiency.

причин женской смертности [1]. Большинство онкологических центров отдадут предпочтение хирургическому подходу в лечении РШМ на стадиях Ia1-IIA [2, 3]. В свою очередь, лечение пациенток с инвазивным РШМ при наличии распространенной опухоли в параметральную клетчатку (стадия FIGO IIB) принято начинать с лучевой терапии.

Показаниями к назначению предоперационной химиолучевой терапии служат: наличие экзофитной опухоли больших размеров, выход опухоли в параметральную клетчатку, наличие метастазов в тазовых лимфатических узлах. Использование 5-фторурацила и препаратов платины в комбинации с лучевой терапией позволяет повысить эффективность проводимого лечения [4–6]. В ряде случаев проводимая в предоперационном этапе химиолучевая терапия дает возможность не только уменьшить объем и распространенность процесса, но и полностью девитализировать опухоль, что проявляется IV степенью лечебного патоморфоза, установленного при морфологическом исследовании после выполнения расширенной экстирпации матки. Безусловно, окончательно оценить эффективность лечения позволяет исключительно гистологическое исследование. Однако хирургам необходима информация о результатах проводимой терапии на дооперационном этапе.

В современной практике для определения реакции опухоли на химиолучевую терапию используют методы лучевой диагностики: ультразвуковое исследование (УЗИ), рентгеновская компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ). Все эти диагностические методы (в большей степени – УЗИ и МРТ, с их большими возможностями тканевой визуализации) позволяют регистрировать изменения распространенности процесса относительно первичной опухоли и метастазов в тазовых лимфатических узлах, включая численные изменения их объемов. Однако волнометрический анализ не всегда позволяет получить достоверную картину о наличии остаточной опухоли [6]. Иногда крайне затруднительно определить остаточную опухоль на фоне реактивных изменений. В этих случаях возможность определять зоны патологической васкуляризации дают доплеровское картирование и МРТ с динамическим контрастным усилением. При сопоставлении последних двух методов бесспорным преимуществом обладает МРТ: во-первых, в силу лучшей визуализации зон локорегионарного лимфооттока (в т. ч. obturatorных областей), во-вторых, из-за возможности получения количественной оценки перфузии в исследуемой области.

В последнее время был опубликован ряд работ, демонстрирующих возможность динамической МРТ в оценке распространенности, прогнозе течения и прогнозе эффективности химиолучевой терапии РШМ [8–11].

В отделении рентгенодиагностики диагностического отдела МНИОИ им. П.А. Герцена была предпринята попытка разработать МР-предикторы эффективности наряду с определением возможностей МРТ в оценке эффективности химиолучевой терапии на основе изучения перфузионных свойств опухоли, в сопоставлении с результатами послеоперационного морфологического исследования.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Для реализации поставленных задач были обследованы 43 пациентки с инвазивным РШМ в возрасте от 24 до 44 лет (средний возраст – 34 года), проходивших лечение в клиниках МНИОИ им. П.А. Герцена в период с декабря 2007 по июль 2011 г. Всем пациенткам на первом этапе лечения выполняли лапароскопическую транспозицию яичников. Второй этап включал проведение неоадьювантной химиолучевой терапии, третий – расширенную экстирпацию матки. Основываясь на клинической ситуации, 11 больным было рекомендовано продолжить лечение в объеме адьювантной полихимиотерапии (в 1-м случае дополнительно – дистанционной лучевой терапии на парааортальную область). Химиолучевую терапию проводили по схеме: в течение 5 дней введение внутривенно 5-фторурацила по 350 мг/м², после двухдневного перерыва – дистанционную лучевую терапию по схеме динамического фракционирования дозы. Первые 3 дня подвели укрупненные фракции (4 Гр) в сочетании с одновременным введением препаратов платины по 20 мг/м². В дальнейшем облучение продолжали в режиме гиперфракционирования с разовой очаговой дозой (РОД) 1,25 Гр x 2 раза в день с интервалом 4–5 часов (дневная доза 2,5 Гр) до суммарной очаговой дозы (СОД) 40–50 Гр. При сочетанной лучевой терапии дистанционное облучение чередовали с сеансами внутритоплюстной гамма-терапии (Рис. 1).

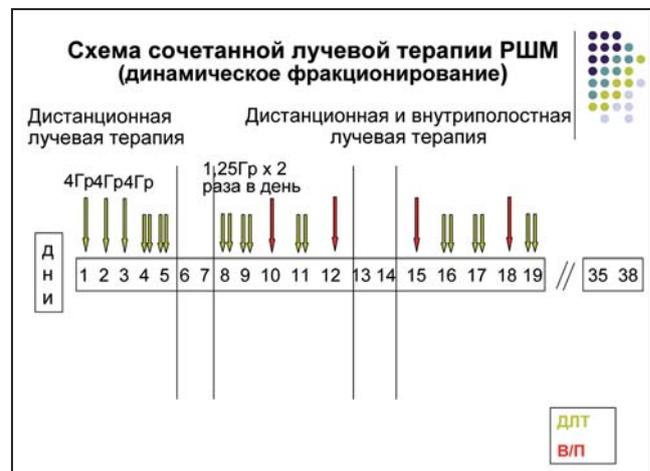


Рис. 1. Схема сочетанной лучевой терапии РШМ (динамическое фракционирование).

Большинство случаев 40 (93%) были представлены плоскоклеточным раком, из них 25 (62%) – с низкой степенью дифференцировки, 13 (32,5%) – умереннодифференцированным плоскоклеточным раком и 2 (5%) – высокодифференцированным. Характеристика больных в соответствии со стадией процесса представлена в табл. 1.

Большинство составили пациентки со стадией IIB (FIGO), т. е. с распространением опухоли в параметральную клетчатку. У 15 больных имелось

Количество больных n (%)	Стадия опухолевого процесса
1 (2.33 %)	T1b1N1M0
3 (6.98 %)	T1b2N0M0
4 (9.30 %)	T1b2N1M0
16 (37.21 %)	T2bN0M0
8 (18.60 %)	T2bN1M0
6 (13.95 %)	T2aN0M0
2 (4.65 %)	T3bN0M0
2 (4.65 %)	T3bN1M0
1 (2.33 %)	T3bN0M1

метастатическое поражение внутритазовых лимфатических узлов, у одной – метастаз в параортальном лимфатическом узле.

Всем больным МРТ органов малого таза выполняли дважды: на диагностическом этапе (для уточнения распространенности опухолевого процесса) и после проведения химиолучевого лечения в предоперационном периоде с целью оценки его эффективности. МРТ органов малого таза проводилось на томографе 1.5T МРТ-Titan Vintage (Toshiba MS). Протокол МР-исследования органов малого таза представлен в таблице 2.

Проведение динамической МРТ состояло из двух сегментов: первый – нативное сканирование; второй – с внутривенным введением контраста (Gd-DTPA) из расчета 0,1 ммоль/кг, с числом повторений 5 и задержкой по 10,0 сек; время каждого повторения составляло 27,6 сек.

Для изучения возможностей динамической МРТ в оценке остаточной опухоли в предоперационном периоде через 2 недели после проведения химиолучевого лечения в проекции ранее визуализируемой опухоли проводили оценку перфузии с построением ее графических отображений. Полученные данные сопоставляли с исходными показателями перфузии в опухоли (до проведения химиолучевой терапии) и для контроля сравнивали с уровнем перфузии в неизменной строме шейки матки.

Для исследования влияния перфузионных свойств опухоли на эффективность химиолучевого лечения выполняли построение графических отображений динамического контрастного усиления с измерением количественного отображения

перфузии во всем объеме новообразования. Для этого на сагиттальных постконтрастных изображениях, включая каждый уровень, где выявлялись опухолевые массы, обводили зону интереса (площадь опухолевого поражения), с последующим определением в ней показателей перфузии. Далее выполняли графическое построение кривой, отражающей накопление контраста в опухоли в зависимости от времени. Количество кривых соответствовало количеству срезов, проходящих через опухоль. Для оценки однородности перфузии в опухоли производили совмещение всех кривых с последующим анализом разброса значений и вычислением процентного соотношения гетерогенности. Для этого максимальное значение принимали за 100% и вычисляли процентное соотношение минимального значения с последующим определением разницы между ними, которая и отражала уровень гетерогенности. Данное исследование производили дважды с целью сопоставления исходных значений с показателями, полученными после химиолучевого лечения.

РЕЗУЛЬТАТЫ

При проведении анализа МРТ с динамическим контрастным усилением и последующим определением показателей перфузии в оценке остаточной опухоли все пациентки были подразделены в две группы: 34 больные с наличием остаточной опухоли, определяемой на T2 взвешенных изображениях (ВИ); 9 пациенток, с отсутствием визуальных признаков опухолевого роста. В обеих группах после проведенной химиолучевой терапии отмечался подъем уровня перфузии относительно исходных значений, при этом уровень повышения не зависел от первоначальных показателей. Проанализировав 2-ю группу пациенток мы установили, что в проекции ранее определяемой опухоли (в зоне сохраняющегося умеренно повышенного МР-сигнала на T2 ВИ) на постконтрастных T1 ВИ отмечалось накопление контраста, визуально идентичное неизменной строме. Однако при построении графиков зависимости динамического контрастирования у всех 9 пациенток была зарегистрирована существенная разница пиковых значений. В зоне ранее определяемого новообразования интенсив-

Последовательность, взвешенность и ось сканирования	TR	TE	FOV (см)	MTX	ST (мм)	GAP	NAQ
Sag T2 FSE 2D	6433	90	28,0x28,0	224x320	4,0	5,0	1,0
Ax T2 FSE 2D	7600	100	43,0x32,0	320x384	5,0	0,6	1,0
Cor T2 FatSat FSE 2D	4776	160	40,0x30,0	256x384	5,0	0,5	1,0
Obi AX T2 (перпендикулярно цервикальному каналу) FSE 2D	5600	80	25,0x25,0	224x288	3,0	1,0	1,0
Obi Cor T2 (параллельно цервикальному каналу) FSE 2D	5600	80	25,0x25,0	224x288	3,0	1,0	1,0
Cor T1 SE 2D	621	15	40,0x37,0	288x288	6,0	1,0	1,0
Dynamic 3D FatSat	5	2,5	30,0x25,0	192x256	4,0	1,0	1,0

ность накопления была всегда выше, что затрудняло дифференциальную диагностику между остаточной опухолью и реактивными изменениями на химиолучевую терапию.

Сопоставив результаты вольюметрического анализа опухоли, данные послеоперационного гистологического исследования и суммарные графические отображения динамического контрастного усиления до и после химиолучевого лечения, были выделены три группы больных, в зависимости от значений гетерогенности перфузии (Табл. 3).

Уровень эффективности ХЛТ	Высокая эффективность	Средняя эффективность	Низкая эффективность
Гетерогенность перфузии в опухоли (%)	до 10 %	от 10 % до 20 %	более 20 %

В случаях, когда гетерогенность не превышала 10%, отмечали хорошую эффективность химиолучевой терапии, с выраженным уменьшением объема опухоли до полной ее резорбции, что подтверждалось морфологическим заключением и соответствовало IV степени лечебного патоморфоза (Рис. 2, Рис. 3 а, б).

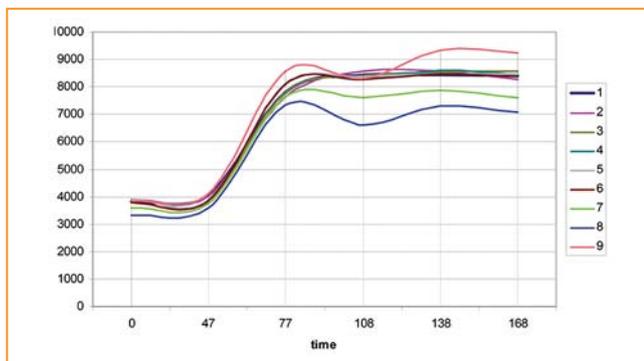


Рис. 2. Перфузия в опухоли шейки матки с низким показателем гетерогенности (гетерогенность соответствует 5%).

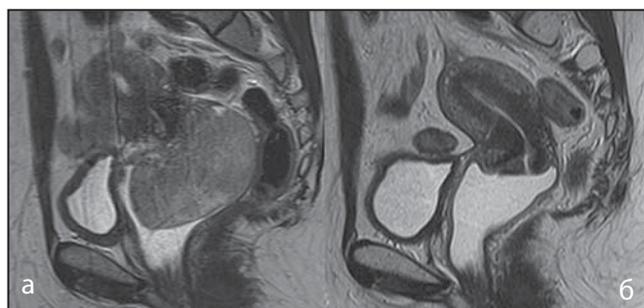


Рис. 3 а, б – Т2 ВИ в сагиттальной проекции до и после проведения неoadьювантной химиолучевой терапии (полная резорбция опухоли).

Средняя эффективность лечения, соответствующая II-III степени лечебного патоморфоза, установлена при колебаниях гетерогенности в пределах от 10 до 20%. Низкая эффективность неoadьювантной химиолучевой терапии была отмечена у больных с

высокими значениями гетерогенности перфузии в опухоли, превышающими 20% (Рис. 4, Рис. 5 а, б).

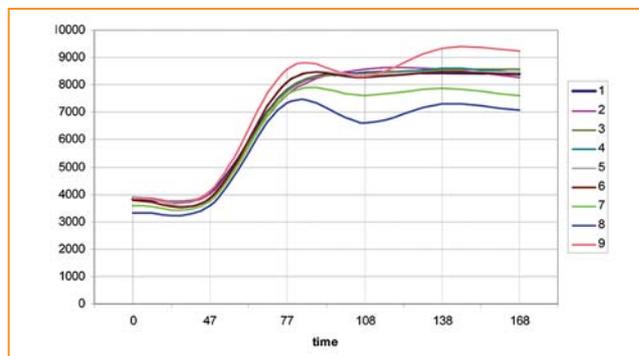


Рис. 4. Перфузия в опухоли шейки матки с высоким показателем гетерогенности (гетерогенность соответствует 25%).

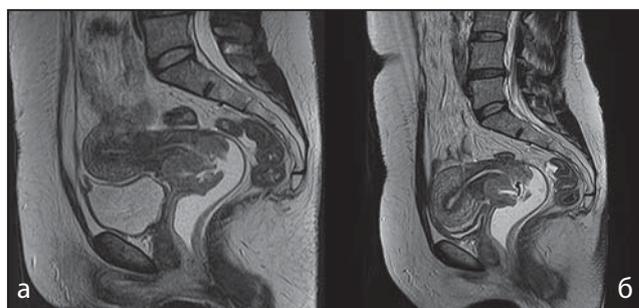


Рисунок 5 а, б – Т2 ВИ в сагиттальной проекции до и после проведения неoadьювантной химиолучевой терапии.

Гетерогенность перфузии не зависела от степени дифференцировки опухоли. Во всех случаях после проведения химиолучевого лечения, в сравнении с исходными данными, наряду с повышением значений перфузии отмечалось снижение гетерогенности (Рис. 6 а, б).

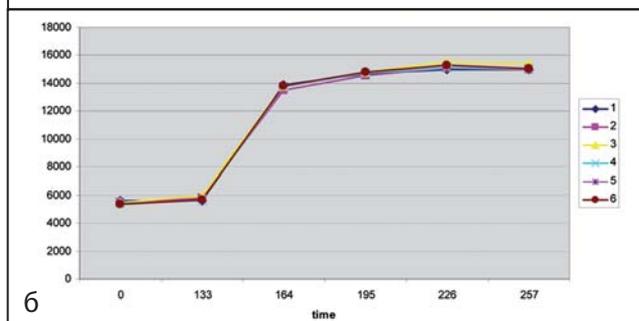
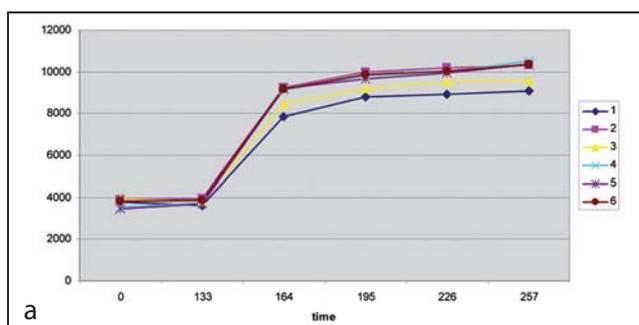


Рис. 6 а, б. Перфузия в опухоли шейки матки до и после проведения химиолучевой терапии а – гетерогенность до лечения – 13%, б – гетерогенность после лечения – 6%).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Полученные результаты исследования свидетельствуют о возможности прогнозирования эффективности химиолучевого лечения у больных местнораспространенными формами РШМ на основании данных перфузии, вычисленных при МРТ с динамическим контрастным усилением. Определение достоверных корреляционных связей между показателями МР-перфузии в опухоли до начала неоадьювантной терапии и степенью лечебного патоморфоза по результатам послеоперационного морфологического исследования позволяет разработать критерии прогноза эффективности лечения, обеспечивая индивидуализацию и оптимизацию подходов при выборе лечебной тактики.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Новикова Е.Г. с соавт. Онкология. Национальное руководство под редакцией акад. РАМН В.И. Чиссова, акад. РАН и РАМН Н.И. Давыдова. М.:Гэотар-медиа, 2008.
2. Морхов К.Ю., Кузнецов В.В. Лекции по онкогинекологии под общей редакцией М.И. Давыдова, В.В. Кузнецова. М., 2009; 199-284.
3. DiSaia P.J., Creasman W.T. Clinical gynecologic oncology – 7-th ed. Mosby Elsevier. 2007; 812.
4. Morris M., Eifel P.J., Lu J., Grigsby P.W., Levenback C., Randy E. Pelvic radiation with concurrent chemotherapy compared with pelvic and para-aortic radiation for high-risk cervical cancer. N. Engl. J. Med. 1999; 340: 1137-1143.
5. Rose P.G., Bundy B.N., Watkins E.B., Thigpen J.T., Depppe G., Maiman M.A. Concurrent cisplatin based radiotherapy and chemotherapy for locally advanced cervical cancer. N. Engl. J. Med. 1999; 340: 1144-1153.
6. Keys H.M., Bundy B.N., Stehman F.B., Muderspach L.I., Chafe W.E., Suggs C.L. Cisplatin, radiation, and adjuvant hysterectomy compared with radiation and adjuvant hysterectomy for bulky stage IB cervical carcinoma. N. Engl. J. Med. 1999; 340: 1154-1161.
7. Wagenaar H.C. et al. Tumour diameter and volume assessed by MRI in prediction of outcome for invasive cervical cancer. Gynecol. Oncol. 2001; 82: 474-482.
8. Seki H., Azumi R, Kimura M. et. al. Stromal invasion by carcinoma of cervix: Assessment with dynamic MR imaging. AJR. 1997; 168: 1579-1585.
9. Postema S., Pattynama P., van Rijswijk C., Trimbois B. Cervical Carcinoma: Can Dynamic Contrast-enhanced MRI Help Predict Tumor Aggressiveness? Radiology. 1999; 210: 217-220.
10. Hulse P., Carrington B. MRI manual of pelvic cancer. Martin Dunitz Taylor & Francis group. 2004; 23-25.
11. Mayr N., Yuh W., Jajoura D. Ultra Early Predictive Assay for Treatment Failure Using Functional MRI and clinical Prognostic Parameters in Cervical Cancer. AJR. 2010; 116: 903-912.

**ИЗОЛИРОВАННАЯ ХИМИОПЕРФУЗИЯ
ЛЕГКОГО ПО ПОВОДУ МЕТАСТАЗОВ
СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ**

Левченко Е.В., Сенчик К.Ю., Барчук А.С.,
Лемехов В.Г., Тимофеева Е.С., Дунаевский И.В.,
Гельфонд В.М., Горохов Л.В., Арсеньев А.И.,
Раджабова З.А., Ергнян С.М.,
Долгопольский М.Н., Моисеенко В.М.

ФГУ «Научно-исследовательский институт онкологии
им. Н.Н. Петрова» Минздрава России,
отделение торакальной онкологии, Санкт-Петербург, Россия

Контакты: Левченко Е.В. E-mail: onco.lev@gmail.com

В период с февраля 2007 г. по май 2011 г. 37 больным с изолированным метастатическим поражением легких (мягкотканная саркома – 9, остеосаркома – 3, хондросаркома – 2, меланома кожи – 2, саркома матки – 2, рак почки – 4, слюнной железы – 3, прямой кишки – 6, толстой кишки – 1, молочной железы – 2, эндометрия – 1, шейки матки – 2) выполнено 50 нормотермических (37°C) изолированных химиоперфузий легкого (ИХПЛ) с метастазэктомией, из них 28 – с мелфаланом (30 мг – 1; 45 мг – 3; 50 мг – 24) и 22 – с цисплатином (135 мг/м²). Трём больным выполнены гипертермические (42°C) ИХПЛ с мелфаланом в дозе 45 мг. Время перфузии легкого составило 30 мин. Средний возраст больных – 42 года (от 18 до 61).

Летальных исходов не было. Отмечались следующие осложнения нормотермической ИХПЛ: постперфузионный интерстициальный отек легкого – у 7 больных (13,2%), отек доли легкого – у 1 (1,9%), анемия – у 10 (18,9%), тошнота – у 4 (7,5%), рвота – у 4 (7,5%), мерцательная аритмия – у 2 (3,8%), мелкоочаговая пневмония – у 1 (1,9%), хилоторакс – у 1 (1,9%). Все осложнения купированы консервативно. У одного больного произведена срочная операция по поводу внутривезикулярного кровотечения. После проведения гипертермической ИХПЛ у всех трех больных в раннем послеоперационном периоде возник интерстициальный постперфузионный отек легкого. Одной пациентке в связи с тяжелой дыхательной недостаточностью была произведена повторная интубация трахеи и проведена длительная искусственная вентиляция легких.

Медиана наблюдения больных составила 17 мес. Без признаков рецидива живы 30 пациентов. У семи больных выявлено прогрессирующее заболевание, пятеро из них умерли.

Выводы. ИХПЛ мелфаланом или цисплатином является процедурой воспроизводимой, относительно безопасной и хорошо переносимой. Проведение гипертермической ИХПЛ сопряжено с высоким риском развития послеоперационных осложнений. ИХПЛ может рассматриваться как возможный компонент комплексной терапии пациентов с изолированным метастатическим поражением легких, способный улучшить качество и увеличить продолжительность жизни больных, особенно при исчерпанности других методов терапии.

Ключевые слова: изолированная химиоперфузия легкого, метастазэктомия, метастатическое поражение легких, мелфалан, цисплатин.

**ISOLATED LUNG CHEMOPERFUSION
FOR METASTASES
OF SOLID TUMORS**

Levchenko E.V., Senchik K.Ju., Barchuk A.S.,
Lemekhov V.G., Timofeeva E.S., Dunaevskiy I.V.,
Gelfond V.M., Gorokhov L.V., Arseniev A.I.,
Radjabova Z.A., Ergnyan S.M.,
Dolgopolskiy M.N., Moiseenko V.M.

N.N. Petrov Cancer Research Institute,
the department of thoracic oncology,
Saint-Petersburg, Russia

Contact: Levchenko E.V. E-mail: onco.lev@gmail.com

In the period from February 2007 to May 2011, 50 normothermic (37°C) isolated lung chemoperfusions (ILCP) with metastasectomy were performed in 37 patients with isolated lung metastases (soft tissue sarcoma – 9, osteosarcoma – 3, chondrosarcoma – 2, melanoma of skin – 2, uterine sarcoma – 2, renal carcinoma – 4, cancer of salivary glands – 3, rectal – 6, colon – 1, breast – 2, endometrial – 1, cervical cancer – 2). Among them 28 perfusions were with melfalan (30 mg – 1; 45 mg – 3; 50 mg – 24) and 22 – with cisplatin (135 mg/m²), 3 patients had hyperthermic (42°C) ILCP with melfalan in dose of 45 mg. The perfusion time accounted for 30 min. The mean age of patients was 42 years (from 18 to 61).

There were no deaths. The following complications of normothermic ILCP were observed: postperfusional interstitial pulmonary edema in 7 patients (13,2%), lobe pulmonary edema – in 1 patient (1,9%), anaemia – in 10 (18,9%), nausea – in 4 (7,5%), vomit – in 4 (7,5%), atrial fibrillation – in 2 (3,8%), microfocal pneumonia – in 1 (1,9%), chylothorax – in 1 (1,9%). All complications were managed medically. In one case urgent surgery was performed for intrapleural bleeding. For hyperthermic ILCP all 3 patients had postperfusional interstitial pulmonary edema in acute postoperative period. One female patient had repeated tracheal intubation for severe respiratory failure and prolonged artificial lung ventilation.

The median follow-up was 17 months. Thirty patients are alive without recurrence. Seven patients had disease progression, 5 of them died.

Conclusion: ILCP with melfalan and cisplatin is replicable, relatively safe and well-tolerated. The hyperthermic ILCP is associated with high risk of postoperative complications. ILCP may be considered as possible component of multimodal treatment in patients with isolated lung metastases, which can improve life-quality and increase lifetime of patients, particularly for failure of other methods of treatment.

Key words: isolated lung perfusion, metastasectomy, lung metastasis, melfalan, cisplatin.

ВВЕДЕНИЕ

Метастазирование злокачественных опухолей является одной из важнейших проблем современной онкологии. Наличие отдаленных метастазов рассматривается как основной признак генерализации опухолевого процесса. В то же время, по данным разных авторов, изолированное метастатическое поражение легких выявляется у 6–35% больных злокачественными новообразованиями. При этом наиболее часто поражение легких определяется при хорионэпителиоме, меланоме, остеогенной саркоме, раке почки и опухолях яичка [1–3].

Неудовлетворительные результаты только хирургического лечения метастатического поражения легких обуславливают поиск и разработку новых альтернативных, в т. ч. комбинированных, подходов к лечению данной категории больных.

Изолированная химиоперфузия легкого (ИХПЛ) представляет собой хирургическую процедуру, в процессе которой происходит временное выключение легкого из кровообращения и перфузия его модифицированным физиологическим раствором, содержащим высокие концентрации противоопухолевого препарата, что позволяет осуществить доставку высоких доз цитостатика в легкое, избегая при этом системного воздействия препарата [4–6].

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Изучив имеющийся мировой опыт проведения ИХПЛ с различными цитостатиками, в НИИ онкологии им Н.Н. Петрова в феврале 2007 г. было начато исследование возможности применения ИХПЛ мелфаланом или цисплатином в сочетании с полным хирургическим удалением метастатических очагов из легкого для лечения пациентов с изолированным метастатическим поражением легких.

В период с февраля 2007 г. по май 2011 г. выполнено 53 ИХПЛ 37 пациентам.

Шестнадцать больным произведены билатеральные перфузии с интервалом от 1 до 16 мес. Для проведения изолированной нормотермической (37°C) перфузии легкого использовали противоопухолевый препарат мелфалан в дозе 30 мг (2 перфузии), 45 мг (3 перфузии) и 50 мг (23 перфузии) или цисплатин в дозе 120 до 280 мг (22 перфузии). У трех больных была выполнена гипертермическая ИХПЛ мелфаланом в дозе 45 мг при температуре перфузионного раствора 42°C.

Среди больных преобладали женщины – 74,7% (28), мужчины составили 24,3% (9). Пациенты оперированы в возрасте от 18 до 61 года (средний возраст – 42 года). Основными критериями включения больных для проведения ИХПЛ в сочетании с метастазэктомией были: контроль над первичной опухолью либо возможность радикального ее удаления во время симультантной операции, метастатическое поражение только легких, первичная или

индуцированная резистентность к проведению системной химиотерапии, возможность выполнения полного удаления всех метастатических очагов из ткани легкого, общее удовлетворительное состояние больного (активность по шкале Карновского 80–100%; ECOG 0–1), достаточные кардиопульмональные резервы организма пациента (ОФВ1 >75% от Н, данные ЭКГ в пределах нормы); адекватная функция печени (АЛТ ≤2,5 x ВН, АСТ ≤2,5 x ВН), почек (креатинин < 1,5 x ВН) и красного костного мозга (гранулоциты >2 x 10⁹/л, тромбоциты >150 x 10⁹/л).

Сроки от начала лечения первичной опухоли до выявления метастатического поражения легких составили от 1 мес. до 8 лет. У шести больных метастатическое поражение легких было выявлено во время диагностики первичной опухоли. В среднем, время до прогрессирования заболевания (ВПЗ) составило 19,3 мес. Клиническая характеристика больных представлена в таблице 1.

Характеристика	Число больных (n=37)
Пол:	
Мужчины	9 (24,3%)
Женщины	28 (75,7%)
Средний возраст (лет):	42,1 ± 13,6 (18 – 61)
Мужчины	39,4 ± 17,1 (18 – 61)
Женщины	42,8 ± 12,7 (18 – 61)
Локализация метастазов:	
Односторонние	13 (35,1%)
Двухсторонние	24 (64,9%)
Количество метастазов:	
Солитарный (n=1)	5 (13,5%)
Единичные (n=2–3)	16 (43,2%)
Множественные (n>3)	16 (43,2%)
Размер метастазов:	
до 3 см	24 (64,9%)
более 3 см	13 (35,1%)
Лечение после выявления метастазов в легких до ИХПЛ:	
ПХТ	12 (32,4%)
ПХТ и циторедуктивная операция	6 (16,2%)
ПХТ, циторедуктивная операция, высокодозная ПХТ с последующей аутологической трансплантацией СКК	1 (2,7%)
Циторедуктивная операция	1 (2,7%)
Иммунотерапия	1 (2,7%)
Не проводилось лечения	16 (43,2%)
Вторичное лимфогенное метастазирование (по данным КТ органов грудной клетки)	2 (5,4%)

Патогистологические варианты первичной опухоли пациентов, включенных в исследование, отражены в таблице 2.

По данным рентгенологического исследования и компьютерной томографии органов грудной клетки количество метастатических очагов в легких у пациентов определялось от 1 до 15, составляя в среднем 3,9 ± 3,5.

Предложена оригинальная методика ИХПЛ (патент №2406453 от 20 декабря 2010 года), заключающаяся в следующем: после торакотомии и ревизии органов плевральной полости производили заднюю медиастинотомию, выделение и временное пережа-

Патогистологические варианты первичной опухоли у пациентов		
Гистологическое строение	Мелфалан (n=20)	Цисплатин (n=17)
Мякотканная саркома:		
Синовиальная саркома	1 (5%)	1 (5,9%)
Саркома Юинга	1 (5%)	
Липосаркома	1 (5%)	
ПНЭО	1 (5%)	
Опухоль Аскина	1 (5%)	
Злокачественная фиброзная гистиоцитома	1 (5%)	
Саркома нейрального типа	1 (5%)	
Злокачественная опухоль из оболочек периферических нервов		1 (5,9%)
Остеосаркома	1 (5%)	2 (11,8%)
Хондросаркома		2 (11,8%)
Дедифференцированная хондросаркома матки		1 (5,9%)
Лейомиосаркома матки	1 (5%)	
Меланома кожи	2 (10%)	
Карцинома почки	2 (10%)	1 (5,9%)
Нефробластома	1 (5%)	
Карцинома слюнной железы	2 (10%)	1 (5,9%)
Карцинома толстой кишки	1 (5%)	
Карцинома прямой кишки	2 (10%)	4 (23,5%)
Карцинома молочной железы		2(11,8%)
Карцинома эндометрия		1 (5,9%)
Карцинома шейки матки	1 (5%)	1 (5,9%)

тие на время перфузии доступных бронхиальных сосудов. После выполнения продольной перикардотомии осуществляли выделение устьев легочной артерии и обеих легочных вен. Внутривенно системно вводили гепарин из расчета 100 ЕД/кг. Выполняли пережатие легочных сосудов при помощи зажимов и установку канюль в просвет сосудов. Производили изолированную перфузию легкого раствором мелфалана или цисплатина в течение 30 мин при температуре перфузата 37°C или 42°C. В качестве перфузионной среды использовали физиологический раствор NaCl в объеме 1000 мл. Для осуществления перфузии применяли следующее оборудование: мембранный оксигенатор, теплообменник, центрифужный насос, канюли (прямая 6 Fr и изогнутая 8 Fr) и поливинилхлоридные магистральи (Рис. 1). Мембранный оксигенатор был включен в перфузионный контур с целью создания гипероксии перфузируемого раствора. В оксигенатор осуществляли подачу кислорода FiO₂ 100% с объемной скоростью 180–220 мл/мин. Также для создания гипероксии в перфузируемом легком проводили высокочастотную вентиляцию легкого увлажненной кислородной смесью FiO₂ 40%, Реер +5 см H₂O с частотой от 50 до 100 вдохов в минуту. Объемная скорость ИХПЛ составила 180–220 мл/мин. Перфузия завершалась «отмыванием» перфузируемого легкого от цитостатика 2000 мл 0,9% раствора NaCl, ушиванием мест канюляции сосудов, включением легкого в кровообращение и введением раствора протамина сульфата из расчета 1,5 мг на каждые 100 ЕД гепарина с целью нейтрализации последнего.

Удаление всех пальпируемых метастатических очагов, которые были определены и картированы во время ревизии легкого, как правило, производили после проведения процедуры ИХПЛ. У семи больных метастазэктомия предшествовала ИХПЛ. У одного это было связано с клиникой легочного кровотечения, осложнившего течение метастатического процесса, в шести – с мягко-эластической консистенцией небольших по размеру (0,3–1,0 см) образований, что существенно могло затруднить определение их локализации в условиях отечности легочной паренхимы после ИХПЛ.

Для удаления метастатических опухолей из ткани легкого применяли сшивающие аппараты УО-40, УО-60 или прецизионную технику с последующим ушиванием легочной паренхимы непрерывным обвивным швом (викрил 3/0). Среднее число удаленных метастазов составило 6,1±4,5 (от 1 до 18). Анатомические резекции сегментов легких были выполнены у 2 пациентов. У десяти больных метастазэктомия сочеталась с типичной лобэктомией. Одной пациентке произведена верхняя лобэктомия справа с циркулярной резекцией правого главного и промежуточного бронхов. Больному, у которого один из метастатических очагов занимал практически весь гемиторакс (размер этого образования составил 28X21X10 см) и исходил из нижней доли левого легкого, было выполнено удаление данного образования с частичной плеврэктомией с ИХПЛ и удалением других метастатических очагов из остающейся паренхимы легкого (Рис. 2).

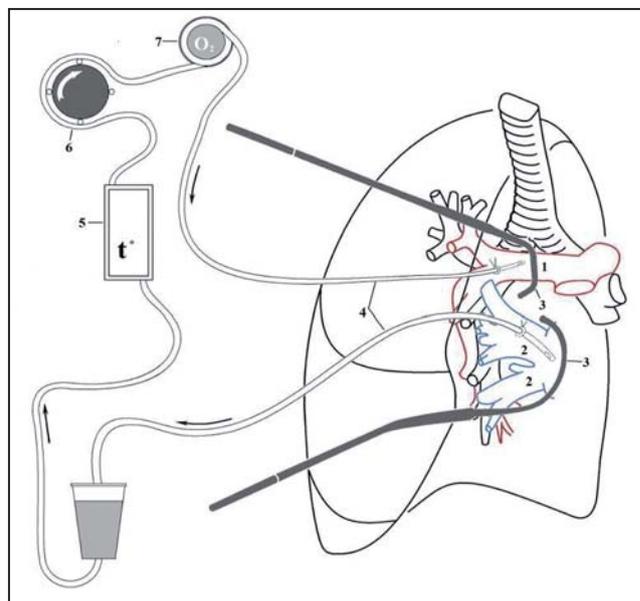


Рис. 1.Схема изолированной химиоперфузии правого легкого
Условные обозначения:

1. Ствол правой легочной артерии
2. Стволы легочных вен
3. Зажимы для пережатия сосудов
4. Поливинилхлоридные магистральи
5. Теплообменник
6. Центрифужный насос
7. Оксигенатор

У четырех пациентов были произведены симультантные хирургические вмешательства. Одной больной по поводу 4-го рецидива синовиальной саркомы мягких тканей подключичной области слева и метастатических изменений в легких была выполнена межлопаточная ампутация левой

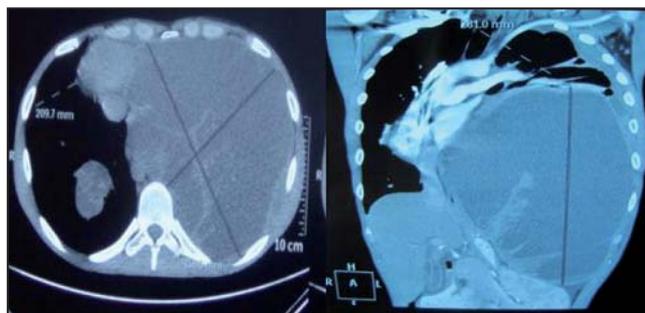


Рис. 2. Б-ой С., 18 лет. Метастатическое поражение левого легкого.

верхней конечности и ИХПЛ левого легкого с метастазэктомией. Другому пациенту с опухолью Аскина 5-го ребра слева и метастазами в легких после 6-ти циклов системной полихимиотерапии была произведена блок-резекция грудной стенки слева с резекцией легкого, изолированная химиоперфузия левого легкого с удалением метастатических очагов из легочной ткани. Двум больным, один из которых страдал остеосаркомой, а другой – примитивной нейроэктодермальной опухолью мягких

тканей, выполнено иссечение местного рецидива опухоли и ИХПЛ.

Результаты. Летальных исходов во время операции и в послеоперационном периоде отмечено не было. Длительность хирургических вмешательств составила $229,2 \pm 47,4$ мин со средней кровопотерей 424,4 мл.

Осложнения, возникшие у больных после проведения ИХПЛ мелфаланом или цисплатином, можно условно подразделить на осложнения, связанные с процедурой перфузии, возникшие из-за применения цитостатика, а также осложнения, не связанные с химиоперфузией легкого (Табл. 3).

Особенностью течения послеоперационного периода после проведения ИХПЛ является возникновение постперфузионного интерстициального отека легкого у некоторых больных. Рентгенологически данная особенность проявляется неоднородной инфильтрацией легочной ткани (Рис. 3).

Постперфузионный интерстициальный отек легкого клинически характеризуется дыхательной недостаточностью разной степени выраженности с изменениями газового состава крови – гипоксемией и гиперкапнией. У всех трех больных с гипертермической (42°C) ИХПЛ мелфаланом интраоперационно и в раннем послеоперационном периоде был отмечен постперфузионный интерстициальный отек легкого, определяемый клини-

Таблица 3

Осложнения ИХПЛ мелфаланом или цисплатином

Осложнение	Степень выраженности	Мелфалан (n=28) t-37°C	Мелфалан (n=3) t-42°C	Цисплатин (n=22) t-37°C
Осложнения связанные с процедурой перфузии				
Интерстициальный отек легкого	Без явлений дыхательной недостаточности (ДН) (выявлен рентгенологически)	1 (3,6%)	1	1 (4,5%)
	С явлениями ДН легкой степени		1	4 (18,2%)
	С явлениями ДН средней степени			1 (4,5%)
	С явлениями тяжелой ДН		1	
Отек доли легкого	Без явлений дыхательной недостаточности (ДН) (выявлен рентгенологически)	1 (3,6%)		
Осложнения связанные с применением цитостатика				
Тошнота	Легкой степени тяжести*	1 (3,6%)		
	Средней степени тяжести**	1 (3,6%)	2	
	Тяжелая***			2 (9%)
Рвота	Легкой степени тяжести*		2	
	Средней степени тяжести**			2 (9%)
Осложнения не связанные с перфузией и цитостатиком				
Мелкоочаговая пневмония	В легком подвергнутом химиоперфузии	1 (3,6%)		
	В контралатеральном легком			1 (4,5%)
Анемия	Легкой степени тяжести			2 (9%)
	Средней степени тяжести	5 (17,9%)	1	1 (4,5%)
	Тяжелая	2 (7,2%)	1	
Мерцательная аритмия				2 (9%)
Кровотечение				1 (4,5%)
Хилоторакс				1 (4,5%)

Примечание: * - соответствует 1 степени токсичности

** - соответствует 2 степени токсичности

*** - соответствует 3 степени токсичности (Common Toxicity Criteria National Clinical Institute Center)



Рис. 3. Интерстициальный отек левого легкого после проведения ИХПЛ с цисплатином (рентгенограмма через 2 дня после ИХПЛ).

чески и рентгенологически. Одному на фоне отека легкого и развившегося респираторного дистресс-синдрома взрослых (РДСВ) в раннем послеоперационном периоде потребовалась повторная интубация и проведение длительной искусственной вентиляции легких до устранения явлений дыхательной недостаточности.

Все послеоперационные осложнения купированы при помощи консервативных мероприятий. Одна пациентка через 5 часов после операции была подвергнута срочной реторакотомии по поводу внутривидеальной кровотоечения.

Медиана наблюдения больных составила 17 мес. (от 1 до 50). Тридцать пациентов живы без признаков рецидива метастатических изменений в перфузированных легких. У семи пациентов в процессе динамического наблюдения выявлено прогрессирование заболевания, пятеро из них умерли от дальнейшей генерализации опухолевого процесса.

ОБСУЖДЕНИЕ

В настоящее время, учитывая стремительное развитие онкологии и появление современных противоопухолевых препаратов различного меха-

низма действия, открываются новые перспективы в лечении больных с генерализацией опухолевого процесса. Тем не менее, применение хирургического метода при изолированном метастатическом поражении легких продиктовано ограниченной чувствительностью ряда злокачественных новообразований к системной химиотерапии, и он остается единственным методом воздействия для пациентов с исчерпанными возможностями использования консервативных методов.

Необходимыми условиями при выборе хирургического метода в лечении больных с метастатическим поражением легких принято считать: полный контроль над первичной опухолью, отсутствие экстраторакальных метастазов и возможность полного удаления всех очагов с возможно минимальным операционным риском [6–8]. Пятилетняя выживаемость больных после полного удаления легочных метастазов составляет от 20 до 40% [9]. При этом кандидатами для оперативного лечения чаще всего являются пациенты с одиночными или единичными метастазами в легких. Однако даже при таком тщательном отборе больных отдаленные результаты метастазэктомии оцениваются как неудовлетворительные. Более чем у трети оперированных больных развивается рецидив метастатического поражения в легких [10], что, по мнению большинства авторов, обусловлено наличием субклинических недиагностируемых микрометастазов в ткани легкого уже на момент хирургического вмешательства [6, 8]. В ряде случаев при рецидивировании метастатического поражения в легких приходится выполнять повторные оперативные вмешательства, которые отличаются повышенной травматичностью и осложненным послеоперационным течением.

Таблица 4

Динамическое наблюдение больных после ИХПЛ

Но перфузии	Возраст	Пол	Гистологическое строение опухоли	Время до прогрессирования (мес.)	Время от диагностики МП до ИХПЛ (мес.)	Препарат	Время до прогрессирования после ИХПЛ (мес)	Локализация рецидива	Дальнейшее лечение после ИХПЛ	Время наблюдения (мес), исход
2	33	М	Липосаркома	12	1	Мф	11	Лимфатические узлы брыжейки тонкой кишки, печень	Оперативное лечение, ПХТ	20,**
3	44	Ж	Рак толстой кишки	1	6	Мф	34	Левая плечевая кость	Лучевая терапия	49,*
10, 14	48	Ж	Меланома	60	2	Мф	6	Легкие, подкожная жировая клетчатка	ПХТ, иммунотерапия	12,**
12, 16	53	Ж	Лейомиосаркома матки	3	3	Мф	3	Местный рецидив опухоли, метастазы в легких	ПХТ	15,**
13	23	Ж	Саркома Юинга	0***	9	Мф	3	Рецидив метастатических изменений в легком	ПХТ	15,**
17, 19	50	Ж	Рак слюнной железы	9	5	Мф	8	Местный рецидив опухоли, метастазы в легких, метастаз в области корня языка	ПХТ, брахитерапия на область поражения в корне языка	24,*
20, 22	52	Ж	Рак прямой кишки	5	19	Мф	5	Рецидив метастатических изменений в легких	ПХТ	12,**

Примечание: МП – метастатическое поражение; Мф – мелфалан, * - пациент жив; ** - пациент умер; *** - метастатические изменения в легких были выявлены синхронно с первичной опухолью.

В этой связи весьма перспективным представляется сочетание хирургического подхода с изолированной перфузией органа цитостатиком в дозе, превышающей его лечебную концентрацию при системном введении. В пользу этого подхода свидетельствует дозо-зависимый эффект некоторых противоопухолевых препаратов, прежде всего алкилирующих агентов, при системной химиотерапии большинства злокачественных новообразований и доказанная клиническая эффективность изолированной регионарной перфузии конечностей при опухолях мягких тканей и меланоме [11].

Впервые методика изолированной химиоперфузии легких у человека была применена в 1958 г. О. Среесч и соавт. при лечении 7 больных с карциномой легкого. Данный способ перфузии обоих легких с использованием двух аппаратов искусственного кровообращения не получил широкого применения из-за сложности и травматичности [12].

В начале 60-х гг. в Институте нормальной физиологии АН СССР группой исследователей из Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена во главе с А.Н. Новиковым в эксперименте на собаках была разработана более рациональная методика перфузии легкого или его долей. Эта техника перфузии теми же авторами была применена для лечения 7 больных раком легкого как этап комбинированного лечения перед радикальной хирургической операцией. Для перфузии были использованы препараты ТиоТЭФ и бензотэф в дозе 150 мг и выше. Осложнений во время операции и в послеоперационном периоде отмечено не было [13, 14].

С 1993 г. после разработки методики изолированной перфузии одного легкого у крысы начались основные исследования возможности применения данного метода при метастатическом поражении легких. На животных моделях с перевивными опухолями для лечения легочных метастазов при помощи ИХПЛ было апробировано несколько химиотерапевтических средств: доксорубицин, мелфалан, цисплатин, флуоксирин, гемцитабин и ФНО- α . Некоторые из них оказались весьма перспективными в отношении дальнейшего их использования у человека. Эти исследования показали, что после проведения перфузии цитостатик в ткани легкого определялся в концентрации, значительно превышающей таковую при внутривенном введении препарата. При наблюдении отмечалось уменьшение количества метастатических очагов [15–20]. В некоторых работах было зафиксировано, что применение изолированной перфузии легкого приводит к увеличению выживаемости животных по сравнению с контрольной группой [16, 21].

Однако до настоящего времени в литературе имеется лишь небольшое число работ по применению ИХПЛ в лечении больных с изолированным метастатическим поражением легких. Большин-

ство этих исследований посвящено лечению нерезектабельных форм и направлено на изучение возможности применения различных противоопухолевых препаратов в условиях нормо- и гипертермии. [22–24]. Полученные авторами результаты указывают на то, что ИХПЛ является процедурой достаточно эффективной, воспроизводимой и технически относительно безопасной, способной улучшить качество и увеличить продолжительность жизни пациентов [4, 5, 22–25].

Учитывая изложенное, можно прийти к заключению, что целесообразность хирургического лечения изолированного метастатического поражения легких не вызывает сомнений. Сочетание хирургического метода и ИХПЛ направлено на улучшение результатов лечения таких больных – продление ремиссии, а у некоторых пациентов и стойкое выздоровление. Однако в этой проблеме пока остается много нерешенных вопросов. Какой противоопухолевый препарат и в какой дозе использовать для ИХПЛ, при каких температурных условиях (нормо- или умеренной гипертермии) и на протяжении какого времени? Какие факторы могут способствовать усилению цитостатического действия противоопухолевых препаратов во время перфузии легкого?

В нашей работе для проведения ИХПЛ применяли препараты мелфалан и цисплатин. Мы не ставили целью настоящего исследования сравнение противоопухолевой активности используемых цитостатиков. Главной задачей явилась оценка возможности выполнения и безопасности данной процедуры. Несомненно, что выбор химиопрепарата для проведения ИХПЛ должен быть основан на предполагаемой чувствительности опухоли. С другой стороны, ИХПЛ с использованием высоких доз цитостатика можно рассматривать как способ преодоления химиорезистентности опухоли. Но насколько высокую дозу цитостатика можно использовать для проведения ИХПЛ у человека? В работе J.V. Henriks и соавт. [16] было установлено, что максимально переносимая доза мелфалана для проведения ИХПЛ составляет 60 мг при температуре раствора 37°C и 45 мг при температуре 42°C. В дальнейшем этой же группой исследователей была дополнительно изучена токсичность мелфалана при выполнении ИХПЛ в условиях гипертермии и определена максимально переносимая доза мелфалана для осуществления ИХПЛ – 45 мг при температуре раствора 37°C [26].

В нашем исследовании для проведения гипертермической (42°C) ИХПЛ использован мелфалан в дозе 45 мг. У всех трех больных, которым выполняли гипертермическую перфузию легкого, в раннем послеоперационном периоде было зафиксировано развитие постперфузионного интерстициального отека легкого с явлениями дыхательной недостаточности разной степени выраженности, вплоть

до развития РДСВ у одной пациентки. Таким образом, можно сделать вывод, что проведение ИХПЛ при температуре раствора 42°C сопряжено с высоким риском развития интра- и послеоперационных осложнений.

Учитывая эти результаты, все дальнейшие перфузии с мелфаланом и цисплатином выполняли при температуре перфузионного раствора 37°C. Для нормотермической (37°C) ИХПЛ использовали мелфалан в дозе 30, 45 и 50 мг.

Известно, что для проведения ИХПЛ G.V. Ratto и соавт. использовали 200 мг/м² цисплатина [25], а С. Schroder и соавт. применяли дозу, равную 70 мг/м² [5]. Доза цисплатина в нашем исследовании в среднем составила 135 мг/м² (от 120 до 280 мг).

Необходимо отметить, что количество цитостатика, применяемого для ИХПЛ, может оказывать влияние на риски развития интерстициального отека легкого. У трех из семи больных, которым выполнялась ИХПЛ 250 мг цисплатина, а также у одного пациента, у которого для проведения ИХПЛ применяли цисплатин в дозе 280 мг, в раннем послеоперационном периоде рентгенологически и клинически было зафиксировано возникновение интерстициального отека легкого, сопровождавшегося дыхательной недостаточностью. Таким образом, можно предположить, что доза цисплатина не должна превышать 250 мг.

Время проведения ИХПЛ мелфаланом или цисплатином составило 30 мин. Задачей нашего исследования не являлся поиск оптимального времени перфузии легкого. Данный промежуток времени был выбран для ИХПЛ, опираясь на опыт зарубежных коллег, в частности, J.M. Hendriks и соавт. [16].

С целью усиления цитостатического действия химиопрепаратов во время проведения ИХПЛ в оксигенатор осуществляли подачу кислорода FiO₂ 100%. Известно, что и гипероксия обладает выраженным противоопухолевым эффектом за счет образования активных форм кислорода, которые могут непосредственно повреждать опухолевые клетки, вызывая чрезмерный оксидативный стресс, а также за счет изменения экспрессии генов, ответственных за неопластический ангиогенез и апоптоз, и стимуляции TNF-α и интерлейкина-1β [27, 28]. Таким образом, гипероксию мы рассматривали как дополнительный противоопухолевый агент при проведении ИХПЛ цитостатиком.

Использование гипертермии в качестве дополнительного противоопухолевого фактора весьма привлекательно. Доказано, что гипертермия увеличивает поглощение опухолевыми клетками цитостатиков и повышает цитотоксическое действие таких противоопухолевых препаратов, как цисплатин, доксорубин, митомицин С и др. [17]. С другой стороны, при применении умеренной гипертермии перфузионного раствора (42°C) при ИХПЛ,

как было отмечено ранее, резко возрастает риск развития послеоперационных осложнений [26].

Другим важнейшим обстоятельством, способным повлиять на результаты ИХПЛ, безусловно, является отбор пациентов. В нашем исследовании практически у всех больных известные способы консервативной терапии были уже реализованы на предыдущих этапах лечения, у 7 – в сочетании с хирургической метастазэктомией из легкого.

Самым сложным в этой проблеме остается вопрос, на который еще предстоит ответить: кому же показана ИХПЛ? С одной стороны, – ожидаемо лучшие результаты в группе больных с единичными метастазами высокодифференцированной опухоли с длительным безрецидивным периодом, с другой, – доказанная эффективность хирургического метода у этой категории пациентов. Вопрос: «Имеет ли преимущества ИХПЛ в сравнении с просто метастазэктомией?» является чрезвычайно сложным и лежит в плоскости этических отношений. Мы не могли выполнять пациентам с билатеральным поражением легких с одной стороны ИХПЛ, а с другой – только метастазэктомию, хотя у одной пациентки после комбинированного лечения синовиальной саркомы левой нижней конечности по поводу метастатических изменений в обоих легких выполнена ИХПЛ справа, верхняя лобэктомия и метастазэктомия из средней и нижней долей. С учетом редуцированного объема сосудистого русла правого легкого и высокого риска развития его отека во время ИХП левого легкого, через 4 мес. мы произвели хирургическое удаление метастатических очагов из ткани легкого без химиоперфузии. Через 11 мес. было выявлено рецидивное метастатическое поражение левого легкого, по поводу которого выполнена реторакотомия, ИХПЛ с метастазэктомией. Пациентка осмотрена через 50 мес. после ИХПЛ справа и 34 мес. ИХПЛ слева соответственно – признаков прогрессирования опухоли не выявлено.

Таким образом, необходимы дальнейшие экспериментальные и клинические исследования возможности применения ИХПЛ для лечения больных с изолированным метастатическим поражением легких, разработка и поиск оптимальных условий проведения ИХПЛ (выбор цитостатика или комбинации нескольких противоопухолевых агентов разного механизма действия, дозы препаратов, температурный режим, временной интервал и пр.) с целью увеличения эффективности и снижения риска развития осложнений.

ВЫВОДЫ

Нормотермическая ИХПЛ с мелфаланом или цисплатином является относительно безопасной процедурой, хорошо переносимой и воспроизводимой в высокоспециализированных стационарах; проведение гипертермической ИХПЛ с мелфала-

ном сопряжено с высоким риском возникновения интра- и послеоперационных осложнений; ИХПЛ с цитостатиками является локальным методом лечения и может рассматриваться как возможный компонент комплексной терапии пациентов с изолированным метастатическим поражением легких, способный улучшить качество и увеличить продолжительность жизни больных, особенно при исчерпанности других методов терапии; критерии индивидуального и группового отбора нозологических форм для ИХПЛ следует считать предметом дальнейшего изучения.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Ахмедов Б.П.* Метастатические опухоли. М.: Медицина. 1984; 188.
2. *Малаев С.Г., Полоцкий Б.Е.* Метастатические опухоли легких. Энциклопедия клинической онкологии под ред. акад. РАН и РАМН, проф. Давыдова М.И. М.: РЛС-2005; 193–195.
3. *Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х., Пинкин О.В., Паршин В.Д.* Метастатические опухоли легких. М.: ГЭОТАР-Медиа. 2009; 160.
4. *Hendriks J.M.H., Van Schil P.E.Y., Van Oosterom A.A.T.* et al. Isolated lung perfusion with melphalan prolongs survival in a rat model of metastatic pulmonary adenocarcinoma. *Eur. Surg. Res.* 1999; 31: 267–271.
5. *Schröder C., Fisher S., Pieck A.C.* et al. Technique and results of hyperthermic isolated lung perfusion with high-doses of cisplatin for the treatment of surgically relapsing or unresectable lung sarcoma metastasis. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2002; 22: 41–46.
6. *Van Schil P.E.* Surgical treatment for pulmonary metastases. *Acta. Clin. Belg.* 2002; 57(6): 333–339.
7. *Thomford N.R., Woolner L.B., Clagett O.T.* The surgical treatment of metastatic tumors in the lung. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1965; 49: 357–363.
8. *Van Schil P.E., Hendriks J.M., Van Putte B.P.* et al. Isolated lung perfusion and related techniques for the treatment of pulmonary metastases. *J. Cardiothorac. Surg.* 2008; 33: 487–496.
9. *Pastorino U., Buysse M., Friedel G.* et al. Long-term results of lung metastasectomy: prognostic analyses based on 5206 cases. The International Registry of Lung Metastases. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997; 133: 37–49.
10. *Трахтенберг А.Х., Паршин В.Д., Пикин О.Д.* Место хирургии в лечении метастазов легких. Материалы VI Всероссийского съезда онкологов. 2005; 1:338–339.
11. *Гафтон Г.И., Пхакадзе Н.Р., Сенчик К.Ю., Гельфонд В.М.* Перспективные методы терапии больных саркомами мягких тканей конечностей. *Практическая онкология.* 2004; 5: 276–284.
12. *Creech O., Krentz E.T., Ryan R.F., Winblad J.N.* Chemotherapy of cancer: regional perfusion utilizing an extracorporeal circuit. *Ann. Surg.* 1958; 148: 616–632.
13. *Новиков А.Н., Гарин Н.Д., Даниель-Бек К.В.* и др. О химиотерапии злокачественных опухолей методом перфузии. *Хирургия.* 1965; 4: 3–9.
14. *Петерсон Б.Е., Страпнадко Е.Ф., Бычков М.Б.* Регионарная химиотерапия рака легкого. Регионарная химиотерапия злокачественных опухолей, под редакцией Г.Е. Островерхова, Н.Н. Трапезникова. М.: Медицина. 1967; 229–246.
15. *Cheng C., Haouala A., Krueger T.* et al. Drug uptake in a rodent sarcoma model after intravenous injection or isolated lung perfusion of free liposomal doxorubicin. *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2009; 8(6): 635–638.
16. *Hendriks J.M.H., Van Schil P.E.Y., Van Oosterom A.A.T.* et al. Isolated lung perfusion with melphalan prolongs survival in a rat model of metastatic pulmonary adenocarcinoma. *Eur. Surg. Res.* 1999; 31: 267–271.
17. *Ng B., Lenert J.T., Weksler B.* et al. Isolated lung perfusion with FUDR is an effective treatment for colorectal adenocarcinoma lung metastases in rats. *Ann. Thorac. Surg.* 1995; 59: 205–208.
18. *Tanaka T., Kaneda Y., Li T.* et al. Digitonin enhances the anti-tumour effect of cisplatin during isolated lung perfusion. *Ann. Thorac. Surg.* 2001; 72: 1173–1178.
19. *Weksler B., Blumberg D., Lenert J.T.* et al. Isolated single-lung perfusion with TNF- α in a rat sarcoma lung metastases model. *Ann. Thorac. Surg.* 1994; 58: 328–332.
20. *Weksler B., Lenert J., Ng B., Burt M.* Isolated single lung perfusion with doxorubicin is effective in eradicating soft tissue sarcoma lung metastases in a rat model. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1994; 107: 50–54.
21. *Van Putte B.P., Hendriks J.M., Romijn S.* et al. Toxicity and efficacy of isolated lung perfusion with gemcitabine in rat model of pulmonary metastases. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2006; 54(2): 129–133.
22. *Burt M.E., Liu D., Abolhoda A.* et al. Isolated lung perfusion for patients with unresectable metastases from sarcoma: a phase I trial. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 69: 1542–1549.
23. *Johnston M.R., Minchin R.F., Dawson C.A.* Lung perfusion with chemotherapy in patients with unresectable metastatic sarcoma to the lung or diffuse bronchioloalveolar carcinoma. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1995; 110: 368–373.
24. *Putnam J.B.Jr.* New and evolving treatment methods for pulmonary metastases. *Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2002; 14: 49–56.
25. *Ratto G.B., Toma S., Civalleri D.* et al. Isolated lung perfusion with platinum in the treatment of pulmonary metastases from soft tissue sarcomas. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1996; 112: 614–622.
26. *Grootenboers M.J., Schramel F.M., van Boven W.J.* et al. Re-evaluation of toxicity and long-term follow-up of isolated lung perfusion with melphalan in patients with resectable pulmonary metastases: phase I and extensional trial. *Ann. Thorac. Surg.* 2007; 83: 1235–1236.
27. *Birkhaug Stuhr L.E., Raa1 A., Шыан А.М.* et al. Hyperoxia retards growth and induces apoptosis, changes in vascular density and gene expression in transplanted gliomas in nude rats. *J. Neurooncol.* 2007; 85: 191–202.
28. *Lin H.C., Wang C.H., Yu C.T.* et al. Effect of endogenous nitric oxide on hyperoxia and tumor necrosis factor- α -induced leukosequestration and proinflammatory cytokine release in rat airways. *Crit. Care Med.* 2003; 31(2): 508–516.

ВОЗМОЖНОСТИ РЕКОНСТРУКТИВНО-ПЛАСТИЧЕСКОЙ ХИРУРГИИ ПОСЛЕ СВЕРХРАДИКАЛЬНЫХ МАСТЭКТОМИЙ

Петровский Д.А.

ГБУЗ Ярославская областная клиническая онкологическая больница, Ярославль, Россия

Контакт: Петровский Д.А. E-mail: breastcancer@mail.ru

В статье рассмотрены особенности хирургических методик для закрытия дефектов после сверхрадикальных мастэктомий.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ результатов лечения 52 больных местнораспространенным или рецидивным раком молочной железы, находившихся на лечении в онкологических стационарах г. Ярославля в период с 1998 по 2007 гг.

Результаты. Трехлетняя выживаемость прослежена у 50 пациенток (44,3% общая и 34,8% безрецидивная), пятилетняя – у 29 (36,1% общая и 21,5% безрецидивная). Для закрытия у 35 пациенток использовали TRAM-флар, у 5 – лоскут на основе широчайшей мышцы спины, у 3 – пекторальный лоскут, у 9 – комбинацию двух и более лоскутов. Для восстановления каркаса грудной стенки полиэфирная сетка применена у 11 больных, титановые металлоконструкции – у 9, силиконовый блок – у 3. Средняя площадь закрываемого дефекта составила 988 см². В ближайшем послеоперационном периоде умерли 3 пациентки. У 17 больных отмечены частичные некрозы лоскутов.

Выводы. Внедрение реконструктивно-пластической хирургии в практику онкологии позволило выполнять сверхрадикальные мастэктомии, использовать для закрытия дефектов многолоскутную методику. Тщательный отбор пациентов и правильный выбор метода закрытия дефектов позволяют получать хорошие отдаленные результаты лечения.

Ключевые слова: молочная железа, реконструктивно-пластическая хирургия.

ВВЕДЕНИЕ

Несмотря на внедрение программ по скринингу ранних форм рака молочной железы, значительные сдвиги в комплексном лечении, появление новых лекарственных препаратов, совершенствование органосохраняющих и реконструктивно-пластических методик лечения, значительное число женщин в РФ по-прежнему выявляют с IV стадией заболевания. По статистике примерно 8-10% больных раком молочной железы выявляют в поздней стадии заболевания, большая часть из них с T4 [1]. Проведение предоперационной химио- или лучевой терапии пациенткам с местнораспространенными опухолями чаще всего невозможно по местным критериям. Поэтому для оказания медицинской помощи пациенткам приходится выполнять хирургические операции для санации «первичного очага». Обычно на этом эта-

OPPORTUNITIES OF RECONSTRUCTIVE SURGERY AFTER ULTRARADICAL MASTECTOMY

Petrovsky D.A.

Yaroslavl regional clinical cancer hospital, the thoracic department, Yaroslavl, Russia

Contact: Petrovsky D.A. E-mail: breastcancer@mail.ru

The specifics of surgical methods for defect closure after extraradical mastectomy are reviewed in the article.

Material and methods: the outcomes of treatment in 52 patients with locally advanced or recurrent breast cancer received treatment in Yaroslavl cancer hospitals from 1998 to 2007 were analyzed retrospectively.

Results: 3-year survival rates observed in 50 patients were as follows – 44.3% – overall and 34.8% – recurrence-free. 5-year survival rates observed in 29 patients were as follows – 36.1% overall and 21.5% – recurrence-free. For defect closure TRAM-flap was used in 35 patients, latissimus dorsi flap – in 5 patients, pectoralis flap – in 3 patients, combination of two or more flaps – in 9 patients. For reconstruction of chest case the polyester mesh was used in 11 patients, titanium metal plates in 9 patients, silicone module in 3 patients. The average area of defect accounted for 988 square meters. In acute post-operative period 3 patients died. In 17 patients partial flap necrosis was observed.

Conclusion: Implement of reconstructive and plastic surgery into oncological practice allowed to perform extraradical mastectomies, use mult flap technique for defect closure. Accurate selection of patients and correct choose of method for defect closure provide good long-term outcomes in this group of patients.

Key words: breast, reconstructive and plastic surgery.

пе выполняют простую или санитарную мастэктомию [2]. В большинстве случаев при выполнении подобных операций хирургам приходится поступать правилами абластики и антибластики из-за распространенности опухоли. Такая операция избавляет пациентку только от распадающейся и кровоточащей части опухоли, об онкологической радикальности хирургического этапа речь не идет, и большинство этих больных погибают в ближайшие сроки от дальнейшего прогрессирования опухоли, несмотря на проводимое лекарственное лечение. Прогресс методик реконструктивно-пластической хирургии позволил задуматься о возможностях радикального выполнения операций этой группе пациенток. В этом случае объем выполняемых операций значительно превышает объемы стандартных мастэктомий по Пирогову, Маддену, Пейти, Урбану.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Предложена и внедрена методика хирургического лечения местнораспространенного рака молочной железы, которая включает широкое удаление пораженных опухолью тканей, отступая не менее 5–7 см от видимых изменений в молочной железе и окружающих ее тканях (Рис. 1). В блок удаляемых тканей включаются обе грудные мышцы, при вращении опухоли – глубжележащие слои ткани, с последующим закрытием дефекта различными тканевыми лоскутами. После операции по показаниям проводили другие специальные методы лечения. Все вновь появившиеся рецидивы или местные метастазы иссекались, дефект закрывался или местными тканями или перемещенными лоскутами. По показаниям у больных с продолженным ростом применяли системную терапию.



Рис. 1

За период с 1998 по 2007 гг. в исследуемую группу включены 52 пациентки. Распределение пациенток по стадиям опухолевого процесса: рак одной молочной железы, T4N1-3M0 – 23 пациентки; T4N1-3M1 – 16, билатеральный рак молочных желез, T4N1-3M0 – 9; T4N1-3M1 – 4. У всех пациенток выполнение операций по стандартным хирургическим методикам было невозможно ввиду большой местной распространенности опухоли, выходящей за границы молочной железы. После выполнения радикальной операции по нашей методике формировался дефект, закрытие которого обычным смещением краев раны было невозможно. Площадь образующегося после операции дефекта колебалась от 380 до 1370 см². Для закрытия образовавшегося дефекта мы использовали следующие виды лоскутов: TRAM-лоскут на одной или двух мышечных ножках – у 35; лоскут широчайшей мышцы спины (ШМС-лоскут) – у 5; пекторальный лоскут – у 3; комбинация двух и более лоскутов – у 9.

Выбор метода закрытия дефекта является одной из основных проблем этих операций. На наш взгляд, основной задачей хирурга при выборе вида лоскута является определение правильного соотношения между размером дефекта, возможностями реципиентного ложа и тяжестью операции. Неоправданный забор слишком большого массива ткани и вызванная этим большая операционная травма могут привести к летальным осложнениям.

В то же время недостаток ткани в донорской зоне, особенно при развитии краевых некрозов, может привести к формированию послеоперационных гнойно-септических осложнений (Рис. 2). Это особенно важно при операциях, сопровождающихся формированием дефекта передней грудной стенки, открытием плевральных полостей и средостения. Недостаточное укрытие такого дефекта ведет к развитию медиастенита или нарушению герметичности плевральной полости. С учетом всех этих факторов нами сформирован алгоритм выбора вида лоскута в зависимости от размера и типа дефекта:

- 1) размер дефекта после создания натяжения краев раны более 10 на 15 см – TRAM-флап;
- 2) размер дефекта после создания натяжения краев раны до 10 на 15 см – лоскут на основе широчайшей мышцы спины;
- 3) размер дефекта после создания натяжения краев раны 5 на 10 см – пекторальный лоскут;
- 4) поражение обеих молочных желез – всегда вне зависимости от размера дефекта TRAM-флап;
- 5) поражение ребер и грудины – TRAM-флап, при необходимости костной пластики фрагментами ребер – в комбинации с лоскутом на основе широчайшей мышцы спины.



Рис. 2

Одновременно с мастэктомией выполняли simultaneous операции: атипичная резекция печени – у 4; резекция ребер, грудины – у 13; резекция перикарда, плевры, легкого – у 4; удаление матки и яичников – у 33. Три пациентки умерли в ближайшем послеоперационном периоде от осложнений со стороны сердечно-сосудистой системы. Самым частым послеоперационным осложнением был краевой некроз части лоскута – у 17 пациенток.

Приводим 2 клинических наблюдения

Б-ая В., 54 года. Диагноз: рак левой молочной железы T4N1M1, метастатический плеврит справа. Гистология: инвазивный протоковый рак. В 2003 г. больной по поводу этого заболевания в одном из лечебных учреждений г. Ярославля проведено 6 курсов НАПХТ по схеме FAC с положительным эффектом, отмечали полную резорбцию опухолевого плеврита, уменьшение размеров первичной опухоли на 40%. Вторым этапом была выполнена опе-

рация в объеме мастэктомии слева с резекцией 3 ребра слева, с закрытием дефекта TRAM-лоскутом и полиэфирной сеткой. В послеоперационном периоде была назначена полихимиотерапия по различным схемам, всего проведено в адьювантном режиме 24 курса полихимиотерапии. Пациентка жива без признаков рецидива или мета-



Рис. 3

стаза (Рис. 3).

Б-ая К., 57 лет. Диагноз: рак левой молочной железы T4N3M1, множественные метастазы в правой доле печени, ребрах и грудице. Гистология: инвазивный протоковый рак. В 2006 г. выполнена операция в объеме мастэктомии слева с атипичной резекцией печени, ребер и грудицы, с последующим комбинированным остеосинтезом грудной стенки и закрытием дефекта TRAM-лоскутом (Рис. 4). В послеоперационном периоде проведено 8 курсов адьювантной полихимиотерапии, назначена гормонотерапия тамоксифеном. В настоящий момент пациентка жива без признаков рецидива или метастазов.



Рис. 4

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

Трехлетняя выживаемость прослежена у 50 пациенток (44,3% общая и 34,8% безрецидивная), пятилетняя – у 29 (36,1% общая и 21,5% безрецидивная). Из осложнений отмечены: острая сердечно-сосудистая недостаточность – у 2; экссудативный плеврит – у 7; послеоперационная пневмония – у 8; медиастинит – у 2 больных. Наиболее грозными являлись осложнения со стороны сердечно-сосудистой системы и медиастинит. У двух больных отмечен полный некроз тканевого лоскута, в связи с чем пациенткам потребовалась реоперация с закрытием дефекта. Развитие некроза лоскута связано или с неадекватностью венозной перфузии лоскута большого размера, или с позиционным фактором сдавления питающего лоскут сосуда при его перемещении в реципиентное ложе, или с тромбозом сосудистой ножки в результате гиперкоагуляции.

ВЫВОДЫ

Использование методик реконструктивно-пластической хирургии позволяет выполнять расширенно-комбинированные операции при местнораспространенном раке молочной железы с многолоскутным закрытием обширных дефектов передней грудной стенки. Правильный выбор типа лоскута при закрытии обширных дефектов передней грудной стенки позволяет снизить вероятность развития осложнений в этой ранее считавшейся инкурабельной группе больных. Выполнение симультантных операций не ухудшает течение послеоперационного периода. Целесообразно для восстановления каркасности грудной стенки использовать синтетические или металлические опорные конструкции. Высокая травматичность подобных вмешательств, вероятность тяжелых и, возможно, летальных осложнений требуют тщательного и выверенного подхода к выбору пациентов для подобных операций.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2010 году. М.: 2011; 188.
2. Атлас онкологических операций. под ред. Чиссова В.И., Трахтенберга А.Х., Пачеса А.И.. М.: Гэотар- Медиа. 2008; 640.

**ИНТРАОПЕРАЦИОННАЯ
ФОТОДИНАМИЧЕСКАЯ
ТЕРАПИЯ ПРИ ЛЕЧЕНИИ
МЕСТНОРАСПРОСТРАНЕННОГО
И ДИССЕМИНИРОВАННОГО
РАКА ЖЕЛУДКА****Филоненко Е.В., Вашакмадзе Л.А., Кириллов Н.В.,
Хомяков В.М., И.В. Колобаев, Крылова Г.И.***ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт
им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва, Россия*

Контакты: Кириллов Н.В. E-mail: kirillovnn@mail.ru

Разработана методика интраоперационной фотодинамической терапии брюшины (ИОФДТ) при хирургическом лечении местнораспространенного и диссеминированного рака желудка.

ИОФДТ проведена у 84 больных, которым выполнены условно-радикальные и паллиативные операции. При отборе больных учитывали данные предоперационного обследования. При наличии признаков инвазии опухоли всех слоев стенки желудка, врастании в соседние структуры или косвенных признаках поражения брюшины, метастазах в яичниках планировали проведение ИОФДТ. Для этого за 48 часов больному внутривенно вводили фоточем в дозе 2,5 мг/кг. Всем больным были выполнены субтотальные дистальные резекции желудка или гастрэктомии с лимфаденэктомией Д2, Д3. После завершения хирургического этапа проводили сеанс облучения брюшины. Использовали лазерную установку ЛФТ-630-01 «Биоспек» (длина волны 630 нм), плотность энергии 6 Дж/см², общая энергия до 1680 Дж. Сроки динамического наблюдения составили от 6 до 72 мес. Эффективность ИОФДТ оценивали на основании сравнений скорректированной выживаемости в основной и контрольной группах методом Kaplan-Meier. Частота, структура и тяжесть послеоперационных осложнений при данной методике в исследуемой и контрольной группах не отличались. В основной группе при условно-радикальных операциях годовая выживаемость составила 92±4,2%, 3-летняя – 67,7±8,2% (в группе контроля – 81±5 и 38,5±6,9% соответственно). Медиана выживаемости в основной группе составила 40 мес., в контрольной группе – 26,9 мес. Различия между группами были статистически достоверными ($p=0,042$ log rank).

Таким образом, ИОФДТ не увеличивает частоту и не меняет структуру осложнений, незначительно удлиняет время операции и может применяться для повышения абластики при хирургическом лечении больных с местнораспространенным раком желудка.

Ключевые слова: интраоперационная фотодинамическая терапия, рак желудка.

Несмотря на устойчивую тенденцию к снижению заболеваемости за последние десятилетия, рак желудка остается одной из самых распространенных злокачественных опухолей и занимает второе место в структуре онкологической смертности

**INTRAOPERATIVE
PHOTODYNAMIC
THERAPY FOR LOCALLY
ADVANCED AND
DISSEMINATED
GASTRIC CANCER****Filonenko E.V., Vashakmadze L.A., Kirillov N.V.,
Khomyakov V.M., Kolobaev I.V., Krylova G.I.***P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute
Moscow, Russia*

Contact: Kirillov N.V. E-mail: kirillovnn@mail.ru

The method of intraoperative photodynamic treatment of peritoneum (IOPDT) for surgical treatment of locally advanced and disseminated gastric cancer was developed.

IOPDT was performed in 84 patients who underwent relatively radical and palliative surgery. The selection of patients based on pre-operative examination data. IOPDT was planned for evidence of tumor invasion of all layers of stomach wall, invasion to adjacent structures or indirect signs of peritoneal involvement, ovarian metastases. 48h before surgery patient received forogem in dose 2,5 mg/kg intravenously. All patients underwent subtotal distal gastric resection or gastrectomy with D2, D3 lymphadenectomy. The session of irradiation of peritoneum was performed after surgical step. Laser system LFT-630-01 «Биоспек» (the wavelength 630 nm), light dose of 6 J/cm², total energy up to 1680 J was used. The follow-up period was 6 to 72 months. The efficacy of IOPDT was assessed by comparing of corrected survival rates in study and control groups using the Kaplan-Meier method. The rate, structure and severity of complications for this method in study and control groups were equal. In the study group for relatively radical surgery 1-year survival rates were 92±4.2%, 3-year – 67.7±8.2%. In the control group with median of 26.9 months 1-year survival rates were 81±5%, 3-year 38.5±6.9%. The median survival rate was 40 months in the study group and 26, in the control group. The differences between groups were statistically significant ($p=0.042$ log rank).

Thus, IOPDT did not increase the rate of complications and did not change its structure, slightly extended the duration of surgery and may be used for improvement of surgical ablastics in patients with locally advanced gastric cancer.

Key words: intraoperative photodynamic therapy, gastric cancer.

(13,1%), уступая по этому показателю лишь злокачественным новообразованиям лёгких. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения России рак желудка устойчиво удерживает 2-е место у мужчин (10,5%) и 4-е место

у женщин (7,0%) [1, 2]. Несмотря на повсеместное внедрение эндоскопических методов диагностики, удельный вес запущенных форм остается высоким и не имеет тенденции к снижению. Отмечается «омоложение» контингента больных с преобладанием низкодифференцированных и сложных форм, инфильтративным ростом, ранним и обширным метастазированием.

Особенно актуальной при раке желудка остается проблема канцероматоза брюшины. По данным различных авторов, частота синхронно выявляемого канцероматоза составляет 10-20% от общего числа пациентов с первичным заболеванием, что в 40% служит основной, а в 25% единственной причиной отказа от выполнения оперативных вмешательств [3], поскольку развитие канцероматоза рассматривается как вариант генерализации опухолевого процесса и терминальная стадия заболевания. В 40% вариантом прогрессирования рака желудка является перитонеальная диссеминация [4]. Одним из возможных механизмов развития послеоперационного канцероматоза брюшины является попадание свободных опухолевых эмболов в результате расширенной лимфодиссекции и травмирования пораженных органов во время мобилизации с последующим захватом опухолевых клеток фибринным межочечным матриксом в зонах десерозированной поверхности и имплантации [5-7]. Принимая во внимание тот факт, что хирургический метод не в состоянии предотвратить развитие локо-регионарного рецидива и генерализации заболевания в случае условно-радикальных оперативных вмешательств [8-10], а также учитывая особенности механизмов развития перитонеальной диссеминации, необходим поиск новых подходов к лечению данной группы больных и более эффективных методов специфического лечебного воздействия на область операционного поля и брюшину с целью снижения риска развития перитонеального канцероматоза, повышения уровня абластики и дополнительной антибластики оперативных вмешательств при местнораспространенном и диссеминированном раке желудка. Фотодинамическая терапия представляется одним из перспективных направлений исследований в этой области вследствие относительной простоты, малоинвазивности, низкой частоты осложнений.

Целью исследования явилось изучение результатов лечения больных с местнораспространенным и диссеминированным раком желудка в результате применения интраоперационной фотодинамической терапии (ИОФДТ).

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С 2004 по 2011 гг. в отделении торако-абдоминальной хирургии МНИОИ им П.А. Герцена ИОФДТ проведена у 84 больных, которым выполнены условно-радикальные и паллиативные операции по поводу местнораспространенного и диссеминированного рака желудка. Контрольную группу составили 100 больных, которым проведено только хирургическое лечение без применения физических или химических методов абластики или антибластики (Табл. 1).

В основной и контрольной группах преобладал перстневидноклеточный рак и так называемые опухоли сложного строения – перстневидноклеточный рак в сочетании с аденокарциномой различной степени дифференцировки (68 и 60% соответственно). Всем больным были выполнены дистальные субтотальные резекции желудка, расширенные резекции желудка в объеме дистальной субтотальной резекции желудка или гастрэктомии с лимфаденэктомией Д2, Д3. В структуре выполненных вмешательств преобладали комбинированные гастрэктомии, что обусловлено распространенностью опухолевого процесса. В основной группе достоверно чаще выполняли множественные резекции соседних органов. Комбинированный левосторонний доступ применен у 19 больных (10 в основной и 9 – в контрольной группе).

Показания для проведения ИОФДТ выработались на этапе предоперационного обследования больного, после получения гистологического подтверждения диагноза и выполнения ультразвукового исследования органов брюшной полости, забрюшинного пространства и малого таза.

Основанием для планирования и проведения ИОФДТ служили: 1) инвазия опухоли всех слоев стенки желудка, прорастание в сальник; 2) врастание в соседние органы и анатомические структуры; 3) свободные раковые клетки в экссудате, полученном при пункции; 4) признаки локального опухолевого поражения брюшины и/или визуализации

Распределение больных в зависимости от пола, стадии опухолевого процесса и характеру выполненных вмешательств в основной и контрольной группах

Таблица 1

Группы	Мужчины	Женщины	Стадия			Характер выполненных вмешательств			
			II	III	IV	Р0	Р1-Р2	ДСРЖ	ГЭ
Основная (n=84)	55 (65%)	29 (35%)	9 (11%)	19 (23%)	56 (66%)	41 (49%)	43 (51%)	9 (11%)	75 (89%)
Контроль (n=100)	61 (61%)	39 (39%)	13 (13%)	33 (33%)	54 (54%)	58 (58%)	42 (42%)	18 (18%)	82 (82%)

ДСРЖ – дистальная субтотальная резекция желудка
ГЭ – гастрэктомия, в т.ч. комбинированная

зация перитонеальных диссеминатов; 5) метастазы в яичниках.

На предоперационном этапе противопоказаниями были: 1) отсутствие морфологической верификации опухолевого процесса; 2) индивидуальная непереносимость фотогема в случае предшествующего применения и/или поливалентная аллергия; 3) отказ больного от хирургического лечения и/или проведения ИОФДТ; 4) наличие гематогенных и отдаленных экстраабдоминальных лимфогенных метастазов. План лечения уточняли на этапе ревизии брюшной полости и в зависимости от течения операции.

Интраоперационно определяемыми противопоказаниями служили: 1) массивная перитонеальная диссеминация РЗ при невозможности выполнения оптимальной циторедукции; 2) выраженная нестабильная гемодинамика, требующая назначения вазопрессоров; 3) метаболические или дыхательные нарушения; 4) нарушения ритма и проводимости сердца, требующие коррекции электрокардиостимуляционными методами. Гистологическое строение опухоли и тип роста, возраст и пол больного, а также характер сопутствующей патологии не являлись критерием отбора в исследование. Предполагалось, что если пациент способен перенести хирургическое лечение в полном объеме, то ему возможно проведение ИОФДТ.

В качестве фотосенсибилизатора для проведения ИОФДТ применен фотогем в дозе 2,5 мг/кг веса тела больного. Использовано лазерное излучение длиной волны 630 нм, являющееся оптимальным по глубине проникновения в биологическую ткань. В качестве источника лазерного излучения использовали лазерную установку ЛФТ-630-01 «Биоспек». Через 48-72 часа после внутривенного введения интенсивность флюоресценции фотогема в опухолевой ткани была выше в 2 и более раз по сравнению с окружающей слизистой оболочкой полых органов.

После проведения хирургического этапа следует сеанс ИОФДТ, который выполняют как завершающий этап операции под общим эндотрахеальным наркозом. Для осуществления доступа лазерного излучения используют специальное устройство, представляющее собой экранирующий проводник, дающим матрицу света на 180 градусов. В корпусе данного устройства размещают цилиндрический диффузор длиной 2 см. ФДТ проводят из нескольких позиций, включая в площадь лазерного воздействия всю поверхность брюшины. Сеанс проводят при плотности энергии излучения 6 Дж/см². Облучение брюшины выполняют последовательно по часовой стрелке, начиная с «1» позиции – правой верхней (правая доля печени, нижняя поверхность правого купола диафрагмы, пространство за правой долей печени) (Рис. 1). Количество позиций рассчитывают в зависимости от заданной площади

воздействия. При этом должно быть достигнуто равномерное облучение всех отделов брюшины.

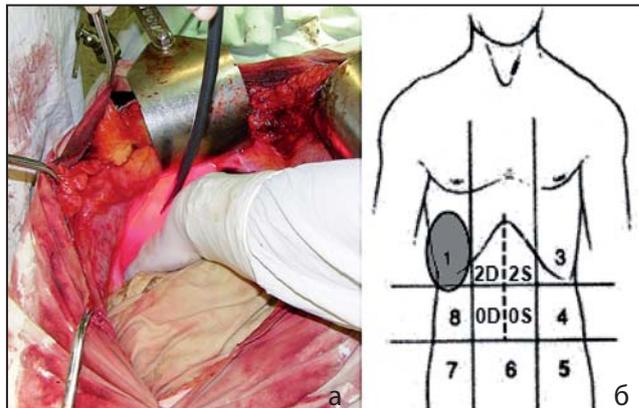


Рис. 1. а) Облучение 1 позиции; б) схематическое расположение зоны облучения

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

За период исследования осложнений, связанных с введением фотосенсибилизатора, токсических и аллергических реакций не зафиксировано. У всех больных зарегистрирована хорошая переносимость. После введения фотосенсибилизатора на протяжении всего периода экспозиции состояние всех больных оставалось удовлетворительным. При анализе течения неосложненного послеоперационного периода не получено статистических различий в группах больных. Изучение параметров гомеостаза на лабораторном уровне дает представление об удовлетворительной переносимости ИОФДТ. Частота послеоперационных осложнений составила 35% в основной и 33% в контрольной группе (Табл. 2).

Послеоперационные осложнения	Частота осложнений в группах	
	Основная n=84	Контрольная n=100
Плеврит	6 (8%)	5 (5%)
Панкреонекроз	13 (15%)	14 (14%)
Непанкреатогенные внутрибрюшные абсцессы	2 (2%)	3 (3%)
Острая кишечная непроходимость	3 (4%)	2 (2%)
Внутрибрюшное кровотечение	-	1 (1%)
Нагноение послеоперационной раны	2 (2%)	2 (2%)
Несостоятельность пищеводно-кишечного анастомоза	3 (4%)	1 (1%)
Несостоятельность толстокишечного анастомоза	1 (1%)	-
Тромбоз легочной артерии	1 (1%)	2 (2%)
Тромбозы вен верхних и нижних конечностей, артерий	6 (7%)	7 (7%)
Сердечно-сосудистые (инфаркт миокарда, пароксизмальные нарушения ритма, острая сердечно-сосудистая недостаточность)	-	1 (1%)
Пневмония	1 (1%)	3 (3%)

Общее количество осложнений превышает число больных, поскольку у большинства больных развилось более одного осложнения.

В структуре послеоперационных осложнений преобладали внутрибрюшные воспалительные процессы, связанные с послеоперационным панкреонекрозом или нарушением целостности полых органов. Из 27 больных с панкреонекрозом у 18 (66%) выполнены комбинированные гастрэктомии со спленэктомией, из них у 10 – корпоро-каудальные резекции поджелудочной железы, что подтверждает тесную связь развития панкреатических осложнений и образования внутрибрюшных абсцессов со спленэктомией и интраоперационной травмой поджелудочной железы. Высокая частота развития послеоперационного панкреатита/панкреонекроза обусловлена преобладанием расширенных и комбинированных вмешательств, необходимых при большой распространенности опухолевого процесса, и, как следствие, тяжелым исходным состоянием больных. Послеоперационная летальность составила 2,3% в основной и 3% в контрольной группе. При многофакторном регрессионном анализе достоверной связи факта применения метода ИОФДТ и увеличения смертности не было. Эффективность ИОФДТ оценивали на основании сравнений скорректированной выживаемости в основной и контрольной группах методом Карлпана-Мейера. В основной группе при условно-радикальных операциях медиана выживаемости составила 40 мес., годовая выживаемость – $92 \pm 4,2\%$, 3-летняя – $67,7 \pm 8,2\%$ (в группе контроля – 26,9 мес., 81 ± 5 и $38,5 \pm 6,9\%$) (Рис. 2).

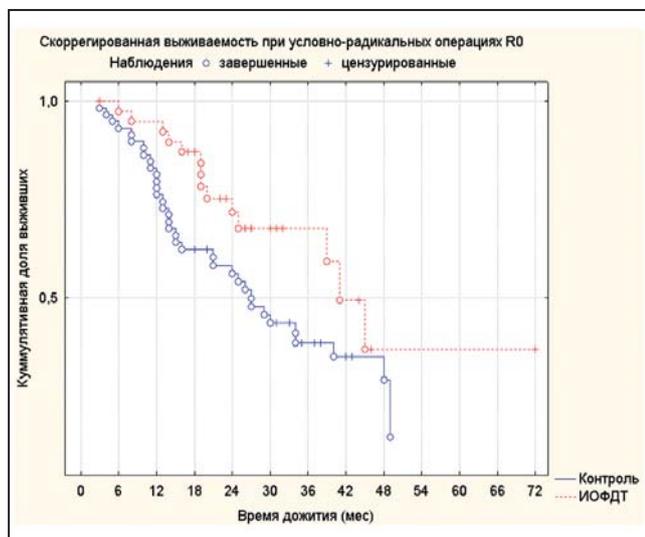


Рис. 2. Выживаемость больных при условно-радикальных операциях в группах ИОФДТ и контроля.

Различия между группами были статистически достоверными ($p=0,042$). При анализе скорректированной выживаемости в основной и контрольной группах при паллиативных операциях статистически достоверных различий в пользу группы ИОФДТ получено не было. Медиана выживаемости в группе ИОФДТ равнялась 8 мес., в группе контроля – 6 мес. В группе ИОФДТ и

группе контроля годовая выживаемость равнялась $38 \pm 8,7$ и $20 \pm 6,7\%$ соответственно, 2-летний рубеж не пережил ни один больной. Различия между группами статистически не достоверны (Log rank test $p=0,22$). Единственной причиной смерти больных было прогрессирование опухолевого процесса, несмотря на проведение дополнительного противоопухолевого лечения (полихимиотерапии) у большинства больных этой группы. Проведение ИОФДТ после паллиативных операций R1-R2 не приводит к увеличению продолжительности жизни больных по сравнению с только хирургическим лечением (рис. 3).

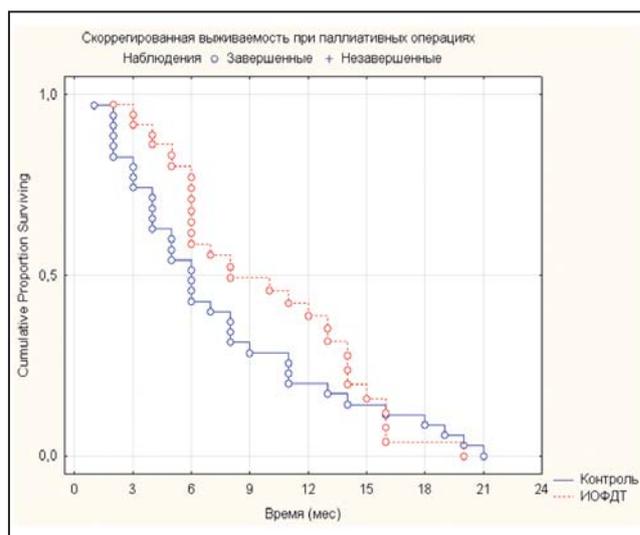


Рис. 4. Выживаемость больных при паллиативных операциях в группах ИОФДТ и контроля.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Разработанная методика интраоперационной фотодинамической терапии брюшины отличается хорошей переносимостью, не увеличивает частоту и тяжесть послеоперационных осложнений. ИОФДТ эффективна у больных с условно-радикальным лечением R0. При анализе скорректированной выживаемости получены статистически достоверные различия в пользу хирургического лечения в сочетании ИОФДТ. ИОФДТ не эффективна при паллиативных операциях R1-R2, у больных при количестве пораженных лимфатических узлов более 15.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. «Злокачественные новообразования в России в 2007 году». М.: МНИОИ им. Герцена. 2009; 128.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. «Состояние онкологической помощи населению России в 2008 году». М.: МНИОИ им. Герцена. 2009; 64-65.
3. Вашакмадзе Л.А., Соколов В.В., Новикова Е.Г., Франк Г.А., Гришин Н.А. Лапароскопическая флуоресцентная диагностика перитонеальной диссеминации злокачественных опухолей. Вестник московского онкологического общества 2008; 6-8: (549).

4. В.И. Чиссов, Л.А. Вашакмадзе, А.В. Бутенко, А.С. Мамонтов, Д.В. Сидоров, М.В. Ложкин, О.В. Пикин. Пути улучшения результатов лечения больных раком желудка IV стадии. Сибирский онкологический журнал; 2005; 2: (14) 3-7.
5. Koga S., Hamazoe R., Maeta M. et al. Prophylactic therapy for peritoneal recurrence of gastric cancer by continuous hyperthermic peritoneal perfusion with mitomycin C. Cancer (Philad.). 1998; 61: 232-237.
6. Koga S., Kawaguchi H. et al. Therapeutic significance of non-curative gastrectomy for gastric cancer with liver metastasis.// Am. J. Surg. 1980; 140: 356-359.
7. Rossi C.R., Mocellin S., Pilati P., Foletto M., Quintieri L., Palatini P., Lise M. Pharmacokinetics of intraperitoneal cisplatin and doxorubicin. Surg. Oncol. Clin. N. Am. 2003; 12 (3): 781-794.
8. Carboni F, Lepiane P, Santoro R, Lorusso R, Mancini P, Carlini M, Santoro E. Treatment for isolated loco-regional recurrence of gastric adenocarcinoma: does surgery play a role? World J. Gastroenterol. 2005; 28: 11(44): 7014-7.
9. Moghimi-Dehkordi B., Safaee A., Ghiassi S., Zali M.R. Survival in gastric cancer patients: univariate and multivariate analysis. East. Afr. J. Public Health. 2009; Apr; 6 Suppl. (1): 41-43.
10. Wu C.W., Hsieh M.C., Lo S.S. et al. Prognostic Indicators for survival after curative resection for patients with carcinoma of the stomach. Digestive Disease and Sciences. 1997; 42: 6: 1265-1269.
11. Zhang X.F., Huang C.M., Lu H.S. et al. Surgical treatment and prognosis of gastric cancer in 2613 patients. World J. Gastroenterol. 2004; 10: 3405-3408.

**ЭНДОСКОПИЧЕСКОЕ СТЕНТИРОВАНИЕ
ПРИ СТЕНОЗИРУЮЩЕМ РАКЕ
ПИЩЕВОДА И ЖЕЛУДКА****Соколов В.В., Карпова Е.С., Павлов П.В.**ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт
им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва, РоссияКонтакты: Соколов В.В. E-mail: profvvs@bk.ru,
Карпова Е.С. E-mail ; mnioikarpovaes@mail.ru,
Павлов П.В. E-mail: pvpavlov@yandex.ru

Цель работы: определение показаний и разработка оптимальных методик стентирования при стенозирующем раке верхних отделов желудочно-кишечного тракта, профилактика и лечение осложнений.

Материалы и методы. С 2000 по 2012 гг. выполнено эндоскопическое стентирование пищевода, желудка, 12-типерстной кишки у 488 онкологических больных. Установлены 546 металлических саморасправляющихся стентов, из которых 77% составили CHOO и HANARO (M.I.Tech), 19% – GIANTURCO Z (Wilson-Cook), 4% – прочие. Мужчин было 315 (64,5%), женщин – 173 (35,5%); средний возраст 73 года. Стенозирующий рак пищевода был у 250 пациентов, кардии – у 119, тела желудка – у 29, выходного отдела желудка – у 19, рецидив в анастомозе – у 22. У 31 (6%) больных показанием к стентированию были: а) ранняя несостоятельность анастомоза – у 12 (2%); б) пищеводно-респираторные или пищеводно-медиастинальные свищи – у 15 (3%); в) перфорация пищевода – у 4 (1%).

Результаты. У всех пациентов восстановлено питание. В группе больных со стенозирующим раком пищевода тридцатидневная летальность составила 14%, медиана выживаемости – 5 мес., миграция или повреждение стента обнаружена у 31 (11,5%) больного, рецидив дисфагии – у 22 (8,3%). В группе со стенозирующим раком кардиального отдела и тела желудка показатель тридцатидневной летальности составил 12%, медиана выживаемости – 7 мес., миграция или повреждение стента определены у 18 (12,2%) пациентов, рецидив дисфагии – у 15 (10%). Герметизация просвета и заживление несостоятельности анастомоза достигнута у 9 (75%) из 12 пациентов.

Выводы. Стентирование самораскрывающимися стентами у пациентов со злокачественными стенозами пищевода и желудка является оптимальным вариантом паллиативного лечения, улучшающим качество жизни и характеризующимся малым количеством осложнений.

Ключевые слова: металлические саморасправляющиеся стенты, инкурабельные больные, стенозирующий рак пищевода, стенозирующий рак желудка, несостоятельность анастомоза.

Анализ статистического материала [1] показал, что 60–70% больных раком пищевода и желудка на момент постановки диагноза являются инкурабельными из-за распространенности опухолевого процесса или тяжелой сопутствующей патологии. Основным клиническим симптомом рака пищевода и кардиального отдела желудка является дис-

**ENDOSCOPIC STENTING
FOR OBSTRUCTING ESOPHAGEAL
AND GASTRIC CANCER****Sokolov V.V., Karpova E.S., Pavlov P.V.**P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute,
Moscow, RussiaContact: Sokolov V.V. E-mail: profvvs@bk.ru,
Karpova E.S. E-mail: mnioikarpovaes@mail.ru,
Pavlov P.V. E-mail: pvpavlov@yandex.ru

The objective: to evaluate indications and to develop optimal techniques of stenting for obstructing cancer of upper digestive tract, prevention and treatment of complications after stenting.

Material and methods: from 2000 to 2012 endoscopic stenting of esophagus, stomach, duodenum was performed in 488 cancer patients. We placed 546 metallic self-expandable stents, of which 77% was CHOO and HANARO (M.I.Tech), 19% – GIANTURCO Z (Wilson-Cook), other stents – 4%. There were 315 men (64.5%), 173 (35.5%) women, the mean age was 73 y.o. The obstructing esophageal cancer occurred in 250 patients, cardiac – in 119, fundal-sited – in 29, gastric outlet – in 19, for recurrence in anastomosis – in 22. In 31 (6%) patients indication for stenting were as follows: a) early anastomosis dehiscence in 12 (2%) patients; б) esophageal-respiratory or esophageal-mediastinal fistulas – in 15 (3%) patients; в/ esophageal perforation – in 4 (1%).

Results: all patients had recovery of nutrition. In the group of obstructing esophageal cancer 13-day mortality rate was 14%, the median survival rate – 5 months, migration or damage of stent – in 31 (11.5%), recurrence of dysphagia – in 22 (8.3%). In the group of obstructing cardiac and fundal cancer 13-day mortality rate was 12%, the median survival rate – 7 months, migration or damage of stent – in 18 (12.2%), recurrence of dysphagia – in 15 (10%). Hermetic enclosure and healing of anastomosis dehiscence was achieved in 9 (75%) of 12 patients.

Conclusion: placement of self-expanding stents in patients with malignant obstruction of esophagus and stomach is optimal option of palliative care improving quality of life and associated with low rate of complications.

Key words: metallic self-expanding stents, incurable patient, obstructing esophageal cancer, obstructing stomach cancer, anastomosis dehiscence.

фагия, возникающая при сужении просвета на 50–75%, что чаще всего соответствует III или IV стадии заболевания [2], когда пациенты не могут быть подвергнуты радикальному лечению. Средняя продолжительность жизни пациентов с распространенным опухолевым процессом и тяжелой дисфагией составляет 90 дней [3]. Для оказания

помощи таким больным можно применять только паллиативное лечение, направленное на восстановление питания и повышение качества жизни. К хирургическим методам относятся различные варианты гастростомии или энтеростомии, которые лишают пациентов возможности естественного приема пищи, ухудшают качество жизни, вызывают социальную дезадаптацию [4]. Реже пациентам выполняют наложение обходных анастомозов или проводят циторедуктивные операции [5]. Но данный объем вмешательства может быть выполнен только у небольшой группы пациентов, не имеющих тяжелой сопутствующей патологии. Дистанционная лучевая терапия оказывает местный эффект в виде уменьшения дисфагии только у 40% больных [6]. Для достижения положительного результата суммарная очаговая доза лучевой терапии в режиме фракционирования по 2 Гр ежедневно 5 раз в неделю должна составлять не менее 45 Гр [7]. Ее можно провести только у половины больных этой группы из-за общего ослабленного состояния [8]. Брахитерапия обеспечивает значительно большую очаговую дозу в опухоли, чем в смежных тканях. М.У. Номс [9] указывает, что однократная брахитерапия обеспечивает более долгосрочное облегчение дисфагии с улучшением качества жизни и с более продолжительным отсутствием дисфагии. При использовании полихимиотерапии в 15-40% наблюдений констатируют частичную регрессию опухоли [10]. Однако в качестве монометода для реканализации просвета пищевода химиотерапию не используют.

С 70-80 гг. прошлого столетия активно внедряют методы эндоскопической реканализации стенозированного пищевода и кардии с использованием Nd:YAG-лазера, фотодинамической терапии, электро- и аргоноплазменной коагуляции или комбинации указанных методов [11, 12]. Начало эпохи стентирования неразрывно связано с L.R. Celestin, который в 1959 г. впервые выполнил успешную установку пластикового стента во время лапаротомии при стенозирующем раке пищевода [13]. В 1970 г. М. Atkinson впервые применил эндоскопическую установку пластикового пищевого стента диаметром 12 мм [14]. Использование ригидных стентов часто (до 36%) сопровождается тяжелыми осложнениями с летальностью до 16% [15]. Первое описание эндоскопической установки расправляющегося металлического стента при стенозирующем раке пищевода было сделано Е. Frimberger в 1983 г. [16]. С этого периода начинается активная модернизация стентов и методик их установки.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

Саморасправляющиеся металлические стенты при опухолевых стенозах пищевода и желудка в ФГБУ МНИОИ им. П.А. Герцена применяют с 2000 г.

За этот период накоплен клинический опыт эндоскопического стентирования пищевода, желудка, 12-типерстной кишки у 488 онкологических больных. Было использовано 546 металлических саморасправляющихся стентов, из которых 77% составили CHOOSTENT и HANAROSTENT (M.I.Tech Co., Korea), 19% – GIANTURCO Z-стенты (Wilson-Cook, Denmark, Ireland), 3% – FER-X Ella – Boubella стенты (ELLA-CS, Czech Republic), 1% – Endo-Flex стенты (Denmark). Мужчин было 315 (64,5%), женщин – 173 (35,5%), средний возраст составил 73 года.

Рак пищевода был диагностирован у 250 пациентов, рак кардиального отдела желудка – у 119, рак тела желудка – у 29, рак выходного отдела желудка – у 19, рецидив рака желудка или пищевода после хирургического лечения со стенозом в зоне анастомоза – у 22, распространенный рак легкого и злокачественная опухоль средостения с вторичным опухолевым стенозом пищевода – у 7, рак Фатерова сосочка, холедоха или головки поджелудочной железы с вторичным опухолевым стенозом 12-типерстной кишки – у 6.

У 40 (8%) больных показанием к стентированию были: а) ранняя несостоятельность пищеводно-желудочного или пищеводно-кишечного анастомоза после хирургической операции – у 12 (2%); б) пищеводно-респираторные или пищеводно-медиастинальные свищи – у 15 (3%); в) ятрогенная перфорация пищевода – у 4 (1%); г) стенозирующий рак толстой кишки с частичной кишечной непроходимостью – у 9 (2%) больных.

Перед стентированием для реканализации фотодинамическую терапию использовали у 7%, фотодинамическую терапию в сочетании с аргоноплазменной коагуляцией – у 10%, электрокоагуляцию в сочетании с аргоноплазменной коагуляцией – у 16%, бужирование или баллонную дилатацию – у 27%, стентирование без реканализации выполнено у 40% пациентов. Для стентирования пилоро-дуоденального отдела использовали непокрытые стенты, для кардио-эзофагеального отдела – покрытые стенты с антирефлюксным клапаном. При несостоятельности анастомозов и перфорации пищевода для стентирования использовали саморасправляющиеся стенты с полимерным покрытием диаметром 22 или 24 мм.

Стентирование под двойным рентгеноэндоскопическим контролем в настоящее время применяем только при длинном извитом ходе опухолевого сужения пищевода или при рецидиве опухоли в зоне анастомоза, наложенного по типу «конец в бок», а также во всех случаях стентирования выходного отдела желудка, 12-типерстной и толстой кишки. В остальных случаях преимущественно используем методику эндоскопического контроля раскрытия стента в пищеводе или теле желудка с обязательным последующим рентгенологическим

контролем положения и проходимости стента с использованием водорастворимого контраста.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Установка саморасправляющихся стентов в верхние отделы желудочно-кишечного тракта проходила успешно. После стентирования при опухолевом стенозе пищевода, желудка или зоны анастомоза во всех случаях была устранена дисфагия. В группе больных со стенозирующим раком пищевода тридцатидневная летальность составила 14%, медиана выживаемости – 5 мес., миграция или повреждение стента отмечены у 31 (11,5%) больного, рецидив дисфагии – у 22 (8,3%). В группе больных со стенозирующим раком кардиального отдела и тела желудка тридцатидневная летальность составила 12%, медиана выживаемости – 7 мес., миграция или повреждение стента определены у 18 (12,2%) пациентов, рецидив дисфагии – у 15 (10%). В группе больных со стенозирующим раком выходного отдела желудка и 12-типерстной кишки тридцатидневная летальность составила 6%, максимальная выживаемость – 19 мес. Миграции непокрытых стентов не было. Периодичность плановой фотодинамической терапии через стент составила 9 недель. Частота прорастания опухолью непокрытых стентов – 60%. Наилучшие результаты (с максимальной выживаемостью 23 мес.) достигнуты в группе из 56 больных, которым после установки стента была проведена по разработанной нами методике многокурсовая фотодинамическая терапия с лазерным облучением опухоли через полупрозрачную стенку стента. Клиническая эффективность стентирования в виде герметизации просвета и заживления дефекта в группе из 12 пациентов с несостоятельностью анастомоза составила 75% (9 пациентов).

ВЫВОДЫ

1. В сравнении с другими методами паллиативной помощи инкурабельным больным с опухолевым стенозом пищевода и желудка эндоскопическая реканализация и стентирование самораскрывающимися металлическими стентами является оптимальным вариантом комплексного лечения с хорошим клиническим и функциональным результатом, улучшением качества жизни и малым количеством осложнений.

2. Комплексное использование возможностей современных методов эндоскопического лечения открывает перспективы для проведения полноценной паллиативной терапии инкурабельных больных с распространенным стенозирующим раком пищевода и кардии.

3. Клиническая медицина располагает широким спектром аппаратуры, инструментария и методов, позволяющих относительно безопасно выполнять эндоскопическую реканализацию и стентирование при опухолевых стриктурах пищевода с восстановлением и длительным сохранением естественного питания.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2006 году (заболеваемость и смертность). М.: 2008; 4-6.
2. Аксель Е.М., Давыдов М.И. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2002 г. М.: 2004.
3. Monga S.P., Wadleigh R., Sharma A., Adib H., Strader D., Singh G., Harmon J.W., Berlin M., Monga D.K., Mishra L. Intratumoral therapy of cisplatin/epinephrine injectable gel for palliation in patients with obstructive esophageal cancer. *Am. J. Clin. Oncol.* 2000; 23(4): 386-392.
4. Мамонтов А.С., Соколов В.В., Верещагин В.Г. Лечебная тактика при нерезектабельном раке пищевода с дисфагией II-IV степени: обходное шунтирование, гастростомия или эндопротезирование? *Паллиат. мед. и реабилит.* 2003; 2: 88-89.
5. Давыдов М.И. Внутривисцеральный пищеводно-желудочный анастомоз при резекции пищевода по поводу рака: Тезисы докладов III Всерос. съезда онкологов. Ростов-на-Дону. 1986; 417-418.
6. Sur R.K., Donde B., Levin C.V. et al. Fractionated high dose rate intraluminal brachytherapy in palliation of advanced esophageal cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Bio. Phys.* 1998; 40: 447-453.
7. Schuchmann G., Heydorn W., Hall R. et al. Treatment of esophageal carcinoma: A retrospective review. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1980; 79: 67-70.
8. Agha Z., Whitehouse W. Carcinoma of the esophagus: its varied radiological features. *Mt. Sinai. J. Med.* 1984; 51: 430-440.
9. Homs M.Y., Steyerberg E.W., Eijkenboom W.M. et al. Single-dose brachytherapy versus metal stent placement for the palliation of dysphagia from oesophageal cancer: multicentre randomized trial. *Lancet.* 2004; 364: 1497-1504.
10. Matsuda H., Baba K. et al. Hyperthermochemoradiotherapy for patients with early carcinoma of the esophagus. *Hepatogastroenterology.* 1993; 40: 217-221.
11. Панцырев Ю.М., Галлингер Ю.И. Оперативная эндоскопия желудочно-кишечного тракта. – М.: Медицина. 1984; 192.
12. Krasner N. Laser therapy in the management of benign and malignant tumours in the colon and rectum. *Int. J. Colorectal. Dis.* 1989; 4(1): 2-5.
13. Celestin L.R. Permanent intubation in inoperative cancer of the oesophagus and cardia. *Ann. K. Cell. Surg. End.* 1959; 25: 165-170.
14. Atkinson M., Ferguson R. Fiber-optic endoscopic palliative intubation of inoperable oesophagogastric neoplasms. *BMJ.* 1997; 1: 266-267.
15. Tan D.S., Mason R.C., Adam A. Minimal invasive therapy for advanced oesophageal malignancy. *Clin. Radiol.* 1996; 51: 828-836.
16. Frimberger E. Expanding Spiral – a new type of prosthesis for the palliative treatment of malignant oesophageal stenosis. *Endoscopy.* 1983; 15: 213-214.

**ОСОБЕННОСТИ
ПЕРИОПЕРАЦИОННОГО ВЕДЕНИЯ
ПАЦИЕНТОВ С СОПУТСТВУЮЩЕЙ
КАРДИАЛЬНОЙ ПАТОЛОГИЕЙ
ПРИ АБДОМИНАЛЬНЫХ
ОНКОЛОГИЧЕСКИХ ОПЕРАЦИЯХ**

Хороненко В.Э., Шеметова М.М., Алексин А.А.

ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт им. П.А. Герцена» Минздрава России, Москва, Россия

Контакты: Шеметова М.М. E-mail: mshemetova@mail.ru

Цель исследования: разработать алгоритм выбора метода и компонентов анестезии, обладающих минимальным воздействием на ритм и проводящую систему сердца (ПСС), для пациентов с высоким риском развития периоперационных аритмий.

Материалы и методы. Исследованы 120 пациентов (64,1±7,65 лет), получающих кардиотропную терапию для компенсации сердечно-сосудистых расстройств, которым выполняли операции по поводу злокачественных новообразований органов брюшной полости. По методу анестезии больных рандомизировали на 4 группы: в 1-ой группе (n=29) проводили мультимодальную внутривенную общую анестезию (ВОА), во 2-ой (n=30) – ингаляционную анестезию (ИА) севофлураном, в 3-ей (n=31) – сочетанную эпидуральную анестезию (ЭА) и ВОА, в 4-ой (n=30) – сочетанную ЭА и ИА. Влияние компонентов анестезии на ритм и ПСС оценивали по результатам непрерывного мониторинга ЭКГ (холтер).

Результаты исследования. У пациентов всех исследованных групп зарегистрировано изменение структуры ритма сердца. В 1 группе отмечено нарастание эктопической активности: увеличение числа наджелудочковых экстрасистол (НЖЭ) в 14,9 раза ($p<0,05$), что потребовало коррекции у 7 из 29 больных. В других группах наблюдались следующие изменения: во 2-ой – увеличение числа НЖЭ и ЖЭ в 3,6 и 6,3 раза соответственно, в 3-ей и 4-ой группах – в 3,9 и 3,8 раза соответственно. Нарушение проведения сердечного импульса было максимальным у пациентов 3-ей группы. Это проявлялось в нарастании числа пауз в интраоперационном периоде и потребовало специальной коррекции. Послеоперационных осложнений, связанных с нарушениями ритма и проводимости сердца, не отмечено.

Заключение. Подходы к выбору метода анестезии при высоком риске периоперационных аритмий определяются исходным кардиологическим статусом пациента и характером аритмогенного влияния анестетиков. Мультимодальная ВОА предпочтительна при исходных нарушениях проведения. Симпатические эпидуральные блокады в сочетании с ВОА и ИА показаны пациентам с тахисистолиями. Севофлуран существенно не влияет на ритм и ПСС.

Ключевые слова: периоперационные аритмии, анестезия у пациентов высокого сердечно-сосудистого риска, кардиотропная терапия.

**SPECIFICS
OF PERIOPERATIVE MANAGEMENT
FOR ABDOMINAL SURGERY
IN CANCER PATIENTS
WITH CARDIAC
CO-MORBIDITY**

Khoronenko V.E., Shemetova M.M., Aleksin A.A.

P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute
Moscow, Russia

Contact: Shemetova M.M. E-mail: mshemetova@mail.ru

The objective: To develop the algorithm for selection of methods and components of anesthesia, minimally affecting rhythm and cardiac conducting system (CCS) in patients with high risk of perioperative arrhythmias.

Material and methods. 120 patients (64.1±7.65 y.o.), receiving cardiotropic therapy for cardiovascular disorders, who underwent surgery for malignant abdominal tumors. According anesthesia methods patients were randomized for 4 groups: group 1 (n=29) received multimodal intravenous general anesthesia (IGA), group 2 – (n=30) – inhalational anesthesia (IA) with sevoflurane, group 3 – (n=31) – combined epidural anesthesia and IGA, group 4 (n=30) – combined EA and IA. The influence of anesthesia components on rhythm and CCS was assessed by results of continuous electrocardiogram monitoring (Holter).

Results. All patients had changes in structure of cardiac rhythm. For group 1 there was increase of ectopic activity: increase of supraventricular premature beat (SPB) for 14.9 times, ventricular premature beat (VPB) – for 4.9 times ($p<0,05$), requiring correction in 7/29 patients. For other groups following changes were observed: in group 2 increase of SPB and VPB number for 3.6 and 6.3 times, respectively, in groups 3 and 4 – 3.9 and 3.8 times, respectively, impairment of cardiac impulse conduction was maximal in group 3 and was manifested in increase of number of pause during intraoperative period, requiring specific correction. There were no post-operative complications related to disturbance of rhythm and cardiac conduction.

Conclusion. The selection of anesthesia for high risk of perioperative arrhythmias are determined by initial cardiac status of patient and the pattern of arrhythmogenic activity of anesthesia components. Multimodal IGA is preferred for initial disorders of conduction. Sympathetic epidural blocks combined with IGA and IA are indicated for patients with tachysystols. Sevoflurane has not significant influence on rhythm and CCS.

Key words: perioperative arrhythmia, anesthesia in patients with high cardiovascular risk, surgery, cardiotropic therapy.

АКТУАЛЬНОСТЬ

В последнее десятилетие в онкологических стационарах существенно увеличилась доля пациентов с сопутствующими сердечно-сосудистыми (СС) заболеваниями (ССЗ), прежде всего, ишемической болезнью сердца (ИБС), следствием осложненного течения которой являются часто наблюдаемые у этого контингента больных аритмии сердца [1, 2, 7, 11, 25, 27]. Одним из способов радикального лечения таких пациентов является оперативное вмешательство. Абдоминальная онкохирургия на современном этапе характеризуется обширностью и травматичностью оперативных вмешательств, расширенной лимфодиссекцией, большой кровопотерей, продолжительным временем операции, работой в зонах высокой рефлексогенности, нередко сопровождающейся развитием висцеро-висцеральных и висцерокардиальных рефлексов, что приводит к значительному проценту периоперационных аритмий даже у пациентов без исходных нарушений ритма и проводимости сердца [15, 17]. Мировой опыт по изучению влияния периоперационных нарушений ритма и проводимости сердца на исход хирургического лечения показал, что они занимают 2-е место среди причин смерти от СС осложнений (ССО), уступая острому инфаркту миокарда, и значительно отягощают течение основного заболевания и его прогноз [3, 22, 24, 25, 27, 31]. Благодаря широкому внедрению в клиническую практику новых антиаритмических (АА) препаратов, нарушения ритма сердца в повседневной жизни часто бывают бессимптомными и не приводят к декомпенсации кровообращения [4, 5, 18, 19, 31, 32]. Однако во время анестезии и операции, когда СС система испытывает повышенные нагрузки, связанные с изменением объема циркулирующей крови, искусственной вентиляцией легких (ИВЛ), значимыми колебаниями артериального давления (АД) и частоты сердечных сокращений (ЧСС), дополнительным к АА депрессивным влиянием препаратов для наркоза, возможно развитие жизнеугрожающих нарушений проводимости и аритмий, требующих незамедлительной коррекции [8, 9, 13, 20, 21, 27, 34, 35]. Применение широко используемых для коррекции брадиаритмий холинолитиков (атропин) может быть неэффективно у 38% пациентов, которые ранее получали блокаторы β -адренергических рецепторов (БАБ) или АА терапию для лечения ССЗ, а использование с этой целью симпатомиметиков является нецелесообразным, так как увеличивает потребность скомпрометированного ишемией миокарда в кислороде и может привести к развитию острого коронарного синдрома и тахикардий [37, 38]. Использование АА препаратов на этапах операции и анестезии может быть опасно, так как все они обладают проаритмогенным эффектом и способны усугубить исходные нарушения ритма сердца и проводимости. В свою очередь, интраоперационная коррекция нарушений сердеч-

ного ритма и проводимости с использованием немедикаментозных методов, в частности, временной чреспищеводной электростимуляции предсердий или внутрисердечной электрокардиостимуляции, внедренных в повседневную практику МНИОИ им. П.А. Герцена, возможна только в условиях высокотехнологичных медицинских учреждений, так как требует специальной подготовки медицинского персонала и технического оснащения.

На сегодняшний день нет единого подхода к ведению этого контингента больных на этапах хирургического лечения, поэтому представляет интерес разработка оптимальной тактики диагностического обследования, выбора антиаритмической терапии, компонентов и метода анестезии для пациентов с сопутствующей кардиальной патологией и высоким риском развития периоперационных нарушений ритма и проводимости сердца [10, 11, 32, 33].

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ

В исследование вошли 120 пациентов в возрасте от 43 до 83 лет (средний возраст $64,1 \pm 7,65$), среди них – 68 мужчин и 52 женщины, которым в условиях МНИОИ им. П.А. Герцена в период с 2009 по 2011 г. выполняли обширные онкологические оперативные вмешательства по поводу злокачественных новообразований органов брюшной полости. По категориям физического статуса ASA большинство больных относились ко 2-3 классам. По классификации риска развития периоперационных ССО преобладали пациенты средней степени риска. Характеристика пациентов по характеру основного заболевания и виду оперативного вмешательства представлена в таблице 1. Длительность оперативных вмешательств составила в среднем $5,43 \pm 1,35$ ч (максимально 8 ч 30 мин), средняя кровопотеря – $540 \pm 36,4$ мл (максимально 11350 мл).

Локализация опухоли	Число больных	Стадия заболевания			Характер операции
		II	III	IV	
Рак желудка	97	7	73	17	Гастрэктомия с лимфаденэктомией D2 чрезбрюшинным доступом или дистальная субтотальная резекция желудка, в т. ч. с резекцией поджелудочной железы, спленэктомией
Рак мочевого пузыря	6	-	6	-	Радикальные операции при раке мочевого пузыря, в т. ч. с пластикой мочевого резервуара сегментом тонкой кишки
Забрюшинная неорганный опухоль	17	-	17	-	Удаление забрюшинной неорганный опухоли, в т. ч. с резекцией органов брюшной полости и забрюшинного пространства
ВСЕГО	120	7	96	17	

По данным проведенного обследования у всех больных были установлены сопутствующие СС расстройства, которые в большинстве случаев носили сочетанный характер (Табл. 2). Согласно существующим стандартам лечения ИБС и аритмий сердца всем исследованным пациентам была назначена предоперационная корригирующая терапия, которая была продолжена на интра- и послеоперационном этапах лечения. БАБ принимали 67, верапамил – 3, If -ингибитор (ивабрадин) – 1. Два пациента находились на терапии амиодароном. Амиодарон (2) и соталол (3) пациенты получали для профилактики нарушений ритма при пароксизмальной форме ФП. Коррекцию артериальной гипертензии с помощью ИАПФ осуществляли у 37 из 120 больных; 7 из них имели тяжелую АГ и дополнительно к терапии ИАПФ получали дАК (амлодипин). 12 пациентов находились на терапии нитратами. Большинство пациентов (83) имели комбинированную СС терапию.

В зависимости от используемого метода анестезии пациенты были разделены на 4 полностью сопоставимые группы. Перед анестезией и операцией назначали стандартную премедикацию: диазепам (0,1 мг/кг), супрастин (0,25 мг/кг), атропин (0,07 мг/кг), а также обычную разовую дозу БАБ (ндАК, АА) и нитратов в случае их постоянного приема. Вводная анестезия во всех 4-х группах была одинаковой, ее проводили по принятой в институте методике.

В 1 группе (n=29) проводили мультимодальную внутривенную общую анестезию на основе диазепама, пропофола, фентанила и кетамина в балансе малых доз. Во 2 группе (n=30) после индукции проводили анестезию на основе севофлурана (севорана) в сочетании с фентанилом. У пациентов 3 группы (n=31) осуществляли сочетанную регионарную эпидуральную (ропивакаин) и внутривенную общую анестезию. Пациентам 4 группы проводили сочетанную эпидуральную (ропивакаин) и ингаляционную общую анестезию на основе севофлурана (Табл. 3).

Мониторинг ЧСС, АД неинвазивное и АД инвазивное (лучевая артерия), SpO₂, EtCO₂, ЭКГ осуществляли в непрерывном режиме (DASH 5000 GE Medical Systems, США). Оценку адекватности анестезии проводили путем определения уровня глюкозы, лактата и кортизола сыворотки крови; уровень седации оценивали с использованием методики вызванных акустических потенциалов (Alaris AEP™ Monitor, Alaris Medical System, США). Экспресс-методом оценивали показатели газообме-

Патология	Характер нарушений	Число больных	
		Абс.	%
ИБС	Стенокардия напряжения 1 ФК	16	13,3
	Стенокардия напряжения 2 ФК	56	46,6
	Стенокардия напряжения 3 ФК	14	11,6
ГБ	I стадии	25	20,8
	II стадии	31	25,8
	III стадии	16	13,3
Нарушения ритма	Частая НЖЭ	8	6,6
	Частая ЖЭ	8	6,6
	Постоянная форма ФП	9	7,5
	Пароксизмальная форма ФП	12	10
Нарушения проводимости	БЛНПГ	18	15
	БПНПГ	13	10,8
	Двухпучковая блокада	3	2,5
	АВ блокада 1 ст.	7	5,8
	АВ блокада 1 ст. с переходящей АВ блокадой 2 ст. (Мобитц II)	4	3,3

Примечание: ИБС – ишемическая болезнь сердца, ГБ – гипертоническая болезнь, ФК – функциональный класс стенокардии по Канадской классификации, НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; ФП – фибрилляция предсердий; БЛНПГ – блокада левой ножки пучка Гиса; БПНПГ – блокада правой ножки пучка Гиса; АВ – блокада атриовентрикулярного проведения.

на, кислотно-основного состояния (КОС), Нв, Нт, уровни глюкозы и электролитов плазмы крови. Для оценки влияния компонентов анестезии на проводимость и ритм сердца, его вариабельность на всех этапах анестезии и операции, а также в первые 12 часов послеоперационного периода всем пациентам проводили непрерывное (методика Холтер) мониторирование ЭКГ (Махаон «Альтоника», Россия). Анализ полученных данных осуществляли с помощью компьютерной программы Махаон («Альтоника», Россия). Полученные результаты исследования обработаны с помощью пакета компьютерных статистических программ (Microsoft Excel, Statistica 6.0 и SPSS 9.0 for Windows, StatSoft Inc., USA). Сравнение средних показателей производили, используя методы вариационной статистики медико-биологического профиля.

Препараты (мг/кг×ч)	Метод анестезии			
	ВОА	ИА	ЭА+ВОА	ЭА+ИА
Диазепам	0,04±0,01	—	0,04±0,01	—
Пропофол	0,85±0,2	—	1,1±0,4	—
Фентанил	0,004±0,0001	0,0014±0,0002*	0,0008±0,0003**	0,0004±0,00002***
Кетамин	0,47±0,07	—	—	—
Наропин	—	—	0,29±0,03	0,31±0,01
Севоран (МАК)	—	0,97±0,1	—	0,7±0,1****
Парацетамол	13,1±2,9	12,8±3,3	12,9±3,1	13,2±2,7
Контрикал	40054±12100	39757±12113	40032±10115	39945±11012

Примечание: ВОА – внутривенная общая анестезия, ИА – ингаляционная общая анестезия, ЭА+ВОА – сочетанная эпидуральная и внутривенная общая анестезия, ЭА+ИА – сочетанная эпидуральная и ингаляционная общая анестезия; * – p<0,05 по сравнению с ВОА; ** – p<0,05 по сравнению с ЭА+ВОА; *** – p<0,05 по сравнению с ЭА+ВОА; **** – p<0,05 по сравнению с ИА.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ИХ ОБСУЖДЕНИЕ

Проведенное исследование позволило выявить преимущества и недостатки разных вариантов анестезии у пациентов, имеющих уже скомпрометированную проводящую систему сердца и постоянно получающих СС терапию антиаритмического действия для компенсации имеющихся расстройств. Сравнительный анализ изменений эктопической активности сердца и скорости проведения сердечного импульса в условиях разных видов анестезии (ВОА, ИА, ЭА+ВОА, ЭА+ИА) показал, что любой из них способствует появлению или усугублению нарушений ритма, однако выраженность и значимость этих влияний различна.

В условиях мультимодальной ВОА пациентам 1 группы сравнительный анализ показателей ХМ-ЭКГ выявил, что количество НЖЭ увеличивается по сравнению с исходными значениями в 14,9 раза (от $0,37 \pm 0,011$ до $5,53 \pm 1,89$ мин⁻¹) ($p < 0,001$), а в послеоперационном периоде отмечается значимое их снижение, однако их число все же превышает исходные значения в 3,5 раза ($p = 0,003$). Анализ динамики желудочковой экстрасистолии выявил аналогичную тенденцию, их увеличение на этапе анестезии и операции в среднем составило 4,9 раза (от $0,24 \pm 0,02$ до $1,2 \pm 0,35$ мин⁻¹) ($p < 0,001$).

В послеоперационном периоде число ЖЭ также превышало исходные значения в 3,9 раза. У 7 из 29 пациентов данной группы во время анестезии и операции имеющиеся нарушения ритма оказались гемодинамически значимыми и потребовали коррекции внутривенным введением АА: у 5/7 пациентов метопролола (беталок) в дозе 5 мг (средняя доза $0,07 \pm 0,002$ мг/кг) и у 2/7 верапамила (изоптин) в дозе 2,5 мг (средняя доза $0,09 \pm 0,004$ мг/кг). Выбор антиаритмического препарата осуществляли с учетом предшествующей кардиальной терапии. Оценку изменений проводимости сердца проводили путем сравнения количества пауз ритма. Во время анестезии их число соответствовало в среднем $0,054 \pm 0,095$ ч⁻¹, а в послеоперационном периоде было отмечено увеличение до $0,13 \pm 0,03$ ч⁻¹, что соответствует исходным значениям ($p < 0,001$). Помимо установления нарастания эктопической активности сердца и изменений его проводящей способности на этапах анестезии и операции, непрерывный мониторинг ЭКГ позволил выявить модификацию структуры ритма сердца. Синусовый ритм, преимущественно нормосистолию ($65 \pm 5,7$ мин⁻¹), регистрировали в среднем 91% операционного времени ($4,2 \pm 0,5$ ч), тогда как остальное время (9% – $0,41 \pm 0,05$ ч) источником импульса являлись водители ритма другого порядка либо наблюдалась миграция водителя ритма по предсердиям. В целом течение ВОА у пациентов 1 группы можно охарактеризовать как стабильное. Несмотря на эпизоды экстрасистолии, показатели гемо- и кардиодинамики в подавляющем большинстве случаев не вы-

ходили за пределы нормальных физиологических значений и составили в среднем: АДср – 95 ± 15 мм рт. ст., ЧСС – 62 ± 6 мин⁻¹.

Схема анализа аритмогенного статуса у пациентов 2 группы была аналогичной пациентам 1 группы и включала непрерывное в течение анестезии, операции и первых суток послеоперационного периода мониторинг ЭКГ по Холтеру с последующей оценкой основных параметров. Сравнительный количественный анализ НЖЭ установил, что увеличение их числа на интраоперационном этапе в среднем в 3,6 раза превышает предоперационные значения (от $0,3 \pm 0,02$ до $1,08 \pm 0,26$ мин⁻¹) и в 6,3 раза больше, чем послеоперационные показатели (от $0,17 \pm 0,01$ до $0,35 \pm 0,1$ мин⁻¹), достоверность указанных различий находится на уровне менее 0,001. Аналогичная динамика изменений на этапах хирургического лечения установлена и для ЖЭ, возрастание числа которых во время анестезии и операции в среднем в 5,3 раза больше в сравнении с предоперационным (от $0,07 \pm 0,001$ до $0,35 \pm 0,1$ мин⁻¹) и в 4,4 раза – с послеоперационным этапом (от $0,08 \pm 0,005$ до $0,07 \pm 0,001$ мин⁻¹) ($p < 0,001$).

Оценку изменений проводящей системы сердца проводили по наличию и количеству зарегистрированных пауз ритма. С использованием рангового критерия Фридмана и метода множественных парных сравнений установлено значимое ($p < 0,001$) увеличение числа пауз в интра- и послеоперационном периодах по сравнению с предоперационными показателями. Максимальное число пауз ритма сердца во время ИА составило 5 у одного пациента, максимальная продолжительность паузы – 2542 мс. Брадиаритмические нарушения – снижение ЧСС ниже 50 мин⁻¹ – зарегистрированы у 11 из 30 больных, однако брадикардия не сопровождалась гемодинамическими расстройствами (уровень АДср сохранялся в пределах 97 ± 12 мм рт. ст.) и ни у одного пациента не потребовала специальной коррекции.

Анализ структуры сердечного ритма и эктопической активности сердца во время мультимодальной общей ИА на основе севофлурана показал, что с позиции аритмогенности течение этого вида анестезии можно считать более стабильным, чем ВОА. Отличительной особенностью данного вида анестезии является динамика аритмогенного статуса, которая характеризуется увеличением эктопической активности на интраоперационном этапе, с последующим снижением числа НЖЭ и ЖЭ до нормальных величин, близких к исходным значениям, в послеоперационном периоде. Это свидетельствует о наиболее управляемом влиянии на проводящую систему сердца ингаляционной анестезии, так как при прекращении подачи газового анестетика происходит нормализация эктопической активности сердца пациента. За время ИА наблюдалась тенденция к устойчивости синусового ритма. Синусовый ритм являлся базовым в

течение 98% времени ($3,9 \pm 0,7$ ч) анестезии, средняя ЧСС при этом составляла 57 ± 2 мин⁻¹. Миграцию водителя ритма по предсердиям отмечали только 2% операционного времени.

Динамика изменений сердечного ритма и проводимости, наблюдаемая на фоне исследуемого варианта анестезии 3 группы (ЭА+ВОА), имеет аналогичные тенденции, что и во 2 группе. Происходит умеренное увеличение эктопической активности и нарастание числа пауз ритма сердца, однако последние изменения значительно более выражены. Структура ритма сердца на всем протяжении анестезии и операции существенно не менялась. Синусовый ритм, преимущественно нормосистолия с тенденцией к синусовой брадикардии ($51 \pm 4,3$ мин⁻¹), регистрировался в среднем 98,6% операционного времени ($4,7 \pm 0,3$ ч), миграции водителя ритма не зарегистрировано. На фоне сочетания внутривенной общей анестезии с симпатической эпидуральной блокадой отмечается выраженная депрессия проводящей системы сердца с появлением и нарастанием пауз в ритме. Так, число больных, у которых во время анестезии были зарегистрированы паузы ритма сердца, составило 14/31 (45,1%), максимальное количество пауз – 12, максимальная продолжительность паузы – 2853 мс. Гемодинамически значимая брадикардия со снижением АДср до 65 ± 11 мм рт. ст., потребовавшая коррекции, была зарегистрирована у 12/31 (38,7%) пациентов. В 2/12 случаях ее удалось осуществить медикаментозно, однократным внутривенным введением атропина в дозе 0,5 мг (0,01 мг/кг), у 10/12 пациентов, ввиду отсутствия положительной реакции на атропин и наличия исходных изменений в проводящей системе сердца, применяли специальные методы немедикаментозной коррекции – ЧПЭСП (7), ВЭКС (3). При анализе эктопической активности сердца во время операции, анестезии и в раннем послеоперационном периоде выявлено увеличение в 2,3 раза (от $0,3 \pm 0,011$ до $0,71 \pm 0,2$ мин⁻¹) числа наджелудочковых и в 4,2 раза (от $0,06 \pm 0,001$ до $0,32 \pm 0,09$ мин⁻¹) – желудочковых экстрасистол. При этом их количество интраоперационно значительно превышало предоперационные значения, а после операции стремилось к исходным показателям ($p < 0,001$).

У пациентов 4 группы во время анестезии и операции произошло увеличение эктопической активности сердца, характеризующееся значимым повышением числа НЖЭ и ЖЭ, с тенденцией к синусовой брадикардии. Кроме того, на фоне увеличения количества экстрасистол у всех пациентов отмечено незначимое увеличение числа пауз ритма как в интра-, так и в послеоперационном периоде.

Сравнительный анализ найденных изменений показал, что на этапе анестезии и операции у пациентов 4 группы число НЖЭ увеличилось в 3,9 раза (от $0,08 \pm 0,002$ до $0,31 \pm 0,06$ мин⁻¹), а ЖЭ – в 3,8 раза (от $0,05 \pm 0,001$ до $0,29 \pm 0,05$ мин⁻¹) ($p = 0,019$),

что сопоставимо с динамикой эктопической активности во 2 группе, но превышает эти показатели у пациентов 3 группы. Однако в послеоперационном периоде, в отличие от 2 и 3 групп, эктопическая активность сердца у пациентов 4 группы характеризуется теми же значениями количества НЖЭ и ЖЭ, что и исходно. Пробежек тахикардии и фибрилляции предсердий не было. Динамика изменений проводимости сердца на этапах исследования у пациентов 4 группы была аналогичной 3 группе. Паузы в ритме сердца максимальной продолжительностью 2830 мс зарегистрированы у 23,3% (7/30) больных. Максимальное количество пауз составило 10 у одного больного. Всем этим пациентам, ввиду гемодинамической значимости имеющихся расстройств, понадобилась специальная коррекция нарушений проводимости. У 2 из них при отсутствии нарушений АВ-проводения использовали ЧПЭСП. Пяти пациентам проводили внутрисердечную временную ЭКС: 1/5 с исходной АВ блокадой 1 степени и с преходящей АВ блокадой 2 степени (Мобитц II), 4/5 – на фоне постоянной формы фибрилляции предсердий с тенденцией к брадисистолии. С учетом проводимой коррекции нарушений проводимости сердца, показатели гемодинамики во время анестезии и операции были стабильными. Отмечалась умеренная тенденция к брадикардии (ЧСС 49 ± 5 мин⁻¹) и гипотензии (АДср 90 ± 11 мм рт. ст.), однако показатели ЧСС и АДср были значимо выше ($p < 0,05$), чем у пациентов 3 группы. В структуре ритма сердца на фоне сочетанной эпидуральной и общей ингаляционной анестезии наблюдалась тенденция к стабилизации. В 99% случаев базовым ритмом являлся синусовый, миграции водителя ритма не зарегистрировано.

Изучение аритмогенности разных видов анестезиологического пособия показало, что наиболее стабильными видами анестезии, с точки зрения развития и поддержания аритмий сердца, можно считать общую ингаляционную и сочетанную эпидуральную и общую ингаляционную анестезию на основе севофлурана. Эти виды анестезиологического пособия характеризовались наиболее стабильным течением, постоянной правильной структурой ритма, отсутствием смены водителя ритма сердца. Несмотря на то, что эктопическая активность сердца во время анестезии повышалась, в сравнении с другими видами анестезии, это увеличение было минимальным и гемодинамически незначимым. Имевшее место замедление проводимости сердечного импульса, что привело к развитию синусовой брадикардии, оказалось гемодинамически значимым только в сочетании с эпидуральной блокадой за счет продолжительного действия местного анестетика. В группе с изолированной ингаляционной анестезией, благодаря хорошей управляемости глубиной наркоза, таких последствий брадикардии удалось избежать.

Внутривенная общая анестезия показала себя как наиболее аритмогенный вид анестезии благодаря существенному положительному влиянию на эктопическую активность сердца, при этом нарушений проводимости на ее фоне зарегистрировано не было. Этот вид анестезии может быть успешно применен у пациентов с исходными нарушениями в проводящей системе сердца (блокады, замедления проводимости) без склонности к тахисистолии.

Сочетанная эпидуральная и внутривенная общая анестезия при незначительном влиянии на эктопическую активность сердца приводит к выраженным изменениям со стороны проводящей системы, что обусловлено сочетанным депрессивным влиянием симпатической эпидуральной блокады с тоническим эффектом пропофола. Использование данного метода анестезии у больных, получающих АА терапию, может сопровождаться развитием критической брадикардии, особенно при наличии исходных нарушений проведения. Поэтому, применяя данный вид анестезии, необходимо иметь возможность медикаментозной и электрокардиостимуляционной коррекции возможных осложнений.

На основании полученных данных были разработаны научно обоснованные подходы к прогнозированию и профилактике аритмий сердца на этапах хирургического лечения. На их основе создан алгоритм диагностики и тактики периоперационного ведения пациентов с высоким риском развития аритмий сердца во время анестезии, операции и в ранние сроки после нее. Алгоритм направлен на оптимизацию обследования пациентов с аритмиями, выбора антиаритмической терапии или других вариантов коррекции имеющейся кардиальной патологии с учетом наличия онкологического заболевания и связанных с ним состояний гиповолемии, анемии, расстройств метабо-

лизма, а также выбора наиболее безопасного с точки зрения риска развития или усугубления аритмии метода анестезиологического обеспечения оперативных вмешательств.

Разработанный алгоритм тактики ведения пациентов на этапах диагностики, анестезии, операции и раннего послеоперационного периода (Рис.)

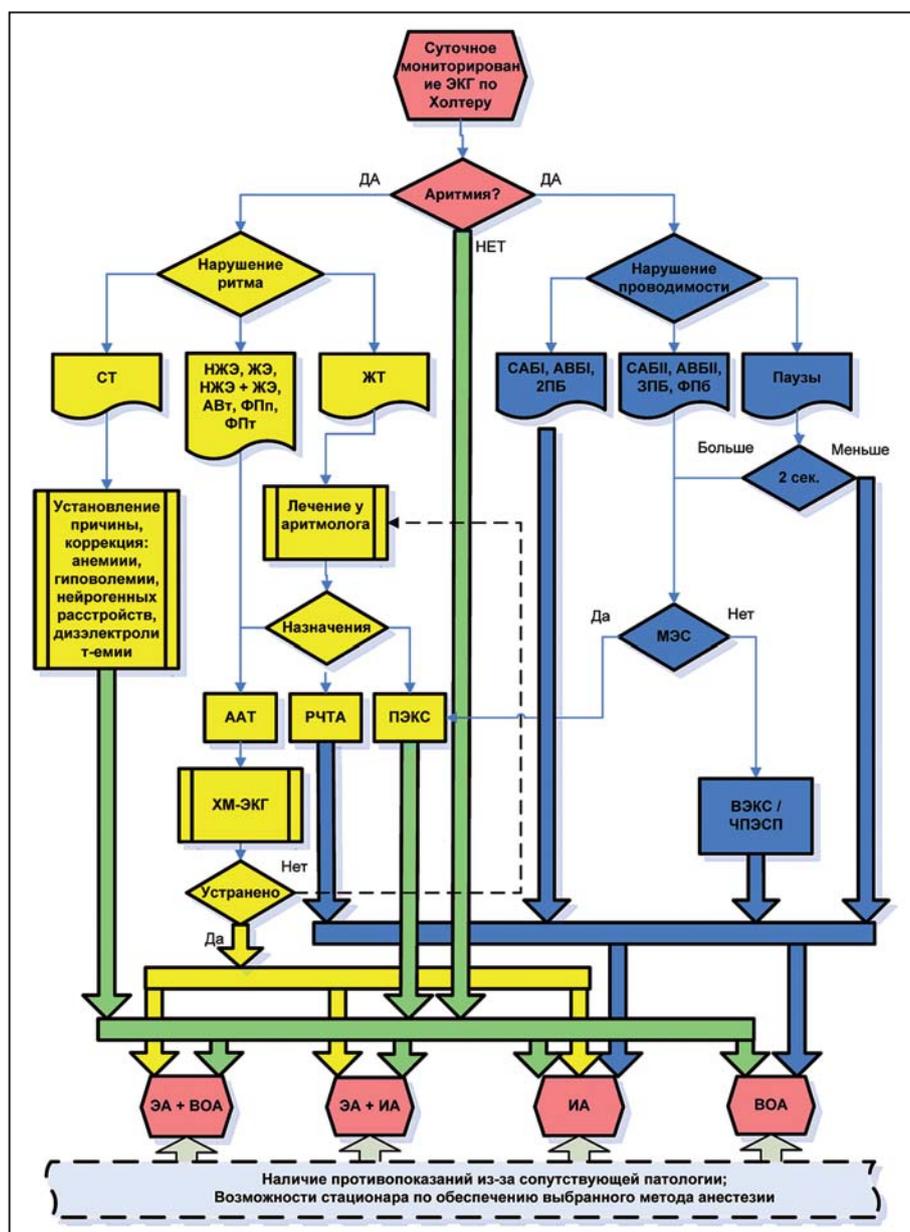


Рис. Алгоритм ведения пациентов на этапах диагностики, анестезии, операции и раннего послеоперационного периода.

Примечания: СТ – синусовая тахикардия; НЖЭ – наджелудочковая экстрасистолия; ЖЭ – желудочковая экстрасистолия; АВт – атриовентрикулярная узловая тахикардия; ФПп – фибрилляция предсердий, пароксизмальная форма; ФПт – фибрилляция предсердий, тахисистолическая форма; ЖТ – желудочковая тахикардия; ААТ – антиаритмическая терапия; РЧА – радиочастотная термоабляция проводящих путей; ПЭКС – постоянный электрокардиостимулятор; САБИ – синоатриальная блокада 1 степени; АВБИ – атриовентрикулярная блокада 1 степени; 2ПБ – 2-хлучковая блокада; САБИ – синоатриальная блокада 2 степени; АВБИ – атриовентрикулярная блокада 2 степени; 3ПБ – 3-хлучковая блокада; ФПб – фибрилляция предсердий брадисистолическая форма; МЭС – периоды Морганьи-Адамса-Стокса; ВЭКС – временная внутрисердечная электрокардиостимуляция; ЧПЭС – чреспищеводная электрокардиостимуляция предсердий; ВОА – внутривенная общая анестезия; ОИА – общая ингаляционная анестезия; ЭА+ВОА – сочетанная эпидуральная и внутривенная общая анестезия; ЭА+ИА – сочетанная эпидуральная и общая ингаляционная анестезия.

направлен на снижение риска и улучшение качества хирургического лечения больных с сопутствующими ССЗ и высоким риском развития нарушений ритма и проводимости сердца. Данный алгоритм, наряду с клинической оценкой, дает возможность оптимизировать комплекс диагностических мероприятий и предоперационной кардиотропной терапии, направленной на снижение вероятности декомпенсации имеющихся СС расстройств в процессе хирургического лечения и позволяет подобрать оптимальный способ анестезиологического пособия, позволяющий избежать развития нарушения ритма и проводимости на этапах анестезии, операции и послеоперационного периода.

Предлагаемый алгоритм позволяет расширить показания к хирургическому лечению и снизить риск развития ССО на его этапах у онкологических больных с сопутствующими ССЗ и высоким риском развития нарушений ритма и проводимости сердца. Многим из пациентов, успешно оперированных в МНИОИ с использованием разработанного алгоритма, было отказано в хирургическом лечении онкологического заболевания в других профильных учреждениях по причине высокого риска развития периоперационных ССО.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Рассмотренные в работе методы анестезии обладают разнонаправленным аритмогенным влиянием на проводящую систему и ритм сердца. Проведенный нами анализ позволил научно обосновать подходы и разработать алгоритм выбора оптимального метода анестезии для пациентов с повышенным риском развития нарушений ритма и проводимости сердца.

Тактика выбора оптимального метода анестезии, наименьшим образом усугубляющего имеющиеся расстройства у больных высокого СС риска, определяется характером выявленных у пациента на этапе подготовки к операции нарушений сердечного ритма и проводимости. При наличии исходной брадикардии и нарушений проведения, устойчивых к действию холинолитика атропина, показана мультимодальная ВОА (диазепам, пропофол, фентанил, кетамин). Сочетанные варианты анестезии (ЭА с ВОА, ЭА с ИА) показаны больным с исходными тахикардиями, плохо купируемыми антиаритмиками, при условии обеспечения стационара специалистами и оборудованием для проведения в случае необходимости ЭКС коррекции. Общая ингаляционная анестезия на основе севофлурана не оказывает существенного влияния на проведение импульса и незначительно повышает эктопическую активность сердца, поэтому может быть рекомендована широкому контингенту больных с аритмиями.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Кушаковский М.С. Аритмии сердца: Руководство для врачей. 2-е изд. СПб: Фолиант. 1998.
2. Оганов Р.Г., Фомина И.Г. Кардиология: Руководство для врачей. М.: Литтерра. 2006.
3. Ревшвили А.Ш. Электрофизиологическая диагностика и хирургическое лечение наджелудочковых тахикардий. Дис. ... д-ра мед. наук. М.: 1990.
4. Boriani G., Biffi M., Capucci A. et al. Conversion of recent-onset atrial fibrillation to sinus rhythm: effects of different drug protocols. PACE. 1998; 2470-2474.
5. Аритмии сердца: механизмы возникновения, диагностика, лечение. 18 лекций. М.: РКНГЖ МЗ РФ, Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова. 2001.
6. Панфилов Б.К. Нарушения в проводящей системе сердца как фактор риска в хирургии холецистита. Хирургия. 1990; 10: 24-28.
7. Кондаков С.Б., Давидовская Л.И. О критериях операционного риска в современной хирургической клинике. М.: 1995; 27-28.
8. Гайденко Г.В., Семиголовский Н.Ю., Минченко И.Б. Стандарт обследования, анестезии и послеоперационного ведения хирургических больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. Анестезиология и реаниматология. 1998; 2: 71-73.
9. Гайденко Г.В., Семиголовский Н.Ю., Лебединский К.М. О стандартах анестезиолого-реанимационного проведения хирургических вмешательств у больных с сопутствующей сердечно-сосудистой патологией. В сб.: Актуальные проблемы практической медицины. Материалы науч.-практ. конф., посвящ. 15-летию госпиталя ГУВД СПб и ЛО. СПб.: 2000; 141-142.
10. ACC/AHA/ACP-ACIM Guidelines for the management of patients with chronic stable angina. A report of the American College of Cardiology. American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. J. Am. Coll. Cardiol. 2003; 41: 159-168.
11. CIBIS-II Investigators and Committees. The Cardiac Insufficiency Bisoprolol Study II (CIBIS-II): a randomized trial. Lancet. 1999; 353: 9-13.
12. McAlister F.A., Teo K.K. Antiarrhythmic therapies for the prevention of sudden cardiac death. Drugs. 1997; 54(2): 235-252.
13. MERIT-HF Study Group. Effect of metoprolol CR/HL in chronic heart failure: metoprolol CR/HL Randomised Intervention Trial in Congestive Heart Failure (MERIT-HF). Lancet. 1999; 353: 2001-2007.
14. Fleisher L.A., Eagle K.A. Clinical practice. Lowering cardiac risk in noncardiac surgery. N. Engl. J. Med. 2001; 345(23): 77-82.
15. Хороненко В.Э. Выбор компонентов и метода анестезии у гериатрических онкологических пациентов высокого сердечно-сосудистого риска. Анестезиология и реаниматология. 2009; 2: 23-29.
16. Давыдов М.И., Акчурина Р.С., Герасимов С.С., Лепилин М.Г., Партигулов С.А. Современные подходы в хирургическом лечении онкологических больных в условиях выраженной ишемической болезни сердца. Грудная и сердечно-сосудистая хирургия. 2003; 5: 21-25.
17. Малышев В.Д., Андрюхин И.М., Омаров Х.Т. и др. Проблемы безопасности анестезии у хирургических больных общего профиля с сопутствующей гипертонической болезнью и ишемической болезнью сердца. Анестезиология и реаниматология. 1997; 4: 4-7.
18. Qu Z., Weiss J.N. Dynamics and cardiac arrhythmias. J. Cardiovasc. Electrophysiol. 2006; 17(9): 1042-1049.
19. Priebe H.J. Perioperative myocardial infarction-aetiology and prevention. Br. J. Anaesth. 2005; 95(1): 3-19.

20. Tote S.P., Grounds R.M. Performing perioperative optimization of the high-risk surgical patient. *Br. J. Anaesth.* 2006; 97(1): 4-11.
21. Rothman M.D., Van Ness P.H., O'Leary J.R. et al. Refusal of medical and surgical interventions by older persons with advanced chronic disease. *J. Gen. Intern. Med.* 2007; 22(7): 982-987.
22. Оганов Р.Г., Фомина И.Г. Кардиология: Руководство для врачей. М.: Литтерра; 2006.
23. Аронов Д.М., Лупанов В.П. Функциональные пробы в кардиологии. М.: МЕДпресс-информ. 2003; 160.
24. Рябыкина Г.В., Соболев А.В. Мониторирование ЭКГ с анализом variability ритма сердца. М.: Мед-практика-М, 2005; 222.
25. Хороненко В.Э., Осипова Н.А. Специальные аспекты анестезиологического обеспечения гериатрических больных с брадиаритмиями в онкохирургии. *Вестник интенсивной терапии.* 2006; 6: 77-80.
26. Хороненко В.Э., Осипова Н.А., Бутенко А.В., Первова Е.В., Дроздов И.В. Временная электрокардиостимуляция в коррекции медикаментозной брадикардии. *Общая реаниматология.* 2007; 5-6: 118-123.
27. Кушаковский М.С. Фибрилляция предсердий. – СПб: Фолиант. 1999.
28. Guidelines on Perioperative Cardiovascular Evaluation for Noncardiac Surgery. 2008.
29. Кардиология: Национальное руководство. Под ред. Ю.Н. Беленкова, Р.Г. Оганова, 2007.
30. Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. Руководство по онкологии. М.: ООО «Медицинское информационное агентство». 2008.
31. Biccard B.M. Relationship between the inability to climb two flights of stairs and outcome after major non-cardiac surgery: implications for the preoperative assessment of functional capacity. *Anaesthesia.* 2005; 60(6): 588-93.
32. Малышев В.Д., Веденина И.В., Свиридов С.В. Проводящая система сердца в условиях общей анестезии. *Итоги 15-летнего исследования. Анестезиология и реаниматология.* 1996; 6: 8-12.
33. Меерсон Ф.З. Патогенез и предупреждение стрессорных и ишемических повреждений сердца. М.: Медицина. 1984.
34. Козлов И.А., Кричевский Л.А. Севофлуран в кардиоанестезиологии: гемодинамические эффекты и преимущества. *Consilium medicum, экстравыпуск.* 2006.
35. Рафмелл Д.П., Нил Д.Н., Вискоуми К.М. Регионарная анестезия. М.: МЕДпресс-информ. 2007; 272.
36. Komatsu T., Singh P.K., Kimura T., Nishiwaki K., Bando K., Shimada Y. Differential effects of ketamine and midazolam on heart rate variability. *Can. J. Anaesth.* 1995; 42(11): 1003-1009.
37. Ireland N., Meagher J., Sleight J.W., Henderson J.D. Heart rate variability in patients recovering from general anaesthesia. *Br. J. Anaesth.* 1996; 76(5): 657-662.
38. Keyl C., Lemberger P., Frey A.W., Dambacher M. Perioperative changes in cardiac autonomic control in patients receiving either general or local anesthesia for ophthalmic surgery. *Hobbahn. J. Anesth. Analg.* 1996; 82(1): 113-118.

**СИМУЛЬТАННЫЕ ОПЕРАЦИИ
НА ОТКРЫТОМ СЕРДЦЕ
У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО**

Порханов В.А., Барбухатти К.О., Кононенко В.Б., Белаш С.Ю., Коваленко А.Л., Болдырев С.Ю., Скопец А.А., Ситник С.Д., Поляков И.С.

ГУЗ Краевая больница клиническая больница №1,
Центр грудной хирургии, Краснодар, Россия

Контакты: Болдырев С.Ю. E-mail: bolsy@rambler.ru

Введение: Хирургический метод лечения рака легкого является наиболее эффективным, но с определенным риском развития серьезных осложнений, который многократно увеличивается при наличии патологии сердца. Установлено, что операционный риск легочной операции может быть уменьшен, если профилактически провести коррекцию патологии клапанов сердца, реваскуляризацию миокарда открытым или чрезкожным доступом.

Материалы и методы: С декабря 2002 по декабрь 2011 гг. в ГУЗ «Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского» была выполнена 181 комбинированная операция у пациентов с сочетанной патологией легкого, грудной стенки, пищевода и сердца. Пролечено 145 (80%) мужчин и 36 женщин. Средний возраст – $62 \pm 3,2$ года (от 29 до 76). Злокачественная патология наблюдалась у 148 больных (81,7%), доброкачественная у 33 (18,3%). Доступ к легкому и сердцу осуществлялся в один этап (симультанно) у 148 пациентов (91%) или в два этапа – 33 пациентов.

Результаты: У 181 пациента выполнено 46 сегментарных резекций легкого, 118 лоб- и билобэктомии, 9 пневмонэктомий и удалено 8 образований средостения различной локализации. При этом выполнено по 2 циркулярных резекции ВДБ справа и слева, и 1 двойная циркулярная резекция ВДБ и ЛА справа, а также 2 пневмонэктомии с циркулярной резекцией бифуркации трахеи (1 слева и 1 справа). У больных с доброкачественной патологией выполнено 2 энуклеации хондромы из нижней доли слева и средней доли справа, 2 прецизионных удаления туберкулом. В остальных случаях выполнены атипичные аппаратные сегментарные резекции. Из стернотомного доступа симультанно удалены невриномы грудной стенки справа из реберно-позвоночного угла, а также энуклеирована лейомиома пищевода слева размерами 6x8 см с последующей пластикой пищевода. Длительность операции составила 3 ч 10 мин \pm 15 мин (от 2 ч 50 мин до 4 ч 45 мин). Интраоперационные осложнения наблюдались в 2 (11%) случаях в группе, где легочный этап проводился после остановки искусственного кровообращения, и были связаны с нарушением ритма сердца, при попытке обработки корня левого легкого – это требовало остановки операции и выполнения прямого массажа сердца в одном случае и дефибриляции в другом. В послеоперационном периоде было 3 (2%) случая хирургического кровотечения, у 1 (1,1%) больного развился инфаркт миокарда, у 2 (2,2%) в первые семь суток после операции развился ишемический инсульт, у одного из них в дальнейшем присоединилась двусторонняя пневмония, почечная недостаточность. Длительный сброс воздуха

**SIMULTANEOUS OPEN HEART
SURGERY IN PATIENTS
WITH LUNG CANCER**

Porkhanov V.A., Barbukhatti K.O., Kononenko V.B., Belash S.Yu., Kovalenko A.L., Boldyrev S.Yu., Skopets A.A., Sitnik S.D., Polyakov I.S.

Regional clinical hospital #1,
The centre of thoracic surgery, Krasnodar, Russia

Contact: Boldyrev S.Yu. E-mail: bolsy@rambler.ru

Introduction: The surgical treatment for lung cancer remains the most efficient but with certain risk of serious complications, which multiply increase for cardiac pathology. The operative risk of lung surgery was shown to be decreased if correction of valvular pathology, open or percutaneous myocardial revascularization were performed.

Material and methods: From December 2002 to December 2011 in Ochapovskovo Regional clinical hospital #1 181 combined disease of lung, chest wall, esophagus and heart. 145 (80%) men and 36 women received a treatment. The mean age accounted for 62 ± 3.2 y.o. (from 29 to 76). Malignant tumors were in 148 patients (81.7%), benign – in 33 (18.3%). The approach to lung and heart was performed as single-step (simultaneously) in 148 pts (91%) or two-step – 33 pts.

Results: 181 patients underwent 46 segmental pulmonary resections, 118 lob- and bilobectomies, 9 pneumonectomies and 8 mediastinal neoplasms of different localization were removed. Accordingly 2 circumferential resections of right and left superior lobar bronchi and 1 double circumferential resection of right superior lobar bronchus and pulmonary artery and 2 pneumonectomies with circumferential resection of tracheal bifurcation (1 left and 1 right). In patients with benign tumors 2 enucleations of chondroma in inferior lobe on the left and middle lobe on the right, 2 precision removals of tuberculoma was made. For the rest machine atypical segmental resections were performed. For sternotomy neurofibromas of right chest wall were removed from costovertebral angle and left-sided esophageal leiomyoma 6x8 cm in size enucleated with following plasty of esophagus. The duration of surgery accounted for 3 h 10 min \pm 15 min (from 2 h 50 min to 4 h 45 min). Intraoperative complications were in 2 (11%) cases in the group where lung surgery was performed after discontinuation of cardiopulmonary bypass, these complications were associated with heart rhythm disturbance during attempt for manipulations on the root of the left lung, which required discontinuation of surgery and open-chest resuscitation in one cases and defibrillation in another case. In postoperative period 3 (2%) cases of surgical bleeding occurred, 1 (1.1%) patient had myocardial infarction, 2 (2.2%) patients had ischemic stroke for first 7 days after surgery, later one of them had bilateral pneumonia, renal failure. In 4 (3.2%) patients there were postoperative pneumonia, in 2 of them – pneumonia of the only lung, in 2 – bilateral pneumonia. Refractory atrial fibrillation were in 2 (2.2%) patients. One patient had non-complete incomplete fistula of right inferior lobar bronchus, complicated by pleural empyema. There was no intraoperative mortality. Postoperative mortality accounted for 5 (5.4%). The causes were as follows: pneumonia of the only lung in 2 patients, bilateral pneumonia

по дренажам (более 10 дней) был у 3 (3,2%) пациентов. У 4(3,2%) наблюдалась послеоперационная пневмония, при этом у 2 – единственного легкого, у 2 – двусторонняя. Стойкое нарушение ритма по типу мерцательной аритмии наблюдалось у 2 (2,2%) больных. У одного больного развился неполный свищ культи нижнедолевого бронха справа, осложненного эмпиемой плевры. Интраоперационной летальности не было. Послеоперационная летальность составила 5 (5,4%). Причинами ее являлись: пневмония единственного легкого у 2 больных, у 1 – с развитием двусторонней пневмонии, инсульта у одного с полиорганной недостаточностью, которая присоединилась в дальнейшем и одного инфаркта. Надо заметить, что в группе из 18 пациентов, где легочный этап выполнялся без искусственного кровообращения летальность составила 11%, а в группе, где легочный этап проводился с ИК этот показатель составил 4%. Эти различия были достоверными. Из 148 пациентов прооперированных по поводу рака легкого постоянно наблюдались 98 (66%) больных. Сроки наблюдения составили от 7 лет до 3 месяцев, последний прооперированный пациент осмотрен в декабре 2011 года. Общая 5 летняя выживаемость, рассчитанная методом Kaplan-Mayer [13], среди больных раком легкого составила 35%, медиана выживаемости – 41 месяц. Для оценки эффективности проведенной реваскуляризации, был исследован уровень рецидива симптомов стенокардии через 1 год, 3 года и 5 лет, этот уровень составил 2,6%, 4,2%, 7,5% соответственно.

Выводы: Наш опыт показал, что выживаемость после комбинированных операций на сердце и легком достоверно не отличается от общеизвестных цифр и так же соотносится со стадией заболевания, как у других онкологических больных. Таким образом, выполнение одномоментных операций на сердце и легком при раке из стернотомного доступа в условиях искусственного кровообращения является эффективным методом хирургического лечения рака легкого и профилактики коронарной смерти у пациентов с тяжелой кардиальной патологией.

Ключевые слова: рак легкого, симультанная операция, искусственное кровообращение, сочетанная патология.

ВВЕДЕНИЕ

Заболеваемость раком легкого (РЛ) и ишемической болезнью сердца (ИБС) имеют тенденцию к увеличению по нескольким синергичным причинам, которые иногда трудно отделить друг от друга: курение, увеличение продолжительности жизни, неправильный образ жизни [1-3]. Эти заболевания сочетаются у одного больного в 7% [4-7]. Пик заболеваемости в отдельности приходится на 50-60 лет. Часто торакальный хирург обнаруживает патологию сердца, которая не позволяет выполнить операцию у онкологических больных. По нашим данным, эта проблема встречается у 10% легочных больных. При отборе больных на кардиохирургическое вмешательство только у 1% пациентов обнаруживают патологию легкого, при которой пациент нуждается в хирургическом лечении.

in 1 case, stroke in 1 patients followed by multiorgan dysfunction and one myocardial infarction. It should be noticed that in the group of 18 patients without cardiopulmonary bypass during lung surgery the mortality rate was 11%, and for cardiopulmonary bypass – 4%. The difference was significant. The continuous follow-up was in 98 (66%) of 148 patients with lung cancer. The follow-up period was from 7 years to 3 months, the last operated patient was examined in December, 2011. For lung cancer the 5-year overall survival rate calculated by Kaplan-Mayer analysis [13] was 35%, median survival rate – 41 months. To assess the efficiency of revascularization 1-, 3-, 5-year angina recurrence rates were 2.6%, 4.2%, 7.5%, respectively.

Conclusion: the results show that survival rate after combined heart and lung surgery does not significantly differ from well-known rates and also is associated with stage of disease as for other cancer patients. Thus, one-step surgery on lung and heart for cancer through sternotomy under cardiopulmonary bypass is efficient surgical treatment for lung cancer and prevention of coronary death in patients with severe cardiac pathology.

Key words: lung cancer, simultaneous surgery, cardiopulmonary bypass, co-morbidity.

Хирургический метод лечения больных раком легкого является наиболее эффективным, но с определенным риском развития серьезных осложнений, который многократно увеличивается при патологии сердца. Именно сопутствующая кардиальная патология достоверно увеличивает риск развития интраоперационных или послеоперационных осложнений. Установлено, что операционный риск может быть уменьшен, если до операции провести коррекцию патологии клапанов сердца, реваскуляризацию миокарда открытым или чрезкожным доступом [8-10].

Однако вопрос «лучшей» тактики лечения этого контингента больных требует обсуждения. Остается нерешенным, из какого доступа и через какой временной промежуток должны быть выполнены оперативные вмешательства: их

этапность, объем оперативного вмешательства; возможно ли выполнение систематической медиастиальной лимфодиссекции после операции аорто-коронарного шунтирования; влияет ли искусственное кровообращение на развитие онкологического процесса.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

С декабря 2002 по декабрь 2011 гг. в ГУЗ Краевая клиническая больница №1 им. проф. С.В. Очаповского была выполнена 181 комбинированная операция у пациентов с сочетанной патологией легкого, грудной стенки, пищевода и сердца. Пролечено 145 (80%) мужчин и 36 женщин, средний возраст – $62 \pm 3,2$ года (от 29 до 76 лет). Злокачественная патология наблюдалась у 148 больных (81,7%), доброкачественная – у 33 (18,3%). Доступ к легкому и сердцу осуществляли в один этап (симультанно) у 148 (91%) или в два этапа – у 33 пациентов.

У 145 больных при симультанных операциях использовали стернотомный доступ и только у 3 – торакалотомный (операция off-pump реваскуляризации миокарда). При этапных операциях у 22 больных сначала выполняли чрезкожную реваскуляризацию, а затем торакалотомию, у 11 больных – этапную стернотомию и торакалотомию. Торакальная служба направила на хирургическое лечение 69% всех пациентов, кардиохирургическая – остальных. Показаниями к оперативному вмешательству послужили: первичный рак легкого – 127 (70%) пациентов, метастазы – 21 (11,6%), туберкулез – 9 (5%), хондрома – 6 (3,2%), невринома заднего средостения – 2 (1%), загрудинный зоб – 2 (1%), тимома переднего средостения – 3 (1,7%), лейомиома пищевода – 1 (0,5%), легочное кровотечение на фоне бронхоэктазов – 11 (6%).

Правосторонняя локализация легочного процесса была у 103 (57%) пациентов, средостенная – у 8 (5%), левосторонняя – у остальных.

Все оперированные пациенты имели симптомы стенокардии, которые выражались в различной интенсивности ангинозных болях у 160 (88%), или же имелись изменения, зафиксированные при нагрузочном тестировании, но пациент болей не ощущал – у 6 (3,3%) пациентов. Кроме этого, у 4 (2,2%) пациентов выявлен критический стеноз аортального клапана, у 4 (2,2%) – митральная патология, у 11 (6%) – аневризма аорты, у 2 (1,1%) – сочетанная клапанная и коронарная патология.

Критерием отбора на операцию у больных с сочетанной патологией были классические показания к реваскуляризации миокарда или клапанной операции и наличие хирургической легочной патологии.

Главной целью, которую мы преследовали – полное восстановление адекватного коронарного кровотока, функции сердца и удаление опухоли легкого в соответствии с онкологическими принципами. Первым этапом всегда выполняли операцию на сердце.

Всем пациентам, которым во время коронароангиографии было возможно проведение ангиопластики с установкой стента в коронарный сосуд, сразу же подвергались этой манипуляции. Таких больных было 22: у 14 было установлено по одному стенту, у 8 – по два. Мы использовали металлические стенты, и операцию на легком проводили через 1 месяц после стентирования, когда наступала эпителизация внутренней поверхности стента и снижался риск его тромбоза при изменении показателей свертываемости крови.

При невозможности проведения чрезкожной коронарной ангиопластики планировали «открытые» операции. Первым этапом проводили аорто-коронарное шунтирование (АКШ) необходимого объема, затем из этого же стернотомного доступа выполняли легочный этап. Только у двух пациентов с легочной патологией слева АКШ выполнено на работающем сердце из левого торакалотомного доступа. Эти два больных нуждались в шунтировании только одной коронарной артерии. В качестве шунта была использована левая внутренняя грудная артерия.

У всех остальных кардиохирургический этап выполняли из стернотомного доступа, для шунтирования использовали левую внутреннюю грудную артерию, большую подкожную вену нижних конечностей пациента. АКШ проводили по общепринятым методикам. Восемью пациентам, помимо АКШ, потребовалось аортальное или митральное протезирование, еще двум больным выполнено одновременное аортальное и митральное протезирование.

Вторым этапом выполняли операцию на легком, которая имела некоторые особенности. У первых 18 пациентов искусственное кровообращение прекращали сразу после окончания кардиохирургического этапа, проводили деканюляцию, инактивацию гепарина. Легочный этап осуществляли при работающем сердце. Однако возникающие при этом технические сложности, связанные с тракциями работающего сердца, не позволяли в полном объеме выполнить лимфодиссекцию или осуществить резекцию легкого (особенно слева), что заставило нас отказаться от этой методики как действительно «неудобной», ограничивающей возможности торакального хирурга. Последующие 130 пациентов оперированы на легком, когда искусственное кровообращение не останавливалось до окончания легочной резекции. Эта особенность операции являлась основным отличием от ранее предложенных методик [6, 8, 10, 11].

После завершения кардиохирургического этапа на продолжающемся искусственном кровообращении искусственную вентиляцию легких не осуществляли – правое и левое легкое находились в спавшемся состоянии. Операцию проводили при нормотермии, и, как правило, сердце после выполнения кардиохирургического этапа уже восстанавли-

ливалось свою нормальную работу, но оставалось не «нагруженным», «пустым», и его можно было смещать из стороны в сторону. Это позволяло без технических трудностей выполнить систематическую билатеральную лимфодиссекцию с удалением лимфатических узлов на стороне операции. Диссекцию проводили «от периферии к центру», все лимфатические узлы согласно принятой классификации [11] с клетчаткой смещали к удаляемой части легкого. Особое внимание уделяли сохранению диафрагмальных и возвратных нервов на всех уровнях лимфодиссекции, а также шунтам, лежащим в зоне лимфодиссекции. Затем выполняли анатомическую резекцию легкого по существующим стандартам. Послеоперационную химиотерапию проводили в зависимости от распространенности процесса. Послеоперационную лучевую терапию проводили только у одного пациента при тимоме.

РЕЗУЛЬТАТЫ

У 181 пациента выполнены 46 сегментарных резекций легкого, 118 лоб- и билобэктомий, 9 пневмонэктомий и удалены 8 новообразований средостения. При этом выполнены по 2 циркулярные резекции ВДБ справа и слева и 1 двойная циркулярная резекция ВДБ и ЛА справа, а также 2 пневмонэктомии с циркулярной резекцией бифуркации трахеи (1 слева и 1 справа). У больных с доброкачественной патологией выполнены 2 энуклеации хондромы из нижней доли слева и средней доли справа, 2 прецизионных удаления туберкулом. У остальных больных выполнены атипичные аппаратные резекции. Из стернотомного доступа симультанно удалены невриномы грудной стенки справа из реберно-позвоночного угла, а также энуклеирована лейомиома пищевода слева размерами 6Х8 см с последующей пластикой пищевода.

У 32 больных центральным раком легкого в 100% диагноз был установлен до операции. У остальных, где определялась периферическая опухоль, только у 8 (5%) диагноз был морфологически верифицирован до операции, при этом у 5 (62%) – только цитологически. У остальных наличие периферического рака легкого до операции устанавливали клинически и подтверждали только во время операции. У большинства (75%) пациентов определялась опухоль различных размеров и локализации с непораженными лимфатическими узлами (N0), или

же метастазы находили только во внутрилегочных лимфатических узлах (N1) (Табл.).

В половине наблюдений 74 (50%) выявлена относительно ранняя стадия рака легкого, у остальных – местно-распространенный рак. После выполнения операции различия в клиническом и окончательном, подтвержденном морфологическими данными диагнозе составили 7%. В основном это было связано с неправильной интерпретацией состояния лимфатических узлов.

В соответствии с распространением опухоли и ее локализацией определяли объем резекции. Всегда пытались избежать пневмонэктомию, которая несет за собой большую вероятность летального исхода в сравнении с лобэктомией (Рис. 1) [12, 13]. Однако в 9 случаях этого избежать не удалось (Рис. 2, 3, 4, 5, 6).

Длительность операции составила от 2 ч 50 мин до 4 ч 45 мин, кардиохирургический этап занимал 51±17 мин, время искусственного кровообращения – 2 ч 35 мин±20 мин, объем интраоперационной кро-

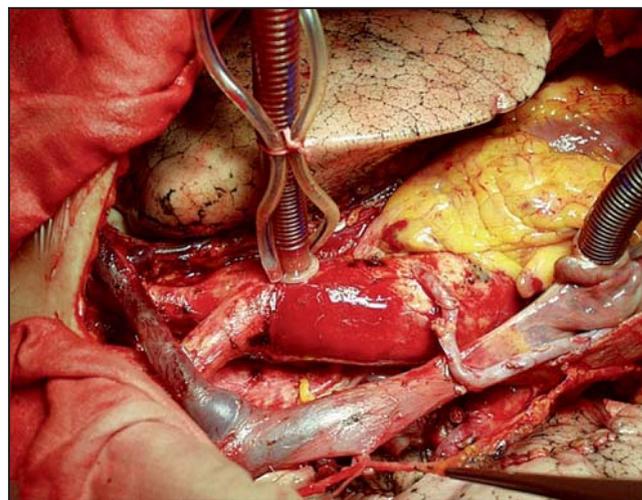


Рис. 1. Общий вид раны после выполнения верхней лобэктомии справа по поводу периферического рака (T2N1M0) и систематической лимфодиссекции.

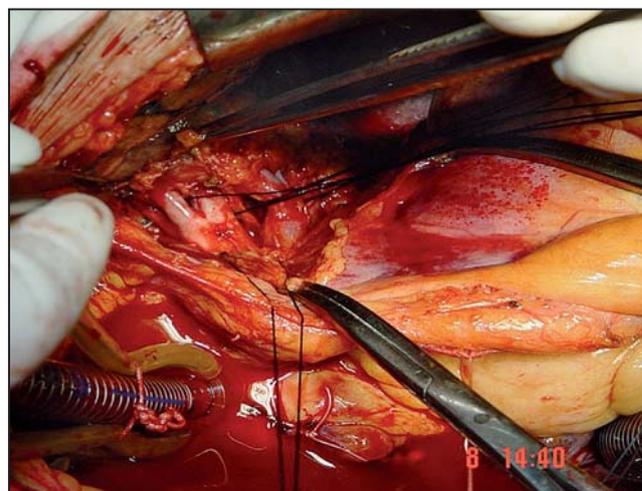


Рис. 2. Этап обработки сосудов корня легкого из стернотомного доступа при центральном раке в/доли левого легкого (T2N0M0).

Характеристика больных со злокачественной патологией согласно TNM						Таблица
Символ «Т»	Число больных	N0	N1	N2	N3	
T1	35	24	8	3	-	
T2	55	29	13	11	2	
T3	29	14	7	6	2	
T4	8	6	-	2	-	
Метастаз	21	-	-	-	-	
Всего	148	73	28	22	4	

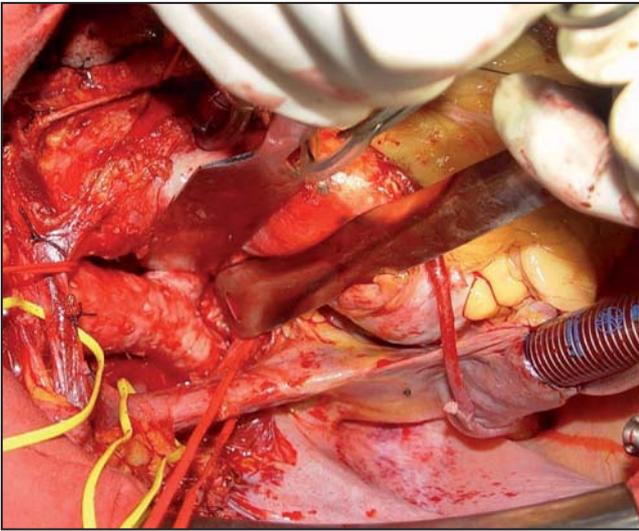


Рис. 3. Вид стернотомной раны после систематической медиастинальной билатеральной лимфодиссекции.

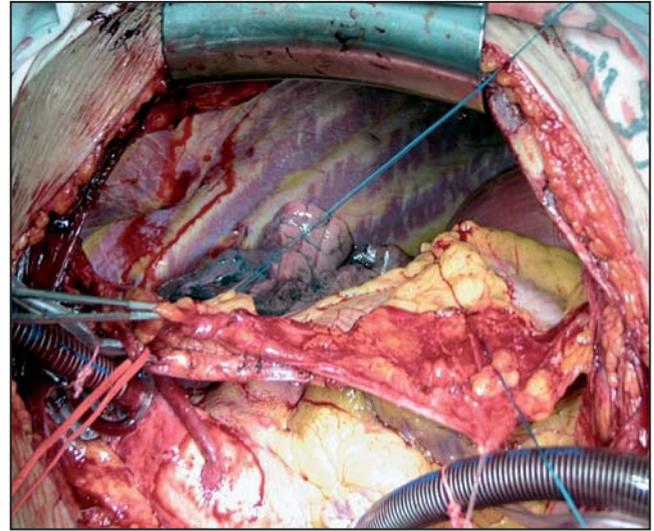


Рис. 6. Вид стернотомной раны после нижней лобэктомии слева

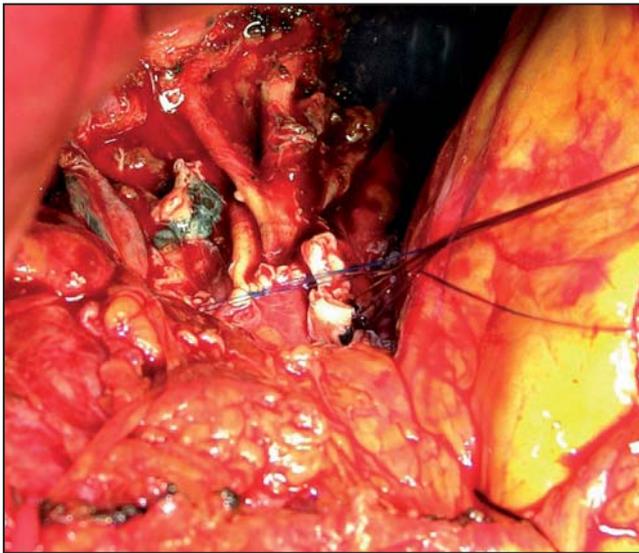


Рис. 4. Этап обработки сосудов к нижней доле левого легкого из стернотомного доступа.

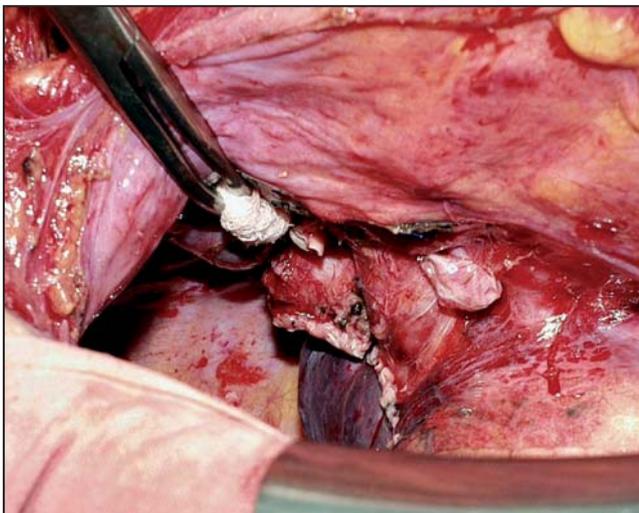


Рис. 5. Пересечение бронха нижней доли левого легкого из стернотомного доступа на искусственном кровообращении (сердце смещено медиально).

вопотери – 580 ± 170 мл. Интубацию трахеи проводили однопросветной трубкой, так как обычно необходимости в разделении легких не было. Во время проведения искусственного кровообращения легкие не вентилировались, облегчая выполнение легочного этапа. Только у 45 (30%) больных при симультанных операциях потребовалось расправление легкого на заключительном этапе гемостаза и его герметизации.

Интраоперационные осложнения наблюдались лишь у 2 (11%) пациентов в группе, где легочный этап проводили после остановки искусственного кровообращения. Они были связаны с нарушением ритма сердца при попытке обработки корня левого легкого. Это потребовало остановки операции и выполнения прямого массажа сердца у одного и дефибрилляции – у другого. У остальных больных интраоперационных осложнений не наблюдалось.

В послеоперационном периоде у 3 (2%) больных констатировано кровотечение. Источником явилась надкостница грудины у двоих и сегментарная культя легочной артерии, с которой соскочила лигатура, – у одного. Все были повторно оперированы, кровотечение остановлено. Объем кровопотери составил от 400 до 900 мл. У одного (1,1%) больного развился инфаркт миокарда, что потребовало проведения шунтографии и реканализации шунта в связи с его острым тромбозом. У двух (2,2%) пациентов в первые семь суток после операции развился ишемический инсульт, у одного из них к нему в дальнейшем присоединились двусторонняя пневмония и почечная недостаточность. Длительный сброс воздуха по дренажам (более 10 дней) наблюдался у 3 (3,2%) пациентов, что потребовало установки дополнительного дренажа в плевральную полость у одного из них. У 4 (3,2%) больных наблюдалась послеоперационная пневмония: единственного легкого (2) и двусторонняя (у 2). Стойкое нарушение ритма по типу

мерцательной аритмии наблюдалось у 2 (2,2%) больных и было купировано медикаментозно. У одного больного развился неполный свищ культи нижнедолевого бронха справа, осложненный эмпиемой плевры, что потребовало дополнительного дренирования и интенсивной антибактериальной терапии. Свищ был излечен к 29 суткам результате проведенной консервативной терапии.

Таким образом, послеоперационные осложнения наблюдались у 13 (14%) пациентов, оперированных из стернотомного доступа. Применительно к пациентам, пролеченных по поводу рака легкого, частота осложнений составила 13,5%.

Интраоперационной летальности не было. Послеоперационная летальность составила 5,4%. Причинами ее являлись: пневмония единственного легкого – у 2 больных, у одного из них с развитием двусторонней пневмонии, инсульт с полиорганной недостаточностью, которая присоединилась в дальнейшем, – у одного, инфаркт – у одного. Надо отметить, что у 18 пациентов, у которых легочный этап выполняли без искусственного кровообращения, летальность составила 11%, а в группе, где легочный этап проводили с ИК, этот показатель был 4% (различия достоверны).

Сравнивая уровень осложнений и летальности в группе этапных и одномоментных операций мы не нашли достоверных различий: осложнения составили 20%, летальность – 5% (этапные операции) против 14 и 5,4% (одномоментные).

Средний срок пребывания пациента в стационаре составил 10 ± 3 дня, что несколько выше такового у оперированного кардиохирургического больного и сопоставимо со средним временем пребывания торакального пациента (8 и 11 дней соответственно).

Из 148 пациентов, оперированных по поводу рака легкого, постоянно наблюдались 98 (66%). Сроки наблюдения – от 3 мес. до 7 лет.

Статистический анализ

Абсолютные величины представлены как среднее \pm стандартное отклонение. Достоверность различий между сравниваемыми группами (p) определяли при помощи коэффициента Стьюдента (t). Различия между сравниваемыми группами считали достоверными при $p \leq 0,05$. Относительные величины представлены в процентах. Для вычисления ожидаемой вероятности выживания использовали метод Kaplan-Meier. Обработку данных проводили с помощью программы Prism 5 for MacOS and Windows (GraphPad Prism Software Inc., 1992-2011).

Общая 5-тилетняя выживаемость среди больных раком легкого, рассчитанная методом Kaplan-Meier [13], составила 35%, медиана выживаемости – 41 мес. (график 1). Поражение внутрилегочных лимфоузлов не явилось достоверным фактором, определяющим отдаленную выживаемость, $p=0,605$. В противоположность этому поражение медиастинальных лимфоузлов (N2,3) достоверно являлось факто-

ром, который определял худший прогноз (Рис. 7). Фактором, который достоверно определял отдаленную выживаемость, явилось наличие поражения медиастинальных лимфоузлов, а также фактор распространения или размера самой опухоли (Рис. 8, 9, 10).

Для оценки эффективности проведенной реваскуляризации был исследован уровень рецидива симптомов стенокардии через 1 год, 3 года и 5 лет, который развился у 2,6, 4,2 и 7,5% больных соответственно. В случае рецидива вследствие стеноза шунта или места анастомоза у трети пациентов удалось улучшить качество жизни путем чрезкожной ангиопластики или повторной операции АКШ (1 пациент), чрезкожной ангиопласти-

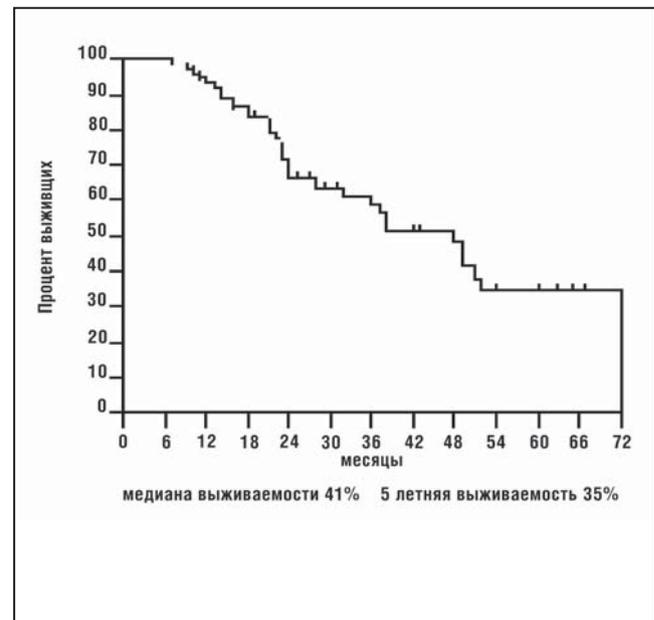


Рис. 7. Общая выживаемость оперированных больных.

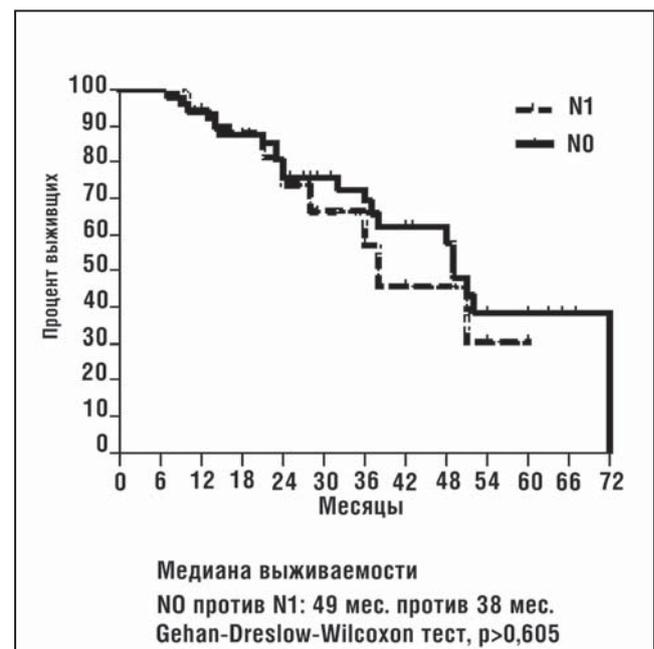


Рис. 8. Выживаемость оперированных больных в зависимости от статуса "N"

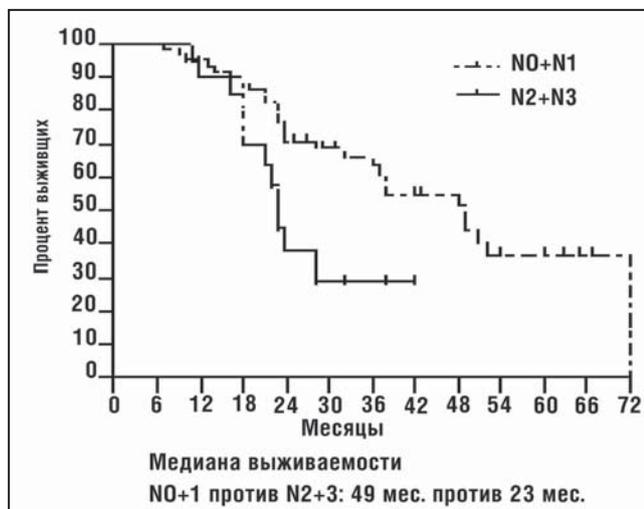


Рис. 9. Общая выживаемость оперированных больных раком легкого (NO+N1 против N2+N3).

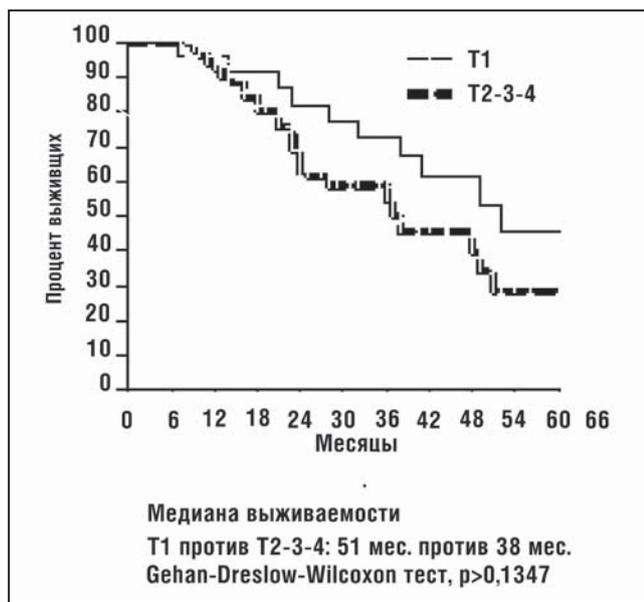


Рис. 10. Общая выживаемость оперированных больных раком легкого (T1 против T2-3-4).

ки стенозированного участка шунта (2) или вновь возникшего стеноза коронарной артерии (5).

ОБСУЖДЕНИЕ

Одновременные операции на сердце и легком не являются редкими в хирургической практике [15-17]. Основная цель этих вмешательств заключается, с одной стороны, в профилактике осложнений со стороны сердца при выполнении легочной резекции, с другой, – в снижении вероятности развития инфаркта в отдаленном послеоперационном периоде [18]. Установлено, что наличие рака легкого в операбельной стадии не несет риска развития внезапной смерти от этой причины. Тем не менее, патология коронарных сосудов с симптомами стенокардии повышает вероятность развития внезапной смерти в любой момент жизни, и этот риск может значительно усилиться при любых стрессовых

ситуациях, в т. ч. при операции на легком. Таким образом, профилактика внезапной коронарной смерти при планировании операции на легком является определяющим в выборе тактике лечения таких больных. Логически первой операцией должна быть проведена реваскуляризация миокарда или коррекция порока сердца с последующей легочной операцией [19].

Разобщенность кардиохирургов и легочных хирургов, отсутствие в некоторых легочных клиниках возможности проведения искусственного кровообращения определяют выбор тактики этапных оперативных вмешательств, когда кардиохирургический и легочный этапы разнесены по времени выполнения на несколько дней или недель [8-10, 16].

На наш взгляд, недостатком этапных операций является то, что после первой операции, выполненной из стернотомного доступа, необходимо выполнение доступа к легкому из торакотомии. Больного необходимо по меньшей мере дважды госпитализировать, дважды проводить наркоз, для его лечения потребуется в два раза больше медикаментов. Каждая операция имеет свой риск развития послеоперационных осложнений, хотя наш опыт и опыт других авторов показал, что уровень осложнений в группах этапных и симультанных операций достоверно не различается [17, 18]. Однако надо учитывать, что торакотомия – менее физиологический доступ, чем стернотомный, и тем более – стерно-торакотомный. Так, послеоперационное снижение дыхательной функции в большей степени определяется выполненной торакотомией.

Через месяц или более после кардиохирургического вмешательства при торакотомии обнаруживается достаточно мощная облитерация в области средостения, что затрудняет выполнение лимфодиссекции и увеличивает риск ранения шунтов, которые находятся в этой области.

Следует учитывать и психологический фактор: каждый десятый пациент не соглашается на вторую операцию после перенесенной кардиохирургической, т. к. он не испытывает страданий от рака легкого, часто протекающего бессимптомно, и просит предложить какой-нибудь другой метод лечения рака легкого, исключая операцию.

Сказать однозначно, что симультанные операции на сердце и легком так же «безопасны», как и этапные, нельзя, так как даже симультанные операции выполняются по разным методикам [16].

Первым вариантом, с которого начинали и мы, был способ, при котором искусственное кровообращение останавливали после собственно окончания кардиохирургического этапа. Однако в этой ситуации торакальный хирург сталкивается с необычными сложностями: на дне раны лежит сердце, к которому пришили 2-4 шунта, что чрезвычайно затрудняет доступ в плевральную полость и к корню легкого, поскольку точно в этой зоне находится

левая внутренняя грудная артерия. Даже в норме левосторонняя резекция легкого затруднена тем, что сердце нависает над корнем легкого и его необходимо смещать вправо. Это может вызывать нарушения ритма и гемодинамики, иногда фатальные. После выполнения АКШ ситуация только «ухудшается»: вводимые по принятому протоколу анестезии кардиотоники тонизируют сердечную мышцу, которая становится малосмещаемой в еще большей степени, затрудняя работу в левой плевральной полости. Попытка «применения силы» приводит к нарушению ритма сердца или повреждению пришитых шунтов. В меньшей степени это касается манипуляций в правой плевральной полости (Рис. 1, 2, 3, 4, 5, 6). Другим недостатком этой методики является то, что затруднена медиастинальная, а тем более двусторонняя систематическая лимфодиссекция из-за шунтов, расположенных в области удаляемых лимфатических узлов.

Вероятно, эти причины и ограничивают широкое выполнение симультанных операций при патологии сердца и раке легкого.

На наш взгляд, чтобы снять эти ограничения, необходимо не останавливать искусственное кровообращение после кардиохирургического этапа, а продолжать его до окончания легочного. Это основная методика, которую мы стали использовать в своей работе. Ее преимущества: 1) «свобода маневра» в ограниченном пространстве, т. к. нет необходимости вентилировать легкое (оно находится в спавшемся состоянии с обеих сторон); 2) сердце «пустое» или «полупустое», подвижное, его смещение не вызывает ни гемодинамических расстройств, ни натяжения шунтов; 3) спавшееся легкое (при ИК нет необходимости вентилировать больного) можно сдвинуть в любом направлении, что дает возможность достичь задней поверхности корня легкого. В этих условиях выполнение двусторонней систематической медиастинальной лимфатической диссекции перестает быть трудной задачей. Сравнивая количество лимфатических узлов, удаленных во время систематической медиастинальной лимфодиссекции, установлено, что их количество было достоверно больше в группе с продолженным ИК (12 против 23; $p < 0,05$). При этом нет угрозы развития фатальной аритмии, нарушения гемодинамики, повреждения шунтов. Это касается и летальности, которая достоверно меньше в группе без остановки ИК (4% против 11%).

У нас не было осложнений, связанных с развитием интраоперационного или послеоперационного кровотечений.

Какие факторы влияют на развитие послеоперационных осложнений? Достоверно установлено, что на госпитальном этапе на исход операции влияет объем легочной резекции. Из 7 пациентов, которым выполнены обычные пневмонэктомии у 2 (28%) отмечен летальный исход, связанный с раз-

витием пневмонии единственного легкого. Среди умерших не было пациентов, которым выполнена резекция бифуркации трахеи. Хотя бронхопластические операции и относятся к операциям повышенного риска, при искусственном кровообращении техническое выполнение резекции проходило легче, т. к. при этом отсутствовала необходимость проведения вентиляции легкого и наложению анастомоза не мешали интубационная трубка или инжекционный катетер для ВЧ вентиляции.

Операция с искусственным кровообращением, безусловно, является «онкологической», поскольку выполняется анатомическое удаление органа или части органа вместе с опухолью и удаляются регионарные лимфатические узлы [20]. Однако существует мнение, что при использовании искусственного кровообращения у онкологических больных имеет большую вероятность опухолевой диссеминации.

По данным, полученным разными авторами [21–24], искусственное кровообращение у онкологических пациентов индуцирует воспалительную реакцию, при которой определяется повышенный выброс в кровь цитокинов (интерлейкины 1, 6, 8, 10, фактор некроза опухоли), при этом уменьшается активность интерлейкинов 2, 12, что суммарно проявляется в снижении количества и активности Т-лимфоцитов примерно в течение 7 дней после операции [25]. Депрессия некоторых цитокинов может прямо или косвенно способствовать образованию новых опухолей и росту метастазов [25]. Однако только на этом основании исключить использование искусственного кровообращения при лечении онкологических больных нельзя [27]. Во-первых, иммуносупрессивный эффект от искусственного кровообращения сохраняется короткое время, тогда как эффект от влияния табака на иммунную систему длится десятками лет и продолжается многие годы после применения ИК. Во-вторых, пока не найдено достоверных признаков того, что ИК стимулирует рост новых первичных опухолей у ранее оперированных онкологических больных. В-третьих, искусственное кровообращение используется не как самоцель или вспомогательный способ проведения операции из стернотомного доступа – это метод лечения пациентов с тяжелой кардиопатологией и раком легкого. Отсутствие кардиохирургического этапа увеличивает риск смерти больного не столько от генерализации опухоли (которой возможно и не будет), сколько от инфаркта или осложнений врожденной патологии. Пациентам с тяжелой комбинированной сердечно-легочной патологией обычно отказывают в каком-либо лечении именно из-за этого фатального сочетания. Больше половины из них умирает в течение первого года после обнаружения болезни. В противоположность этому оперированные больные в 50% имеют шанс остаться живыми в ближайшие 5 лет [28].

Установлено, что даже простая кровопоте-

ря может стимулировать рост метастазов [29], усиливающийся при использовании аллогенной (донорской) крови. Однако никто не отказывается от хирургического лечения, всегда сопровождающегося кровопотерей и травмой, по этой причине, поскольку гипотетический вред от ИК, значительно меньше ожидаемого положительного эффекта от самой операции на пораженном опухоли легком.

Наш опыт показал, что выживаемость после комбинированных операций на сердце и легком достоверно не отличается от данных других исследователей и соотносится со стадией заболевания так же, как и у других онкологических больных. Общая пятилетняя выживаемость составила 35% при медиане 41 мес. Достоверным фактором, который влиял на отдаленный прогноз, являлось наличие или отсутствие поражения медиастинальных лимфатических узлов (Рис. 1, 2, 3, 4). Основной причиной летального исхода у этих пациентов в дальнейшем было отдаленное метастазирование (у 30%), местный рецидив и прогрессирование заболевания (у 10%). У остальных были смешанные причины, напрямую не связанные с онкологическим заболеванием (инфаркты, инсульты, тромбоэмболии).

Таким образом, одномоментные операции на сердце и легком при раке из стернотомного доступа в условиях искусственного кровообращения являются эффективным методом хирургического лечения рака легкого и профилактики коронарной смерти у пациентов с тяжелой кардиальной патологией. Созданная система по отбору, обследованию, хирургическому лечению, дальнейшему диспансерному наблюдению больных с сочетанной сердечно-легочной патологией является основой успешного лечения этих сложных пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Fagerstrom K.* The epidemiology of smoking: health consequences and benefits of cessation. *Drugs.* 2002; 62(Suppl 2): 1-19.
2. *Kuper H., Bofetta P., Adami H.O.* Tobacco use and cancer causation: association by tumor type. *J. Intern. Med.* 2002; 252: 204-206.
3. *Thomas L.A.* Sending unhealthy environments up in smoke. *Mich. Health. Hosp.* 2002; 38: 20-21.
4. *Reicher-Reiss H., Jonas M., Goldbourt U., Boyko V., Bodan M.* Selectively increased risk of cancer in men with coronary heart disease. *Am. J. Cardiol.* 2001; 87(4): 459-462.
5. *Foster E.D., Davis K.B., Carpenter J.A., Abele S., Fray D.* Risk of noncardiac operation in patients with defined coronary disease: the Coronary Artery Surgery Study (CASS) registry experience. *Ann. Thorac. Surg.* 1986; 41: 42-50.
6. *Ulicny K.S.Jr., Schmelzer V., Flege J.B.Jr.* et al. Concomitant cardiac and pulmonary operation: the role of cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 1992; 54: 289-295.
7. *Перельман М.И.* Сочетанные операции на легких и других органах. *Анналы хирургии.* 1996; 1: 28-31.
8. *Давыдов М.И., Акчурич П.С., Герасимов С.С.* и др. Хирургическое лечение онкологических больных с выраженной сердечно-сосудистой патологией. *Вестник РАМН.* 2004; 12: 3-6.
9. *Bollinger C.T., Jordan P., Soler M., Stulz P., Gradel E., Elasser S., Gonon M., Wyser C., Tamm M.* Exercise capacity as a predictor of postoperative complications in lung resection candidates. *Am. J. Respir. Crit. Care. Med.* 1995; 151: 1472-1480.
10. *Dyszkiewicz W., Jemielity M., Piwkowski C., Kasprzyk M., Perdek B., Gasiorowski L., Kaczmarek E.* The early and late results of combined off pump coronary artery bypass grafting and pulmonary resection in patients with concomitant lung cancer and unstable coronary heart disease. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2008; 34: 531-535.
11. *Cathenis K., Vermassen F., Muysoms F.* Concomitant cardiac surgery and pulmonary resection. *Acta. Chir. Belg.* 2009; 109: 306-311.
12. *Naruke T., Goya T., Tsuchiya R., Suemasu K.* Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1988; 96: 440-447.
13. *Stephan F., Boucheseiche S., Hollande J., Flahault A., Cheffi A., Bazelly B., Bonnet F.* Pulmonary complications following lung resection. *Chest.* 2000; 118: 1263-1270.
14. *Dartevelle P.G.* Extended operations for the treatment of lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 1997; 63: 12-19.
15. *Kaplan E.L., Meier P.* Nonparametric estimation from incomplete observations. *J. Am. Stat. Ass.* 1958; 53: 457-481.
16. *Hensens A.G., Zeebregts C.J., Liem T.H., Gehlmann H., Lacquet L.H.* Concomitant coronary artery revascularisation and right pneumonectomy without cardiopulmonary bypass. *J. Cardiovasc. Surg.* 1999; 40: 161-163.
17. *Brutel de la Riviere A., Knaepen P., Van Swieten H., Ernst J., Van den Bosch J.* Concomitant open heart surgery and pulmonary resection for lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1995; 9: 310-314.
18. *Danton M.H.D., Anikin V.A., McManus K.G., McGuigan J.A., Campalani G.* Simultaneous cardiac surgery with pulmonary resection: presentation of series and review of literature. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1998; 13: 667-672.
19. *Pavia R., Spinelli F., Monaco M.* Lung cancer and cardiovascular diseases: occurrence, comorbidity and surgical timing. *J. Cardiovasc. Surg.* 2007; 48: 227-231.
20. *Salati M.* Simultaneous aortic valve replacement and left lower lobectomy: technical considerations. *J. Card. Surg.* 2009; 24: 664-666.
21. *Byrne J.G., Leacche M., Agnihotri A.K.* et al. The use of cardiopulmonary bypass during resection of locally advanced thoracic malignancies. A 10-year two-center experience. *Chest.* 2004; 125: 1581-1586.
22. *Christakis G.T., Koch J.P., Deemar K.A.* et al. A randomized study of the systemic effects of warm heart surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 1992; 54: 449-459.
23. *Cavarocchi N.C., Pluth J.R., Schaff H.V.* et al. Complement activation during cardiopulmonary bypass. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1986; 91: 252-258.
24. *Colman R.W.* Platelet and neutrophil activation in cardiopulmonary bypass. *Ann. Thorac. Surg.* 1990; 49: 32-34.
25. *Canver C.C., Mazzin C.A.S., Plume S.K., Nugent W.C.* Should a patient with a treated cancer be offered an open heart operation? *Ann. Thorac. Surg.* 1993; 53: 1202-1204.
26. *Markewitz A., Faist E., Lang S., Hultner L., Weinhold C., Reichart B.* An imbalanced in T-helper subsets alters immune response after cardiac surgery. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1996; 10: 61-67.
27. *Nanni P., Nicoletti G., De Giovanni C.* et al. Combined allogeneic tumour cell vaccination and systemic interleukin 12 prevents mammary carcinogenesis in HER-2/leu transgene mice. *J. Exp. Med.* 2001; 194: 1195-1205.
28. *Mistiaen W.P., Van Cauwelaert Ph., Muylaert Ph., Wuyts F., Harrison F., Bortier H.* Effect of prior malignancy on survival after cardiac surgery. *Ann. Thorac. Surg.* 2004; 77: 1593-1597.
29. *Brutel de la Riviere A., Knaepen P., Van Swieten H., Vander-shueren R., Ernst J., Van den Bosch J.* Concomitant open heart surgery and pulmonary resection for lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1995; 9(6): 310-313; discussion 313-314.
30. *Hoynck van Papendrecht MA, Bush OR, Jeekel J, Marquet RL.* The influence of blood loss on tumor growth: effect and mechanism in an experimental model. *Neth J Surg.* 1991; 43(4): 85-88.

**ОПЫТ ДВУХЭТАПНЫХ
ПАНКРЕАТОДУОДЕНАЛЬНЫХ
РЕЗЕКЦИЙ**

Кит О.И., Касаткин В.Ф., Снежко А.В., Кожушко М.А.

*ФГБУ Ростовский Научно-исследовательский
Онкологический Институт Минздрава РФ,
Торакоабдоминальное отделение, Ростов на Дону, Россия.*

Контакты: Кожушко М.А. E-mail: mnioi@list.ru

Рассмотрены особенности панкреатодуоденальных резекций у больных с местно-распространёнными злокачественными опухолями билиопанкреатодуоденальной зоны и смежных органов с патологией сердечно-сосудистой и дыхательной систем.

Материалы и методы. Проведен ретроспективный анализ 30 панкреатодуоденальных резекций с редуцированным реконструктивным этапом операции, выполненных в период с 1987 по 2011 г. в торако-абдоминальном отделении Ростовского научно-исследовательского онкологического института.

Результаты. По локализации распределение первичных опухолей было следующим: рак головки поджелудочной железы – у 17, рак большого дуоденального соска – у 4, рак 12-типерстной кишки – у 1, местно-распространённый рак желудка – у 6 и рак ободочной кишки – у 2 больных. У всех больных при гистологическом исследовании определена аденокарцинома различной степени дифференцировки. Мужчин было 18, женщин – 12; средний возраст больных составил 57,4 года (от 32 до 75 лет).

Определены группы больных, которым показано выполнение панкреатодуоденальных резекций с редуцированным реконструктивным этапом операции.

Количество ранних послеоперационных осложнений в исследуемой группе больных составило 73,3%, умерли 2 пациента. Операции отсроченной реконструкции выполнены 24 пациентам, осложнений не отмечено.

Выводы. Панкреатодуоденальная резекция с редуцированным реконструктивным этапом операции может быть операцией выбора в случае выполнения вмешательства по экстренным показаниям. Она позволяет значительно сократить время операции, что снижает вероятность развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем у пациентов с исходной патологией этих органов. Отсроченные реконструктивные операции не сопровождаются увеличением количества осложнений и могут быть выполнены больным с выраженной сопутствующей патологией.

Ключевые слова: Рак билиопанкреатодуоденальной зоны, панкреатодуоденальная резекция, панкреатодигестивный анастомоз.

АКТУАЛЬНОСТЬ

Радикальное лечение опухолей панкреатодуоденальной зоны является одной из наиболее сложных задач онкохирургии. Операцией выбора при этом является панкреатодуоденальная резекция (ПДР). Разработка надёжных панкреатодигестивных анастомозов (ПДА), являющихся «слабым местом» ре-

**EXPERIENCE OF TWO-STAGE
PANCREATODUODENAL
RESECTION**

Kit O.I., Kasatkin V.F., Snezhko A.V., Kozhushko M.A.

*Rostov Cancer Research Institute,
Thoracoabdominal department,
Rostov-na-Donu, Russia*

Contact: Kozhushko M.A. E-mail: mnioi@list.ru

The special techniques of pancreaticoduodenal resection in patients with malignant tumors of biliary-pancreaticoduodenal area with cardiovascular and respiratory diseases, and in patients with locally advanced tumors of adjacent organs.

Material and methods: 30 pancreaticoduodenal resections with reduced reconstructive stage of surgery performed from 1987 to 2011 in the department of thoraco-abdominal surgery of Rostov Cancer Research Institute were analyzed respectively.

Results: According to localization primary tumors were as follows: head of pancreas - 17, major duodenal papilla - 4, duodenum - 1, locally advanced gastric and colon cancer - 6 and 2 cases, respectively. All patients had adenocarcinomas of different differentiation. There were 18 males and 12 females, the average age was 57.4 (from 32 to 75).

The patients with indications for pancreaticoduodenal resections with reduced reconstructive stage of surgery were defined.

The acute postoperative complications in study group accounted for 73.3%, 2 patients died. The delayed reconstruction was performed in 24 patients with no complications.

Conclusion: the pancreaticoduodenal resections with reduced reconstructive stage of surgery may be operation of choice for emergency treatment, allows to reduce the duration of surgery, decreasing the risk of cardiovascular and respiration complications in patients with initial pathology of these organs, delayed reconstructive surgery was not associated with increased number of complications and may be performed in patients with severe co-morbidity.

Key words: cancer of biliary-pancreaticoduodenal area, pancreaticoduodenal resections, pancreaticodigestive anastomosis.

конструктивного этапа ПДР, а также использование лекарственных препаратов, обеспечивающих снижение секреторной функции поджелудочной железы, привело к резкому уменьшению количества таких опасных послеоперационных осложнений, какими являются несостоятельность панкреатического соустья и острый послеоперационный панкреатит,

и улучшению непосредственных результатов таких вмешательств. Вследствие этого интерес к распространённым в 80-90 гг. прошлого столетия ПДР без формирования панкреатического соустья (Данилов М.В., Фёдоров В.Д., 1995) постоянно снижается. В настоящее время большинство хирургов включают в реконструктивный этап ПДР формирование ПДА (Кубышкин В.А., Вишневский В.А., 2003; Патютко Ю.И., Котельников А.Г., 2007). Обладая опытом более 500 ПДР по поводу рака панкреатодуоденальной зоны, а также местно-распространённых опухолей смежных органов, выполненных с 1987 г., мы полностью разделяем взгляды на целесообразность создания ПДА (Касаткин В.Ф., 2008). Однако в ряде случаев выполнение ПДР с редуцированным реконструктивным этапом (без формирования панкреатодигестивного, а иногда и без билиодигестивного анастомозов) является единственной возможностью благополучно завершить операцию.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ

В период с 1987 по 2006 гг. в Ростовском научно-исследовательском онкологическом институте выполнено 6 операций ПДР без формирования ПДА. Эти единичные вмешательства выполняли в основном по экстренным показаниям. В настоящее время мы расширили показания к таким операциям. С 2006 по 2011 г. выполнены 212 ПДР. Из них в 24 (11,3%) случаях на реконструктивном этапе ПДР панкреатодигестивный анастомоз не формировали. В 6 наблюдениях у больных без ПДА не формировали и билиодигестивное соустье. Через 1,5-2 мес. после первой операции выполняли реконструкцию.

Показания для отказа от формирования ПДА были следующие:

1. Осложнённый рак панкреатодуоденальной зоны, когда ПДР выполняли по экстренным показаниям (перитонит после перфорации опухоли, острое профузное кровотечение) – у 4 больных.
2. Проявления острого деструктивного обтурационного панкреатита (панкреатические затёки, выраженная воспалительная инфильтрация парапанкреатических тканей) – в 4 наблюдениях.
3. Выполнение ПДР в составе комбинированных операций по поводу местно-распространённого рака желудка, ободочной кишки, головки поджелу-

дочной железы, двенадцатиперстной кишки – у 10 больных.

4. Выполнение ПДР у больных с тяжёлой сопутствующей патологией со стороны систем органов дыхания и сердечно-сосудистой в стадии де- и субкомпенсации – 12 наблюдений.

По локализации распределение первичных опухолей было следующим: рак головки поджелудочной железы – у 17, рак большого дуоденального соска – у 4, рак 12-типерстной кишки – у 1, местно-распространённый рак желудка и ободочной кишки – у 6 и у 2 соответственно. У всех больных при гистологическом исследовании определена аденокарцинома различной степени дифференцировки. Мужчин было 18, женщин – 12; средний возраст больных составил 57,4 года (от 32 до 75 лет).

При выполнении ПДР без формирования ПДА после пересечения поджелудочной железы выделяли панкреатический проток, дренировали его на всём протяжении силиконовой трубкой с боковыми отверстиями. Культю железы ушивали отдельными узловыми швами до дренажа. В случае отказа и от билиодигестивного анастомоза формировали торцевую холедохостому. Дренажи протоков проводили через проколы в брюшной стенке таким образом, чтобы свободный фрагмент последних в брюшной полости был минимальной длины. В непосредственной близости от дренированных панкреатического и жёлчного протоков фиксировали петлю тощей кишки, предназначенную для формирования в последующем соответствующих анастомозов.

РЕЗУЛЬТАТЫ И ОБСУЖДЕНИЕ

В таблице 1 представлены виды выполненных операций в зависимости от локализации основного процесса.

При операциях на фоне деструктивного панкреатита или перитонита ПДР, по сути, выполняли по экстренным показаниям, и при этом отказ от формирования ПДА был закономерным. При раке желудка или ободочной кишки, а также местно-распространённом раке поджелудочной железы от формирования ПДА отказывались у пациентов с осложнённым течением опухоли. Как правило, это были больные с субкомпенсированным стенозом желудка, дуоденально-толстокишечными свища-

Локализация опухоли	Поджелудочная железа	Большой дуоденальный сосок	Двенадцатиперстная кишка	Желудок	Толстая кишка
Вид операции					
Панкреатодуоденальная резекция	14	4	–	2	–
Панкреатодуоденальная резекция +гастрэктомия	–	–	–	3	–
Панкреатодуоденальная резекция+правосторонняя гемиколэктомия	2	–	1	–	2
Панкреатодуоденальная резекция+гастрэктомия+ правосторонняя гемиколэктомия	–	–	–	1	–
Панкреатодуоденальная резекция+правосторонняя гемиколэктомия+правосторонняя нефрэктомия	1	–	–	–	–
Всего	17	4	1	6	2

ми, раковой и алиментарной кахексией. По нашему мнению, сочетание технически сложных пищеводных и толстокишечных анастомозов с панкреатодигестивным соустьем при выполнении комбинированных ПДР у таких пациентов крайне рискованно. Это обусловлено как выраженным снижением пластических свойств тканей брюшной полости вследствие кахексии, так и необходимостью удаления большого сальника по онкологическим принципам, что снижает возможности отграничения сформированных анастомозов в брюшной полости. Мотивацией отказа от формирования панкреатодигестивного, а также билиодигестивных анастомозов в группе пациентов с выраженными сопутствующими заболеваниями (главным образом сердечно-сосудистыми и органов дыхания) был фактор существенного уменьшения времени операции. Если при выполнении стандартной ПДР продолжительность операции составила в среднем 370 мин (колебания от 320 до 460 мин), то при выполнении этой операции без формирования ПДА и билиодигестивного анастомоза среднее время вмешательства составило 290 мин (колебания от 220 до 350 мин). Необходимо отметить, что выполнение радикальной операции в последней группе больных мы сочли возможным только с использованием редуцированного варианта реконструктивного этапа ПДР. Ранее таким пациентам рекомендовалось проведение симптоматического лечения либо выполнение операций билиодигестивного шунтирования.

Характеристика осложнений у больных, которым были выполнены ПДР с редуцированным реконструктивным этапом, представлена в таблице 2.

Количество ранних послеоперационных осложнений у исследуемой группы больных было довольно большим, однако не превышало число таковых у пациентов со стандартным объемом реконструктивного этапа ПДР (73,3 и 70,5% соответственно).

Умерли после операции 2 больных. У одного из них ПДР была выполнена на фоне деструктив-

ного панкреатита, осложнившаяся аррозивным профузным внутрибрюшным кровотечением. У другой больной с исходным постинфарктным кардиосклерозом на 8-е сутки после выполнения ПДР на фоне некупируемой сердечной аритмии развилась острая сердечно-сосудистая недостаточность, которая и привела к летальному исходу.

Из 28 выписанных больных операции отсроченной реконструкции выполнены 24 пациентам. Технически это были операции по формированию фистулоэнтероанастомозов. Осложнения при выполнении реконструктивных операций практически не отмечались. У 2 больных в период 4-6 недель после операции отделение секрета по дренажу из панкреатического протока практически прекратилось, и последний был удалён. У больного с местно-распространённым раком желудка и пациентки с местно-распространённой опухолью поджелудочной железы от формирования ПДА отказались в связи с диссеминацией опухоли.

В заключение считаем необходимым подчеркнуть, что вопрос о выполнении ПДР с отсроченным формированием панкреато- и билиодигестивного анастомозов должен решаться строго в индивидуальном порядке, исходя из опыта оперирующего хирурга, интраоперационной ситуации и особенностей протекания наркоза. Такие хирургические вмешательства позволяют увеличить долю радикальных операций у больных раком билиопанкреатодуоденальной зоны.

ВЫВОДЫ

1. Панкреатодуоденальная резекция с редуцированным реконструктивным этапом операции может быть операцией выбора в случае ее выполнения по экстренным показаниям.

2. Выполнение панкреатодуоденальной резекции без формирования ПДА и билиодигестивного анастомоза позволяет значительно сократить время операции, тем самым снизить вероятность развития осложнений со стороны сердечно-сосудистой и дыхательной систем у пациентов с исходной патологией этого плана.

3. Отсроченные реконструктивные операции не сопровождаются увеличением количества осложнений и могут быть выполнены больным с выраженной сопутствующей патологией.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Данилов М.В., Фёдоров В.Д. Хирургия поджелудочной железы. М., Медицина. 1995; 512.
2. Касаткин В.Ф. Пути улучшения непосредственных результатов панкреатодуоденальной резекции при периапулярном раке. Хирургия. 2008; 10; 10-15.
3. Кубышкин В.А., Вишневецкий В.А. Рак поджелудочной железы. М: Медицина. 2003.
4. Патютко Ю.И., Котельников А.Г. Хирургия рака органов билиопанкреатодуоденальной зоны. М: Медицина. 2007.

Осложнение	Количество (%)	Умерли
Перитонит	3	-
Несостоятельность культи поджелудочной железы с развитием панкреатического затёка	3	-
Несостоятельность холедохостомы	1	-
Спаечная кишечная непроходимость	1	-
Перфорация острой язвы культи желудка	1	-
Внутрибрюшное кровотечение	2	1
Эвентерация	1	-
Пневмония	5	-
Острая сердечно-сосудистая недостаточность	1	1
Печёчно-почечная недостаточность	4	-
Всего	22 (73,3%)	2 (6,7) %

**ГИГАНТСКАЯ НЕЙРОЭНДОКРИННАЯ
ОПУХОЛЬ ТОРАКОАБДОМИНАЛЬНОЙ
ЛОКАЛИЗАЦИИ****Пикин О.В., Сидоров Д.В., Глушко В.А.,
Амиралиев А.М., Вурсол Д.А., Кирсанова О.Н.**ФГБУ «Московский научно-исследовательский институт
им. П.А. Герцена» Минздрава России,

Контакты: Пикин О.В., E-mail: pikin_ov@mail.ru

Представлено наблюдение нетипичной локализации гигантской низкодифференцированной нейроэндокринной опухоли в заднем средостении с распространением в забрюшинное пространство. Учитывая низкую дифференцировку опухоли, первым этапом лечения пациентке проведены 3 курса полихимиотерапии по схеме EP (этопозид+цисплатин) без существенного клинического эффекта. Вторым этапом лечения выполнена торакофренолапаротомия, удаление опухоли заднего средостения и забрюшинного пространства с резекцией диафрагмы и атипичной резекцией нижней доли левого легкого. При ревизии признаков прорастания крупных сосудов обнаружено не было. Учитывая радикальный характер операции и морфологическую структуру опухоли, проведение адьювантной химиотерапии не потребовалось. Срок наблюдения после оперативного вмешательства – 14 мес., без признаков прогрессирования опухолевого процесса. Данное наблюдение показывает возможности хирургии в лечении гигантских нейроэндокринных опухолей при локализации в сложных анатомических зонах пограничных областей.

Ключевые слова: локализация, гигантская низкодифференцированная нейроэндокринная опухоль.

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – гетерогенная группа новообразований, развивающихся из энтерохромаффинных клеток. Стандартизованные показатели заболеваемости НЭО варьируют в пределах от 0,7 до 5,2 на 100 000 человек в год. За последние 30 лет отмечается увеличение заболеваемости с ежегодным приростом на 3% [1]. Наиболее часто данные опухоли исходят из слизистой оболочки кишечной трубки, ткани поджелудочной железы, лёгких, тимуса, почек, яичников, предстательной, молочной и щитовидной желёз [2, 3]. Случаи локализации НЭО в других тканях редки. Как правило, низкодифференцированные НЭО характеризуются агрессивным течением, гормонально активны и манифестируют клиникой того или иного нейроэндокринного синдрома. При низкодифференцированных НЭО (3 группа по классификации НЭО ВОЗ, 2000 г., при Ki-67 > 20%) лечение начинают с ПХТ по схеме EP (этопозид+цисплатин) [4]. Дополнительно в схему лечения добавляют аналоги соматостатина [5, 6].

Мы представляем наблюдение нетипичной локализации гигантской низкодифференцированной

**THE GIANT NEUROENDOCRINE TUMOR
WITH THORACIC AND ABDOMINAL
LOCALIZATION****Pikin O.V., Sidorov D.V., Glushko V.A., Amiraliev A.M.,
Vursol D.A., Kirsanova O.N.**P.A. Herzen Moscow Cancer Research Institute,
Moscow, Russia

Contact: Pikin O.V. E-mail: pikin_ov@mail.ru

The case of nontypical localization of giant low differentiated neuroendocrine tumor in posterior mediastinum with involvement of retroperitoneum. Given low differentiation of the tumor, for the first step of treatment patient received 3 cycles of polychemotherapy in EP regimen (etoposide+cisplatin) without significant clinical response. For the second step thoracophrenolaparotomy, removal of tumor in posterior mediastinum and retroperitoneal space with diaphragm resection and atypical resection of lower lobe of the left lung were performed. During revision there were no signs of great vessel involvement. Given radical surgery and morphological structure of the tumor, adjuvant chemotherapy was not required. The post-op follow-up was – 14 months with no signs of disease progression. This case shows the opportunities of surgery in the treatment for giant neuroendocrine tumors of difficult anatomic areas of adjacent regions.

Key words: localization, giant low differentiated neuroendocrine tumor.

НЭО опухоли в заднем средостении с распространением в забрюшинное пространство.

Клиническое наблюдение

Б-ая П., 32 лет, и. б. №10-7369. С сентября 2010 г. (через 2 месяца после родов) стала отмечать боли в правом подреберье. При обследовании по месту жительства диагностирована опухоль заднего средостения с переходом в забрюшинное пространство. Для обследования и лечения госпитализирована в торакальное отделение МНИОИ им. П.А. Герцена.

При обследовании, включавшем КТ с контрастным усилением и 3D реконструкцией и УЗИ, выявляется массивная опухоль, состоящая из 4 узлов, суммарные размеры в грудной полости – 168X220X110 мм. Правее аортального отверстия в диафрагме имеется дефект размерами до 50X40 мм, через который в забрюшинное пространство пролабирует узел размерами до 150X120X108 мм. Образование отдавливает вперёд и вверх грудной отдел аорты, почечные артерии и вены, воротную вену, ветви чревного ствола, нижнюю полую вену, головку поджелудочной железы, двенадцатиперст-

ную кишку, обе почки (Рис. 1, 2). Данных за врастание в магистральные сосуды не получено.

25.10.2010 – видеоторакоскопия слева, биопсия опухоли. Гистологическое исследование № 67800-02/оп: злокачественная нейроэндокринная опухоль G3.

Учитывая низкую дифференцировку опухоли больной проведено 3 курса ПХТ по схеме EP (этопозид+цисплатин). Дополнительно в схему лечения добавлены аналоги соматостатина для предупреждения карциноидного криза во время хирургического вмешательства.

При контрольном обследовании отмечена стабилизация процесса. Согласно ранее выработанному плану больная вновь госпитализирована для оперативного вмешательства.

Операция (09.02.2011): торакофренолапаротомия, удаление опухоли заднего средостения и за-

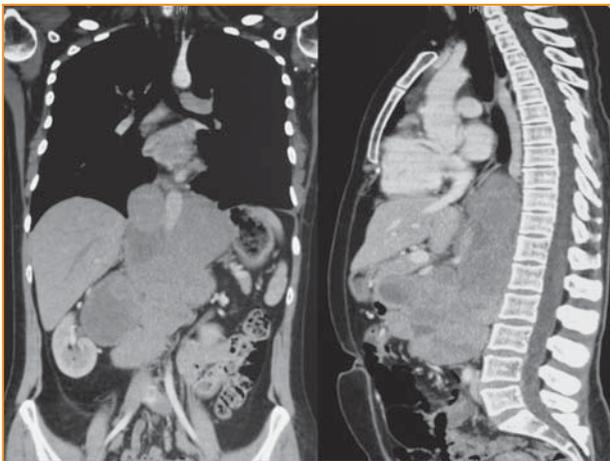


Рис. 1. КТ органов грудной клетки, брюшной полости (сагитальная и фронтальная реконструкции, до лечения): опухоль заднего средостения, распространяющаяся в забрюшинное пространство.

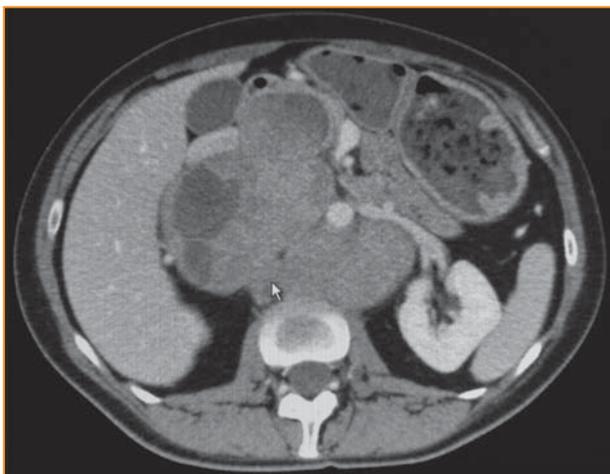


Рис. 2. КТ органов брюшной полости (поперечный срез, до лечения): массивный опухолевый конгломерат состоящий из 4 узлов, суммарные размеры образования в грудной полости – 168X220X110мм, в брюшной – 150X120X108 мм. Образование отдавливает вперёд и вверх грудной отдела аорты, почечные артерии и вены, воротную вену, ветви чревного ствола, нижнюю полую вену, головку поджелудочной железы, двенадцатиперстную кишку, обе почки.

брюшинного пространства с резекцией диафрагмы и атипичной резекцией нижней доли левого легкого. Торакотомия произведена слева по 7 межреберью с пересечением реберной дуги и переходом в срединную лапаротомию. При мобилизации левого лёгкого выявлено подрастание опухоли в месте биопсии, потребовавшее атипичной резекции нижней доли левого легкого. Интраоперационно определена многоузловая опухоль в тонкой капсуле, распространяющаяся из средостения через аортальное окно диафрагмы в забрюшинное пространство, общими размерами 3025x15 см (Рис. 3). При ревизии признаков прорастания крупных сосудов обнаружено не было. Поэтапно выполнена мобилизация опухоли в грудной клетке и забрюшинном пространстве. Образование отделено от грудной аорты, левой почечной артерии, нижней полой вены, рассечена диафрагма, мобилизован панкреатоселезёночный комплекс, левая почка (рис. 4, 5). Выполнена перевязка 4-х пар поясничных артерий и вен, правой яичниковой вены (рис. 6). Завершающим этапом операции произведены пластика диафрагмы, нефропексия левой почки, фиксация панкреатоселезёночного комплекса. Интраоперационная кровопотеря составила 5 л.

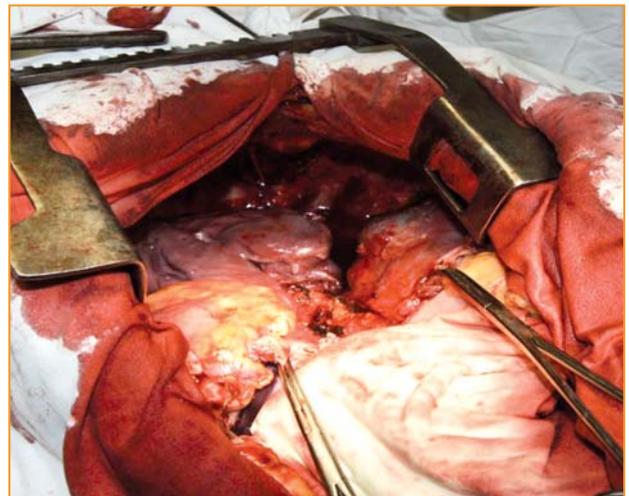


Рис. 3. Торакофренолапаротомия. Нижний этаж брюшной полости заполнен опухолевым конгломератом (операционный вид).

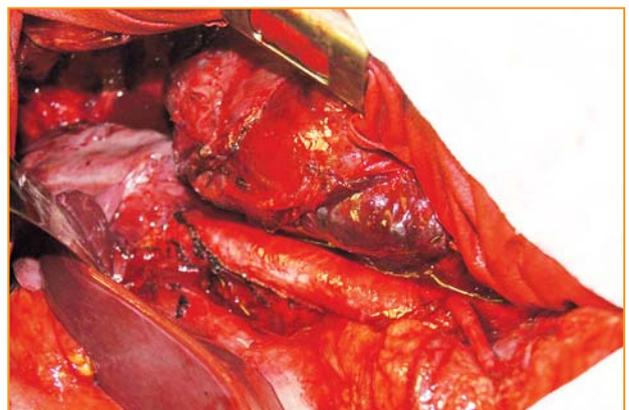


Рис. 4. Мобилизация опухолевого конгломерата от грудной и брюшной аорты и левой почечной артерии (операционный вид).

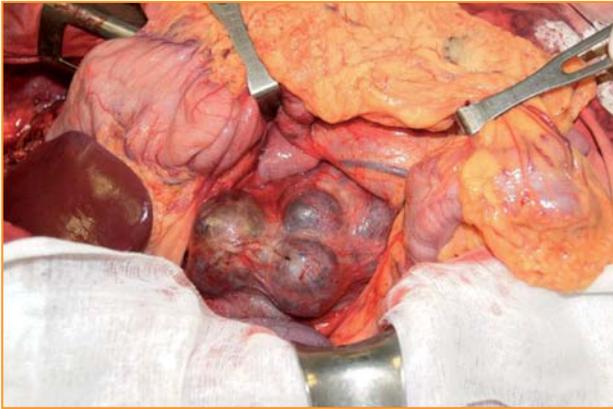


Рис. 5. Выделение панкреатоселезеночного комплекса и левой полуокружности аорты (операционный вид).

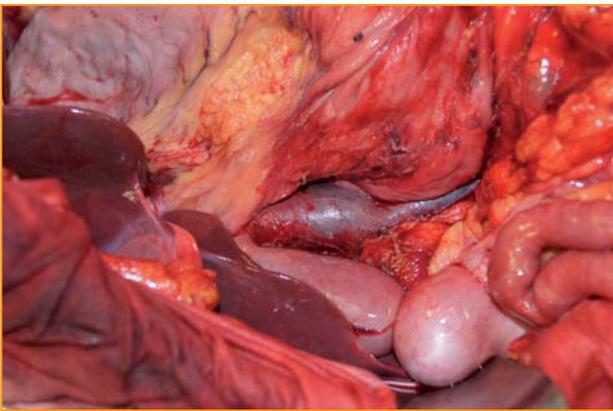


Рис. 6. Мобилизация нижней полой вены (операционный вид).

Послеоперационный период протекал без осложнений. В отделении проводили антибактериальную, кардиотропную, респираторную, антикоагулянтную, реологическую, инфузионную, симптоматическую терапию, стимуляцию ЖКТ, однократно санационную фибробронхоскопию. Плевральные и брюшные дренажи удалены на 3-и сутки.

Плановое гистологическое исследование № У 6559-73/оп от 18.02.2011: макроскопически опухоль представлена 4 бугристыми узлами в тонкой капсуле (Рис. 7); микро – злокачественная НЭО G-3,

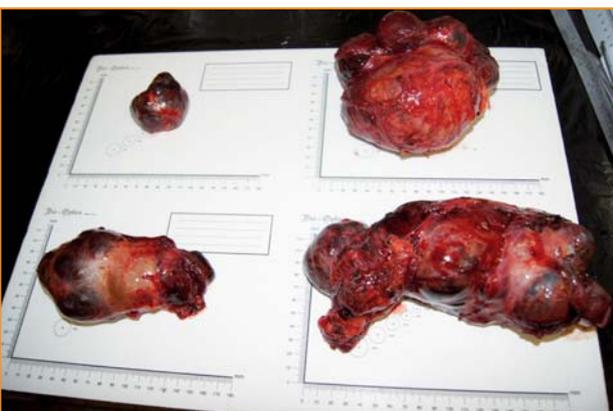


Рис. 7. Макпрепарат: удалённые опухолевые узлы размерами 13X7X4,5, 5,5X5X3,5, 14X12X8 и 23X3X6,5 см

с лечебным патоморфозом I степени. Учитывая радикальный характер операции, морфологическую структуру опухоли, степень патоморфоза, проведение адъювантной химиотерапии признано нецелесообразным. Учитывая повышенный уровень маркёров, рекомендована терапия сандостатином-LAR, проводившаяся до нормализации уровня серотонина, после чего терапия была отменена (Табл.).

Таблица

Динамика уровня серологических маркеров 6-ой П.

Дата / маркер	Серотонин (нг\мл) (норма 30-200)	Хромогранин А (ед\л) (норма 2-18)	NSE (нг\мл) (норма до 12,5)
ДО ЛЕЧЕНИЯ			
15.11.10	455,4	45,9	50,19
ХИМИОТЕРАПИЯ			
12.01.11	358,5	60,5	55,37
ОПЕРАЦИЯ			
18.03.11	218,4	28,6	46,31
09.06.11	143,1	27,1	39,78
23.12.11	137,3	16,4	10,1

Больная наблюдается 14 мес. без признаков прогрессирования опухолевого процесса. Данное наблюдение показывает возможности хирургии в лечении гигантских НЭО при локализации в сложных анатомических зонах пограничных областей.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

- 1) *Modlin I.M., Lye K.D., Kidd M.* A 5-decade analysis of 13,715 carcinoid tumors. *Cancer*. 2003; 97: 934-959.
- 2) *Yao J.C., Hassan M., Phan A.* et al. One hundred years after 'carcinoid': epidemiology of and prognostic factors for neuroendocrine tumors in 35,825 cases in the United States. *J. Clin. Oncol.* 2008; 26: 3063-3072.
- 3) *Eriksson B., Oberg K., Stridsberg M.* Tumor markers in neuroendocrine tumors. *Digestion*. 2000; (62 Suppl 1): 33-38.
- 4) *Panzuto F., Nasoni S., Falconi M.* et al. Prognostic factors and survival in endocrine tumor patients: comparison between gastrointestinal and pancreatic localization. *Endocrine-Related. Cancer*. 2005; 12: 1083-1092.
- 5) *Akerstrom G., Hellman P.* Surgery on neuroendocrine tumours. *Best. Pract. Res. Clin. Endocrinol Metab.* 2007; 21: 87-109.
- 6) *Kloppel G., Couvelard A., Perren A.* et al. ENETS guidelines for the standards of care in patients with neuroendocrine tumors: towards a standardized approach to the diagnosis of gastroenteropancreatic neuroendocrine tumors and their prognostic stratification. *Neuroendocrinology*. 2008 Dec 5.

МНОЖЕСТВЕННЫЕ МЕТАСТАЗЫ В ГОЛОВНОМ МОЗГЕ 18 ЛЕТ СПУСТЯ ПОСЛЕ РАДИКАЛЬНОЙ МАСТЭКТОМИИ У МУЖЧИНЫ

Степанян М.А., Ротин Д.Л., Черехаев В.А.,
Голанов А.В., Паклина О.В., Израелян Л.А.,
Ветлова Е.Р., Лобанова Н.В.

НИИ нейрохирургии им. акад. Н.Н. Бурденко РАМН,
Москва, Россия

Contact: Степанян М.А. E-mail: mastepanyan@mail.ru

Метастазы рака грудной железы в головном мозге являются редкой патологией, в связи с чем диагностика и лечение представляет особый интерес.

Цель и задачи: описание множественных метастазов рака грудной железы в головном мозге через 18 лет после лечения первичного очага. Обсуждение тактики лечения, позволяющего добиться длительной стабилизации онкологического процесса.

Материал и методы. У мужчины 44 лет был выявлен протоковый рак молочной железы в стадии pT2N1M0. Больному проводили комбинированное лечение, включая радикальную мастэктомию, лучевую терапию, химиотерапию, гормональную и антиэстрогенную терапию.

Результаты. После неoadъювантной химиотерапии выполнена радикальная мастэктомия. Проводили лучевую терапию, 6 курсов химиотерапии, в течение последующих 5 лет больной принимал тамоксифен. На протяжении 12 лет у больного не было рецидива опухоли и метастазов. Через 7 лет после отмены лечения появились метастазы в легких и костях. Курсами химиотерапии и лучевой терапии удалось добиться уменьшения размеров метастазов и стабилизации процесса на 6 лет. Все эти годы больной принимал аримидекс. Через 18 лет после удаления первичного очага появились метастазы в головном мозге. Крупный метастаз был удален, мелкие подвергали стереотаксической радиохимирургии, проводили антиэстрогенную терапию.

Выводы. Самым распространенным вариантом рака грудной железы является протоковый рак, при котором экспрессия ER и PR выявляется в 91 и 76% соответственно, что даже превышает данные показатели при раке молочной железы у женщин. Комбинированное лечение включает радикальную мастэктомию с курсами лучевой терапии, химиотерапии, антиэстрогенной и гормональной терапии. Имеются литературные данные об эффективности антиэстрогенной терапии при метастазах в головном мозге.

Ключевые слова: рак грудной железы, метастазы в головном мозге.

ВВЕДЕНИЕ

Рак грудной железы (РГЖ) – одна из самых редких опухолей, составляющая 0,2-1% всех злокачественных новообразований у мужчин [1-3]. Соотношение частоты выявления РГЖ среди мужчин и рака молочной железы (РМЖ) у женщин составляет 1:100. Средний возраст возникновения РГЖ у

MULTIPLE BRAIN METASTASES 18 YEARS AFTER RADICAL MASTECTOMY IN MALE

Stepanyan M.A., Rotin D.L., Cherekaev V.A.,
Golanov A.V., Paklina O.V., Israelyan L.A.,
Vetlova E.R., Lobanova N.V.

N.N.Burdenko Research Institute of Neurosurgery,
Moscow, Russia

Contact: Stepanyan M.A. E-mail: mastepanyan@mail.ru

Brain metastatic disease in a male breast carcinoma patients is a rear pathology and therefore diagnosis and treatment this pathology are extremely interesting.

Purpose and tasks. We report a rare occurrence of a brain metastatic disease in a male breast carcinoma patient and discuss options of treatment leading 18 year survival.

Material and methods. The patient, Male, Caucasian, 44 years old at the time of first presentation in June 1994, had a right breast cancer in stage pT2N1M0. The patient underwent combine treatment – radical mastectomy, chemotherapy, radiation and hormonal therapy and survives after first presentation of a breast cancer about 18 years.

Results. After one course of CMF neoadjuvant treatment a radical mastectomy with lymph nodes dissection was done in November 1995. Radiology treatment and six courses of CMF were performed post-surgery. The patient was treated by tamoxifen during the following five years. The complex mode of treatment resulted in the long and strong remission. However, 12 years after radical mastectomy, the patient complained of lumbar pain with lower limbs irradiation. X-ray, CT and MRI showed multiple metastatic foci in both lungs, in skeletal bones. The complex treatment including several courses of radiology and chemotherapy resulted in 50% decrease of tumor nodes size in the left lung and discontinuation of the lumbar pain. During following 6 years the patient had a stabilized neoplastic process. 18 years after mastectomy appear multiple brain metastases. On May of 2012 neurosurgical removal of the right temporal metastasis was performed. Patient had stereotaxic radiosurgery on the small metastases in the right frontal lobe and received radiation treatment with median doses 15, 20 and 25 Gy on the post-operative area. The patient was discharged in good general condition without signs of neurologic deficiency.

Conclusions. Male breast carcinoma demonstrates strong estrogen and progesterone expression, as determined by the IHC staining: 91 and 76%, respectively. Hyperexpression and amplification of Her-2/neu gene is also an essential feature for male breast carcinoma. There is a plausible suggestion that application of the anti-estrogen agents (e.x. Tamoxifen) provided favorable influence and resulted in tumor progression stabilization.

Keywords: male breast carcinoma, brain metastatic disease.

мужчин колеблется в интервале от 67 до 71 года, что на 5-10 лет больше в сравнении с женщинами [4, 5]. К основным факторам риска относится гормональный дисбаланс у мужчин (гиперэстрогения), наследственность и воздействие ионизирующего излучения [1, 3, 4]. Патогенез, особенности течения и прогноз данного заболевания скудно представлены в современной литературе.

Грудная железа у мужчин состоит из рудиментарных протоковых структур, поэтому самым распространенным вариантом РГЖ является протоковый рак, на долю которого приходится 85-95% [6]. Из более редких форм встречаются слизистый, секреторный и другие гистологические типы, аналогичные таковым при РМЖ у женщин. Секреторный рак, характерный для мужчин моложе 30 лет, имеет крайне неблагоприятный прогноз [7]. В РГЖ экспрессию ER и PR выявляют в 91 и 76% соответственно, что даже превышает данные показатели при РМЖ у женщин [8, 9]. Для РГЖ также характерны гиперэкспрессия и амплификация гена Her-2-neu [9].

Что касается метастатического поражения при РГЖ у мужчин, то в современной литературе приведены скудные данные. В исследовании M. Wouhafour соавт. собраны и проанализированы 127 РГЖ у мужчин, дистантные метастазы выявлены у 32%, среди них первое место занимают метастазы в кости [6]. Также встречаются упоминания о метастазах РГЖ у мужчин в легких, печени и коже, но частота их выявления настолько редка, что авторы не детализировали эти метастатические поражения [12, 13]. L.M. Gonzalez-Perez и P. Infante-Cossio в марте 2012 года описали необычную локализацию метастаза протокового варианта РГЖ в нижнечелюстном суставе у мужчины 73 лет [10]. В 2010 году этой же группой ученых описан метастаз РГЖ в синусе носовой полости [11].

Согласно поиску по базам PubMed и MedLine метастатическое поражение головного мозга при РГЖ упоминается только в двух статьях (1997 и 2003 гг.) [14, 15]. Учитывая крайнюю редкость метастазирования РГЖ в головной мозг, приводим описание нашего клинического наблюдения.

Клиническое наблюдение

Б-ой Г., в июне 1994 г. в возрасте 44 лет впервые обратился в клинику с жалобами на появление опухолевого узла в правой грудной железе. При физикальном обследовании опухоль представляла собой плотный узел, размерами 2,6X1,8X2,1 см, в нижне-наружном квадранте правой грудной железы. Одновременно в подмышечной клетчатке обнаружено опухолевидное уплотнение размерами 2,2X1,8X2,7 см. Семейный анамнез не отягощен. При цитологическом исследовании пунктата опухоли – картина рака грудной железы. Проведен курс неоадьювантной химиотерапии по схеме CMF (циклофосфамид, метотрексат, фторурацил) с положительным эффектом в виде

уменьшения размеров опухолевого узла на 30%. В ноябре 1995 г. выполнена радикальная мастэктомия справа с лимфодиссекцией.

Гистологическое исследование – картина инфильтрирующего протокового рака с опухолевыми эмболами в сосудах и метастазом в одном подмышечном лимфатическом узле. Стадия онкологического процесса соответствовала pT2N1M0. Дополнительно лигандным методом (21,3 фмоль-мг белка) диагностирован эстрогенпозитивный рак.

В послеоперационном периоде проведена лучевая терапия в СОД 40 Гр, 6 курсов химиотерапии по схеме CMF, в течение последующих 5 лет больной принимал тамоксифен. В результате проведенного комплексного лечения была достигнута длительная ремиссия.

В апреле 2006 г., спустя 12 лет после выявления и лечения первичного РГЖ, у больного появились боли в поясничном отделе позвоночника, иррадиирующие в нижние конечности. По данным компьютерной томографии (КТ) и магнитно-резонансной томографии (МРТ) выявлены множественные метастатические поражения костей скелета (позвонки, кости таза, бедренная кость). На рентгенограммах грудной клетки обнаружены множественные очаги поражения в обоих легких диаметром от 5 мм до 8 см с формированием наиболее крупного узла в нижней доле левого легкого. Выполнена бронхоскопия с биопсией, в результате которой исключен первичный рак легкого. После проведенного комплексного лечения, включающего в себя неоднократные курсы лучевой терапии (L1-4 СОД 40 Гр на кости таза 20 Гр) и химиотерапии (золадекс, зомета, таксол, карбоплатин) отмечено уменьшение объема большего опухолевого узла в левом легком на 50%, исчезновение болевого синдрома в области позвоночника. В течение последующих 6 лет у больного наблюдалась стабилизация опухолевого процесса. Однако в мае 2012 г. на фоне общего благополучия у больного возникли головокружения, снижение памяти, нарастающая головная боль. При МРТ головного мозга с внутривенным контрастированием выявлено крупное объемное образование в правой височной доле размерами 7x6x5 см, а также два образования в области полюса правой лобной доли. Опухолевые узлы неравномерно накапливали контрастное вещество, в крупном очаге определялись кистозная полость и кальцинаты. Характерные для метастатического поражения изменения с умеренно выраженным перифокальным отеком выявляются при диффузионно-взвешенной МРТ головного мозга (ДВИ-МРТ) (Рис. 1). Хорошо визуализировались субарахноидальные щели и цистерны, но, несмотря на множественность поражения и большие размеры узла в правой височной доле, дислокация срединных структур была минимальной.

Больному выполнена ПЭТ. На серии ПЭТ/КТ при исследовании с ¹¹C-метионином установлено

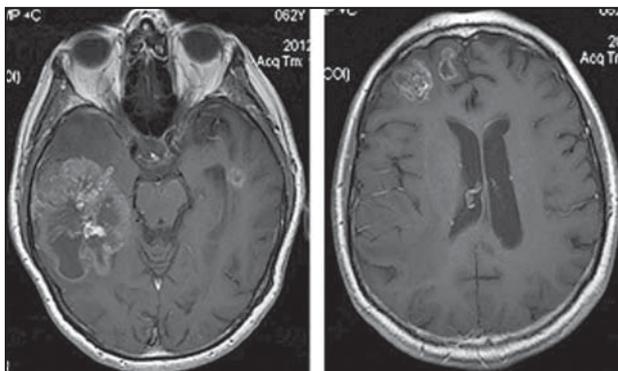


Рис. 1. МР-картина метастатических очагов в правой височной и лобной долях.

многоочаговое внутримозговое поражение больших полушарий. В правой височной доле с распространением в смежный отдел островка регистрируется наиболее крупный очаг патологически повышенного неоднородного накопления радиофармпрепарата (РФП) с индексом накопления (ИН) 6,7. Сливной очаг максимального накопления РФП локализуется в передней половине образования, в то время как большая часть его задней половины замещена некрозом. В передней трети правой лобной доли на границе конвекстиального и парасагиттально-отделов выявлен очаг с ИН=3,45. Медиальнее него определяется более мелкий очаг с ИН=2,3. В левом большом полушарии отмечен тримелкихочага повышенного захвата РФП (ИН до 2,0) диаметром до 10 мм (Рис. 2).

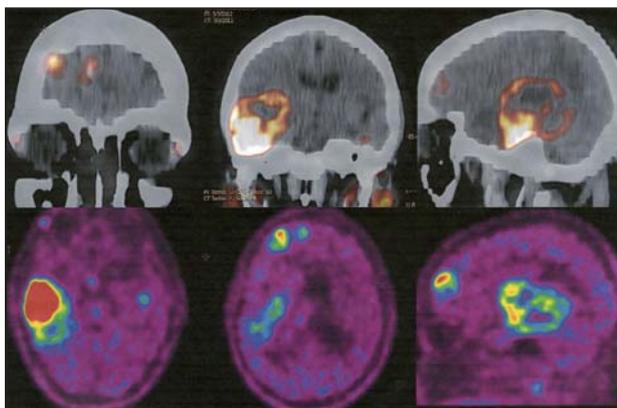


Рис. 2. ПЭТ/КТ с ¹¹C-метионином – индекс накопления радиофармпрепарата в патологических очагах колеблется в пределах 2,3-6,7.

Операция (15.05.2012) – удаление метастаза правой височной доли. После вскрытия твердой мозговой оболочки непосредственно под ней в ткани головного мозга определялся округлый узел диаметром 4 см, без четких границ, представленный интенсивно васкуляризированной опухолевой тканью, окруженной некротическими массами. Опухоль распространялась до верхней поверхности пирамиды височной кости, инфильтрировала покрывающую ее твердую мозговую оболочку. При интраоперационном гистологическом исследовании – метастаз

аденокарциномы. Опухоль удалена полностью, резецирована твердая мозговая оболочка верхней поверхности пирамиды височной кости в пределах здоровых тканей, вскрыт нижний рог правого бокового желудочка. После удаления опухоли образовалась полость размерами 6x8 см. Послеоперационное течение гладкое, без появления дополнительной неврологической симптоматики.

При гистологическом (Рис. 3) и иммуногистохимическом исследовании операционного материала диагностирован метастаз РГЖ с выраженной экспрессией рецептора эстрогенов (8 баллов) (Рис. 4), рецептора

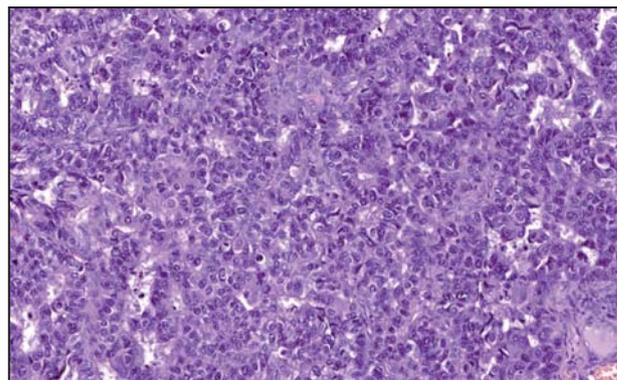


Рис. 3. Морфологическая картина метастаза протокового рака грудной железы в головном мозге. Окраска гематоксилином и эозином. Ув. X240.

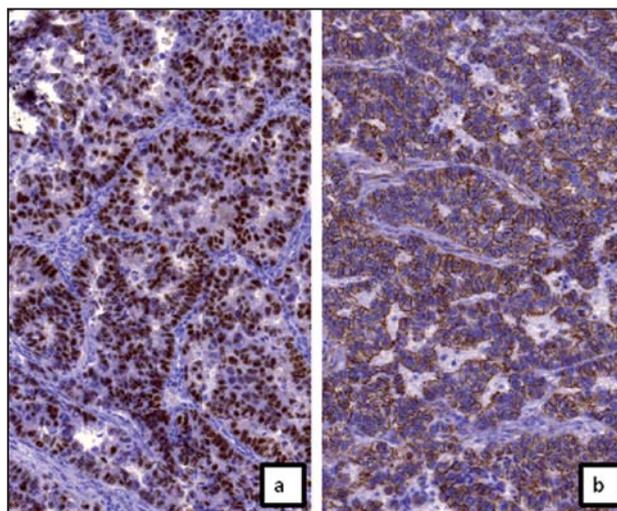


Рис. 4. Иммуногистохимическое исследование. Выраженная экспрессия рецепторов эстрогена (а) и рецепторов гена Her-2-neu (б) в клетках метастаза рака грудной железы в головном мозге. Ув. X150.

Her-2-Neu (3+) и E-cadherin (+), индекс мечения Ki-67 около 20%. При FISH исследовании с локус специфическими пробами к гену HER-2-neu и соответствующей центромерной пробой выявлена амплификация гена Her-2-neu в большинстве опухолевых клеток.

Спустя 7 дней после оперативного вмешательства при МРТ головного мозга отмечено накопление контрастного вещества по стенкам послеоперационной полости (Рис. 5). В последующем больному выполнена радиохирургия на небольшие очаги в правой

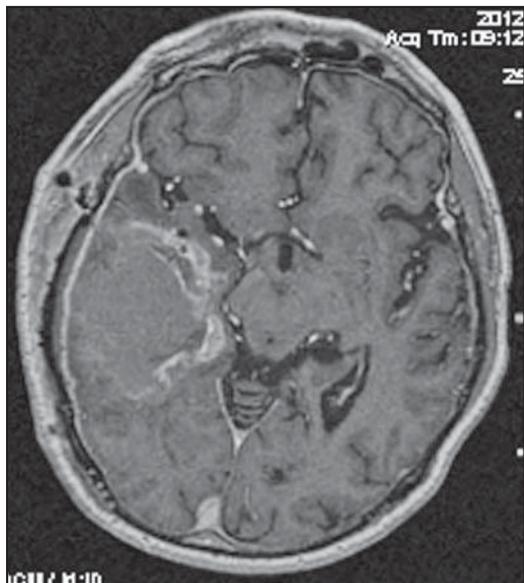


Рис. 5. МРТ головного мозга через 7 дней после удаления крупного метастатического очага правой височной доли.

лобной доле и лучевая терапия на послеоперационную область с СОД 15, 20 и 24 Гр. Выписан в удовлетворительном состоянии без очаговой неврологической симптоматики для дальнейшего лечения у онколога по месту жительства. Спустя 1 месяц при контрольном обследовании состояние больного удовлетворительное, признаков рецидива заболевания не выявлено.

ОБСУЖДЕНИЕ

Приведенное нами клиническое наблюдение является третьим описанным в литературе за последние 15 лет. Первичный рак грудной железы во всех 3-х клинических примерах выявлен в разном возрасте (в 53, 62 и 44 года), при этом возраст последнего больного на 23 года меньше, чем среднестатистический возраст возникновения РГЖ [14, 15]. Гистологическая картина во всех 3-х клинических наблюдениях представлена наиболее распространенной формой РГЖ – инфильтрирующим протоковым раком с выраженной экспрессией белка гена к рецепторам эстрогена, гиперэкспрессией и амплификацией Her-2-*neu*. В наблюдении, описанном С. Nieder, метастаз рака грудной железы в головном мозге был одиночным, располагался в затылочной доле. R.E. Rijnswijk с соавт. описали клиническое наблюдение с множественным метастатическим поражением головного мозга при РГЖ, не детализируя расположение отдельных опухолевых узлов [14, 15]. У нашего больного метастатическое поражение головного мозга было множественным, очаги располагались супратенториально, что сопоставимо с основными особенностями метастазов РМЖ у женщин [16]. Интраоперационно метастатическая опухоль в приведенном клиническом наблюдении представляла собой хорошо васкуляризованную опухолевую ткань, окруженную фибриноидно-некротическими массами. Данная особенность строения метастаза

объясняет отсутствие зоны перифокального отека при МРТ и КТ. Вероятнее всего, некротизирование части опухолевого узла, формирование мелких кист и кальцинатов является следствием применения в ходе лечения химиопрепаратов. Можно предположить, что применение антиэстрогенных препаратов (например, тамоксифена) благоприятно сказывается на стабилизации метастатического опухолевого процесса. К такому же выводу пришла группа ученых во главе с R.E. Rijnswijk [14]. Конечно, такие предположения требуют изучения и подтверждения на большем числе наблюдений. Но даже сопоставление и выявление таких закономерностей на отдельных случаях метастатического поражения головного мозга при РГЖ у мужчин позволит в будущем выработать общие принципы химиотерапии и гормонотерапии в лечении данной категории больных.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. *Zygiogianni A.G., Kyrgias G.* et al. Male breast carcinoma: epidemiology, risk factors and current therapeutic approaches. *Asian. Pac. J. Cancer. Prev.* 2012; 13(1): 15-19.
2. *Fiala L., Coufal O.* et al. Male breast cancer-our experience. *Rozhl. Chir.* 2010; 89(10): 612-618.
3. *Liu T., Tong Z.* et al. Clinicopathological characteristics and survival Analysis of 87 male breast cancer cases. *Breast. Care (Basel).* 2011; 6(6): 446-451.
4. *Saleh F.M., Ansari N.P.* et al. Invasive ductal carcinoma in a young male breast Mymensingh. *Med. J.* 2012; 21(1): 162-164.
5. *Tallón-Aguilar L., Serrano-Borrero I.* et al. Breast cancer in males. *Cir. Cir.* 2011; 79(4): 296-298.
6. *Bourhafour M.* et al. Male breast cancer: a report of 127 cases at a Moroccan institution. *BMC Res. Notes.* 2011; 29(4): 219.
7. *Gabal S., Talaat S.* et al. Secretory carcinoma of male breast: case report and review of the literature. *Int. J. Breast. Cancer.* 2011; 2011: 704657.
8. *Johansson I., Nilsson C.* et al. Gene expression profiling of primary male breast cancers reveals two unique subgroups and identifies N-acetyltransferase-1 (NAT1) as a novel prognostic biomarker. *Breast. Cancer. Res.* 2012; 14(1).
9. *Hicks D.G., Lester S.C.* Diagnostic pathology. *Brest.* 2012; 2-230.
10. *Gonzalez-Perez L.M., Infante-Cossio P.* et al. Mandibular metastases as first clinical sign of an occult male breast cancer. *Int. J. Oral. Maxillofac. Surg.* 2012 Mar 23.
11. *Gonzalez-Perez L.M., Infante-Cossio P.* Nasosinusal metastasis of a breast cancer in a man. *Presse. Med.* 2010; 39(12): 1340-1342.
12. *Kertmen N., Dogan E.* et al. Pure mucinous breast carcinoma with lung metastasis in a young male patient. *Am. Surg.* 2010; 76(8).
13. *Eryilmaz M.A., Igci A.* et al. Male breast cancer: a retrospective study of 15 years. *J. BUON.* 2012; 17(1): 51-56.
14. *vanRijnswijk R.E., van Oostenbrugge R.J., Twijnstra A.* A case of brain metastases from male breast cancer responding to tamoxifen. *Eur. J. Cancer.* 1997; 33(13): 2282-2283.
15. *Nieder C., Jost P.J., Grosu A.L., Peschel C., Molls M.* Report of a male patient with brain metastases from breast cancer. *Breast.* 2003; 12(5): 345-347.
16. *Einstein D.B.* Metastatic cancer to the central nervous system. *Oncology.* 2006; 7: 1621-1634.
17. *Giordano S.H., Buzdar A.U., Hortobagyi G.N.* Breast cancer in men. *Ann. Intern. Med.* 2002; 137(8): 678-687.
18. *Goss P.E., Reid C., Pintilie M., Lim R., Miller N.* Male breast carcinoma: a review of 229 patients who presented to the Princess Margaret Hospital during 40 years: 1955-1996. *Cancer.* 1999; 85(3): 629-639.