

ВОЗМОЖНОСТИ ХИРУРГИИ В ЛЕЧЕНИИ МНОЖЕСТВЕННЫХ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ ПОРАЖЕНИЙ ЛЕГКИХ

ТАРАСОВ В. А.

ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования
Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию»,
Санкт-Петербург

Тарасов В. А. Возможности хирургии в лечении множественных метастатических поражений легких // Мед. акад. журн. 2009. Т. 9. № 3. С. 16–28. ГОУ ДПО «Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию», Санкт-Петербург, 191015, Кирочная, 41.

Метастатические поражения легких имеются у 30–50% больных, умерших от злокачественных опухолей. Подходы к лечению этого состояния, принятые сегодня в качестве стандартов, нельзя назвать эффективными. На основе анализа литературы и собственного клинического опыта хирургического лечения более 300 пациентов автор рассматривает теории патогенеза метастазирования злокачественных опухолей, обосновывает целесообразность хирургического этапа в комплексном лечении таких опухолей легких, описывает тактику обследования больных с множественными метастазами злокачественных опухолей в легкие, критерии их операбельности, особенности хирургического лечения, существующие и разрабатываемые локорегиональные методы лечения, адъювантную терапию в послеоперационном периоде, ближайшие и отдаленные результаты комплексного лечения.

Ключевые слова: легкое, злокачественные опухоли, метастазы, патогенез, хирургическое лечение, локорегиональное лечение.

Tarasov V. A. Potential of surgery in treatment of multiple metastatic pulmonary lesions // Med. Acad. Journ. 2009. Vol. 9. № 3. P. 16–28. Medical Academy of Postgraduate Education, St. Petersburg.

Metastatic pulmonary lesions are present in 30–50% of patients that die because of malignant neoplasms. Approaches to treatment of this condition accepted at present as standard can hardly be considered effective. Based on the review of literature and personal clinical experience of surgical treatment of more than 300 patients with multiple metastatic pulmonary lesions, the author discusses variants of pathogenesis of metastatic process, justifies the appropriateness of surgical stage in complex treatment of metastatic pulmonary neoplasms, describes the principles of assessment of patients with multiple pulmonary metastases, resectability criteria, features of surgery, locoregional therapeutic techniques that exist now and are being developed, postsurgical adjuvant therapy, immediate and long-term results of complex treatment.

Key words: lung, malignant neoplasms, metastases, pathogenesis, surgery, locoregional therapy.

В мире ежегодно от злокачественных заболеваний умирают около 5 млн человек, и каждый год количество вновь заболевших существенно увеличивается. Смерть наступает, как правило, в последней, 4-й стадии заболевания, характерной особенностью которой является наличие метастазов в органах, расположенных в других анатомических областях по отношению к пораженному первичной опухолью.

Легкое – главная мишень для метастазирования почти всех известных злокачественных новообразований, в том числе и для собственных первичных, что принято связывать с тем, что через легкие фильтруется вся венозная кровь и лимфа человеческого организма. Сегодня в легком насчитывают около 40 видов клеток, объединенных в разнообразные ткани, составляющие этот парный орган, который, обладая уникальной способностью газообмена, участвует во всех реакциях организма на повреждения, заболевания и другие патологические состояния. Наряду с жизнеобеспечивающим газообменом клетки легкого выполняют фильтрационно-очистительную,

экскреторную, секреторную и иммунную функции. Легкое участвует в выработке факторов свертывания крови, в липидном обмене, в синтезе целой гаммы биологически активных веществ, в том числе гормонов и рецепторов к ним. Легкое принимает непосредственное участие в защите организма при резких изменениях внешних температур и является одним из регуляторов температурного баланса. Общая площадь дыхательной поверхности легких почти в 80 раз больше поверхности кожи и составляет примерно 160 м² [1].

При патологоанатомических исследованиях метастазы в легкие обнаруживают у 30–50% больных, умерших от опухолей разнообразной локализации [29, 38]. По международной классификации у больных с отдаленными метастазами в легкие или иные органы устанавливают 4-ю стадию онкологического процесса, и стандартным подходом является паллиативная медикаментозная или симптоматическая терапия. Попытки системной химиотерапии метастатических поражений легкого, основанной на подборе

медикаментозных схем, в связи с иммуногистохимическими и молекулярно-генетическими исследованиями удаленной первичной опухоли, чреватой ошибкой, поскольку клетки метастазов часто имеют иную экспрессию опухолевых маркеров. Подтверждающие это положение исследования экспрессии 8 опухолевых маркеров в первичных и метастатических опухолях, которые мы проводим совместно с проф. Р.В. Орловой и А.Г. Раскиным, будут опубликованы в ближайшее время. К сожалению, существующий подход к лечению метастатических поражений легких не позволяет ни избавить больного от опухоли и ее осложнений, ни получить стойкой ремиссии и длительного выживания. Общая пятилетняя выживаемость при медикаментозном лечении метастазов в легкие менее 5%. Исключения составляют лишь больные молодого или среднего возраста с солитарными метастазами в легкие, которым в большинстве онкологических клиник все же предложат хирургическое лечение при условии удаленной первичной опухоли и хороших функциональных возможностей. Но в случае рецидива возможность повторной операции, как правило, не рассматривают. Прогрессирование метастатического процесса на фоне системной химиотерапии или ее плохая переносимость заставляет онкологов и даже пациентов отказаться от медикаментозного лечения, и такие больные гибнут от дыхательной и сердечной недостаточности в результате разнообразных осложнений, связанных с метастазами и раковой интоксикацией.

МЕХАНИЗМЫ МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ

Принято считать, что метастазы в легком образуются вследствие попадания опухолевых клеток из первичной опухоли по системе полых вен в легочные артерии и капилляры легких и/или в систему верхней полой вены из грудного лимфатического протока, в случае поражения лимфатических узлов. Некоторые исследователи полагают, что метастазы, прорастающие бронхи, формируются также и вследствие гематогенного распространения опухолевых клеток по бронхиальным артериям. Метастазы в легком могут возникать вследствие злокачественного поражения органов груди (легкое, плевра, пищевод, вилочковая железа, ткани грудной клетки) как путем транспорта раковых клеток по сосудам, так и в результате прямого контактного распространения на здоровые ткани или диффузионным путем. Последний характерен при поражении лимфатического аппарата средостения с полным блоком лимфооттока и формированием лимфангитического карциноматоза, который нередко сопровождается карциноматозом плевры, а в некоторых случаях и брюшины. Описаны инвазии метастазов в полую вену, аорту, перикард и сердце [19, 35]. Если бы подобного механизма было доста-

точно, то при любых метастатических поражениях других органов легкие поразились бы всегда, что не подтверждается практикой.

Экспериментальные исследования свидетельствуют, что введение популяции опухолевых клеток в венозный кровоток приводит к очаговой эмболизации васкулярного ложа первого органа-фильтра, например легкого, что в последующем приводит к формированию метастатического очага [7]. Большая же часть внутривенно введенных опухолевых клеток разрушается или оседает в капиллярных ложах органа-фильтра и не в состоянии циркулировать в крови. Очевидно, именно поэтому нам ни в одной научной публикации не удалось найти ни одной фотографии опухолевых клеток, выделенных из крови больных с метастатическими карциномами.

Клиническая практика все более убеждает нас, что метастазирование злокачественной опухоли – процесс весьма индивидуальный и разнообразный, поскольку опухолевая трансформация может распространяться по слизистой оболочке или подслизистому слою, по наружной стенке артерий, вен, лимфатических сосудов и нервных стволов. «Раковые» клетки способны перемещаться вместе с артериальной и венозной кровью и лимфой, чтобы создать в органе новую опухолевую колонию за счет разрушения его тканей, имеющих иной гистогенез. Но закономерностей, связанных только с анатомическими особенностями кровообращения, при метастазировании в легкие нет, поскольку изолированные метастазы колоректального рака в головной мозг или метастаз в надключичный лимфатический узел при отсутствии регионарного опухолевого лимфаденита карциномы желудка или легкого без специфической аффинной связи между опухолевыми клетками и органом-мишенью объяснить сложно. Поэтому высказанная 120 лет тому назад гипотеза знаменитого английского хирурга Стефана Педжета о том, что опухолевые клетки («семена») могут дать рост злокачественной опухоли только в том случае, если орган-мишень («почва») создаст условия для ее возникновения, подтверждается практикой. Например, паллиативное лечение карциноматозного асцита с помощью создания перитонеально-венозного шунта, обеспечивающего прямое поступление раковых клеток в кровоток, не увеличило числа больных с метастазами в легкие [13, 24, 33, 34].

Многолетняя выживаемость без рецидива отдельных больных, перенесших резекции магистральных сосудов, пораженных опухолью, или удаления опухолевых тромбов из полых вен, заставляет предположить:

- 1) постоянной циркуляции опухолевых клеток в кровотоке у больных с карциномами нет, но существует их целенаправленный периодический

транспорт в определенные промежутки времени (отсев) от одного очага опухоли в новое место, «удобное» для образования новой опухолевой колонии, т. е. к органу-мишени;

- 2) транспорт клеток и создание новой опухолевой колонии в другом органе не может происходить без контроля и обмена регуляторными сигналами между органом, несущим первичную опухоль, и органом-мишенью, в котором формируются метастазы;
- 3) свободный транспорт раковых клеток эпителиального происхождения через органы-фильтры (печень, легкие, мозг, кости, селезенку, щитовидную железу и эндокринные органы) возможен только в том случае, если раковые клетки карциномы, имеющие эпителиальный (стационарный) фенотип, в короткое время изменили его, например, на эндотелиальный или лимфоцитарный (блуждающий). В противном случае, никакой экстравазации для образования опухолевой метастатической колонии или клеточной ниши не произойдет, поскольку эндотелиальные клетки капилляров не образуют интегриновых сигнальных контактов-пропусков с клетками иного фенотипа, да и раковые клетки эпителиального фенотипа в кровотоке сами будут являться хорошей мишенью для всех киллерных клеток крови;
- 4) орган, «ожидаящий» раковые клетки для формирования метастазов и готовый к их приему, должен экспрессировать на эндотелии своих венозных капилляров интегриновые сигнальные адгезивные молекулы для формирования контактов с опухолевыми клетками. И только после образования контактов-пропусков эндотелий венул способен осуществить экстравазацию опухолевых клеток по направлению к месту формирования будущей раковой клеточной ниши. Можно предполагать, что интегриновой экспрессии эндотелия венул для адгезии с опухолевыми клетками должна предшествовать периваскулярная цитокиновая активность с хемокиновыми сигналами для определения вектора и места метастазирования. Не исключено, что, по аналогии с воспалением, цитокиновая активность и хемокиновый сигнальный путь появляются в связи с первоначальной экспрессией сигналов гипоксии, например, белков семейства HIF (гипоксия индуцибельный фактор), которые имеют место еще при дисплазии и выражены при раке [12, 36, 37].

Если все выше высказанные предположения верны, то тогда следует совершенно определенный вывод – процесс развития и роста опухоли и ее способность к метастазированию контролируется

и обеспечивается самим организмом, что не может происходить без центральной регуляции.

Отдавая дань научной прозорливости С. Педжета, нельзя не упомянуть и о строгой теории Д. Юинга, который предложил идею механической фильтрации отделившихся опухолевых клеток с последующим ростом метастазов в органах, получающих кровоток или отток лимфы из органа, пораженного первичной опухолью. Эксперименты по внутривенному введению культуры опухолевых клеток животным с эмболизацией легочных капилляров приводили к развитию метастазов в легком [13]. Возможность развития легочных метастазов без экстравазации, но в результате эмболизации сосудов подтвердили и другие исследователи [3, 4]. В этом случае, вероятно, образование раковых клеточных ниш происходит в объеме единого первичного опухолевого эмбола, состоящего из колоний опухолевых клеток, «упакованных» в микросгусток крови, который, «прикрепив» опухолевую «колонию» клеток к эндотелию капилляров, и явился матрицей для формирования раковой клеточной ниши внутри капилляра – нового очага опухоли, который отличается от родительского (первичного), как правило, более агрессивными свойствами с тенденцией к дальнейшей экспансии на ткань легкого. Этот механизм, по-видимому, лежит в основе крупных солитарных метастазов.

Механизм переноса отдельных раковых клеток эндотелиального фенотипа, способных образовывать интегриновые контакты-«пропуски» с эндотелием венул и формированием опухолевой колонии-метастаза, следует, по-видимому, считать контролируемым метастатическим процессом. Механизм же образования метастаза после блокирования капилляров опухолевыми эмболами во многом случаен, зависит от распада опухоли и процесса разрушения сосудов, а также непосредственно зависит от места расположения органа, несущего опухоль, по отношению к органам-фильтрам, расположенным на пути венозного кровотока. Этот механизм первоначально можно признать неконтролируемым. Однако, даже в случае опухолевой тромбоэмболии васкулярного ложа легкого, значение специфических сигнальных взаимоотношений между растущими в эмболах клетками и эндотелием сосуда переоценить невозможно. Это подтверждают эксперименты Chackert и соавт. (1988), которые, вводя в сонные артерии мышам разные культуры меланом, получали разные варианты опухолевого роста. Так, эмболия меланомой В16 приводила к росту в менингеальной оболочке, а К-1735 – продуцировала метастазы в веществе мозга. Fidler, вводя в кровоток животным культуру раковых клеток с меченой ДНК, показал, что через 24 ч в органах-фильтрах остаются менее 0,01% выживших клеток, которые и дают начало росту метастаза [7, 8].

Большинство исследователей связывали процесс приобретения злокачественного роста с генетической нестабильностью опухолевых клеток, что было доказано путем сравнения молекулярно-генетических профилей опухолей, не дающих метастазов, с данными, полученными из опухолей, имеющих большую метастатическую способность. Число генетических мутаций в клетках метастазирующих опухолей было существенно выше [6]. Дальнейшие исследования показали, что даже в метастатических опухолях не все клетки способны к метастазированию, что подчеркивало предсуществующую в опухоли гетерогенность клеточной популяции; это подтверждается и гистологической характеристикой, поскольку основной морфологической особенностью опухоли является полиморфизм [9, 21]. Молекулярно-генетические исследования ДНК во многих первичных опухолях, с помощью которых удается обнаружить характерные комбинации мутированных генов, в настоящее время позволяют онкологам осуществлять прогноз заболевания, предсказывая, например, развитие остеолитических метастазов в кости или даже метастатических поражений легких, печени или почки [8, 15, 16, 28, 30, 31]. Клиническая практика также свидетельствует о том, что при упорных рецидивах после оперативного удаления опухоли или после системной химиотерапии, межрецидивные промежутки, как правило, уменьшаются, а разнообразие в метастазировании увеличивается. Последнее обстоятельство проходит с накоплением генных мутаций и изменением фенотипа, поскольку опухолевые клетки создают колонии-метастазы в других тканях, совершенно отличающихся от органа, первично пораженного опухолью. Онкологи описывают множество признаков приобретения клетками злокачественного фенотипа, главными из которых представляются: 1 – трансформация энергопродукции с окислительного фосфорилирования на анаэробный гликолиз, основным продуктом которого является лактат; 2 – выключение каскада апоптотических сигналов; 3 – местное распространение опухоли с включением в опухолевый инфильтрат соседних органов, т. е. процесс инвазии; 4 – транспорт опухолевых клеток по сосудам от первичного опухолевого узла в отдаленные органы с формированием там опухолевых клеточных ниш, т. е. метастазирование; 5 – отсутствие противоопухолевой цитотоксической иммунной атаки.

В отличие от инфекционных и воспалительных заболеваний, клиника которых характеризуется ярко выраженным синдромом системного воспаления, метастатический процесс протекает незаметно, что свидетельствует об отсутствии системного иммунного ответа на развитие опухоли, за исключением относительно небольшого числа случаев паранео-

пластического синдрома. Революционное открытие опухолевого артериального, венозного и лимфатического неоангиогенеза, а также опухолевого нейрогенеза позволяет считать, что онкогенез, даже если он инициирован случайно, в течение короткого времени уже полностью контролируется организмом и подчиняется парадоксальной задаче – увеличить массу опухоли любыми путями и механизмами, даже ценой собственной жизни. Прогрессирующая трансформация нормальных тканей в опухолевую массу с распространением этого процесса в виде метастазов на изначально непораженные органы, несомненно, имеет программный характер. Поскольку «раковая программа» завершается смертью субъекта, а нейробластомы обнаружены у дрозофилы, появившейся за сотни миллионов лет до человека, то любая самостоятельная «раковая программа» должна была бы исчезнуть в эволюции живого. Именно поэтому я рассматриваю «раковую программу» как ошибку другой важнейшей для эволюционного развития млекопитающих и человека программы. На эту роль теоретически больше всего подходит «эмбриональная программа», в которой отработаны механизмы «инвазии» (фаза гаструляции), «метастазирования» (трансформация гемопоэза у эмбриона), характерны быстрый рост в условиях гипоксии, отсутствие иммунной атаки при гистонесовместимости плода и матери, ангиогенез, нейрогенез и множество других схожих признаков.

Ангиогенез в организме человека и животных может реализоваться по многим отдельным сигнальным путям, но обычно включает четыре главных события: 1 – протеолиз внеклеточных матриксных белков с потерей периваскулярных клеток; 2 – синтез, отделение, миграция и пролиферация коммитированных эндотелиальных клеток-предшественников; 3 – формирование микрососудов, включая синтез молекул внеклеточного матрикса и рекрутирование перицитов; 4 – созревание сосудов и стабилизация васкулярных структур. В ответ на ангиогенные стимулы эндотелиальные клетки-предшественники способны продуцировать высокий уровень матриксметаллопротеиназ, способных разрушать и базальную мембрану и внеклеточный матрикс, одновременно усиливая пролиферацию и хемотаксис [10, 11, 22]. Все эти протеолитические события «работают» на опухолевую прогрессию, поскольку прямым образом нарушают нормальное обновление окружающих опухоль здоровых тканей.

В поздней стадии ангиогенеза, в фазе созревания, эндотелиальные клетки вновь синтезируют матрикс, а перициты и гладкомышечные клетки синтезируют молекулы, блокирующие рост эндотелиальных клеток [5, 17, 23]. Широкий спектр клеточной активности, интегрированной в ангиогенез с продукцией

распространяющейся 3-размерной васкулярной сети, во многом определяется генной экспрессией клеток, вовлеченных в этот процесс. Такие факторы, как семейства VEGF (СЭФР – сосудистый эндотелиальный фактор роста), ангиопоэтины и их рецепторы, семейства FGF (ростовой фактор фибробластов), PDGF (тромбоцитарный ростовой фактор), TGF (трансформирующий ростовой фактор-бэтта), интерлейкин-8 и TNF-альфа (фактор некроза опухоли-альфа), включены в опухолевый неоангиогенез и определяют его индивидуальность у каждого больного. Соответственно, включение программы «эмбрионального васкулогенеза» раковыми клетками, имеющими разнообразные мутации генов, вероятно, не позволяет ее выключить вследствие нарушения механизмов обратной связи, поскольку опухолевая трансформация происходит в условиях гипоксии и распространяется, подобно волне, на периферию, оставляя в центре некроз или зону, неспособную ни принимать, ни передавать сигналы. И так, включение протеолитических механизмов произошло в ранней стадии неоангиогенеза, но так и не выключено вследствие отсутствия поздней стадии (эффект испорченной дорожки на патефонной пластинке).

Но стимуляция всех звеньев ангиогенеза происходит и под влиянием сигналов, обусловленных нейротрофическими факторами: такими семействами, как NGF (ростовой фактор нерва), bFGF (основной ростовой фактор фибробласта), BDNF (нейротрофический фактор головного мозга), VEGF, нейропипилины, семафорины, плексины и их рецепторы [14, 20]. Вышеперечисленные факторы способствуют развитию и сосудов, и нервов. Циркулирующие стволовые коммитированные клетки также содействуют как неоваскуляризации, так и нейрогенезу. Исследования с флуоресценцией и гибридизацией показали, что приблизительно 5% эндотелиальных клеток-предшественников костно-мозгового происхождения инфильтрируют опухоли [27].

Исследователи, изучавшие цитоархитектонику легкого при возникновении в нем метастазов карциномы толстой кишки, светлоклеточного рака почки и рака молочной железы, выделили три типа роста опухоли по признаку интенсивности неоангиогенеза:

1. Ангиогенный рост опухоли (деструктивный) – характерна деструкция паренхимы легкого с формированием опухоли-ассоциируемой стромы на границе раздела опухоли и нормальной ткани.
2. Промежуточный, или папиллярный, рост, при котором сохраняется альвеолярная структура паренхимы легкого с формированием на поверхности раздела стромальных «черенков», содержащих капилляры из альвеолярной септы. Неоангиогенез возникает вследствие кооперации альвеолярных кровеносных сосудов.

3. Неангиогенный – альвеолярный рост с кооперацией септальных сосудов без образования стромы.

По-видимому, на различие форм роста метастазов повлияло и парциальное давление кислорода в месте формирования первичного опухолевого фокуса, т. е. форма роста может зависеть от степени гипоксии, при которой возможен рост конкретной опухоли.

Таким образом, проблема гетерогенности представлена и в формах роста опухоли, что чрезвычайно важно для определения мишеней в дальнейшей терапии.

Ни для развития опухоли, ни для неоангиогенеза или неонейрогенеза организм не изобретает каких-то новых механизмов, а успешно использует эволюционно-выработанные программы, усовершенствованные в эмбриогенезе каждого человека. Сегодня уже хорошо известно, что главные пути регуляции нейронального развития: Wnt-путь, RSTK-путь, TGF-б-путь, Hedgehog-путь, Notch-путь и RTK-путь – вовлечены в развитие злокачественных опухолей, в том числе и в метастатическую навигацию. Поскольку основным объектом «раковой программы» является злокачественная первичная и/или метастатическая опухоль, то хирургическое удаление всех опухолевых масс способно в кратчайшее время остановить угрожающую смертью программу, предупредить связанные с опухолевыми массами осложнения и создать максимально выгодные условия для проведения любых терапевтических схем, предназначенных исключительно для предотвращения рецидива.

КЛАССИФИКАЦИЯ ЛЕГОЧНЫХ МЕТАСТАЗОВ

По предполагаемому механизму распространения и локализации метастазы в легкое принято делить на гематогенные (метастазы в паренхиму легкого), лимфогенные (метастазы в лимфатические узлы легкого и средостения), диффузионные или имплантационные (метастазы в плевру, перикард, карциноматозный лимфангит). На самом деле гематогенный метастаз в легком может образоваться и в результате попадания группы раковых клеток из лимфатической системы, а метастаз в лимфатическом узле – в результате попадания в него группы раковых клеток по артериальному кровотоку. По количеству метастазы делят на солитарные (один метастаз в одном легком), единичные (до трех метастазов в одном легком), множественные (более трех метастазов в одном легком).

Различают также одностороннее или двухстороннее поражение. Кроме того, метастазы, обнаруженные одновременно с первичной опухолью, называют

си
хо.
же
ви
чр
сс
ру
сл
м
гс
о:
т:
у:
м
г
п
в
э
т

ци-
ы.
та-
а в
фо-
зни
юй

ед-
ай-
пей

еза
-то
ци-
ан-
же
ей-
-б-
ов-
гом
ьку
тс-
кая
ле-
ить
ть
я и
де-
ых

не-
де-
ко-
лы
ан-
но-
ый
ате
ес-
- в
гок
та-
ом
ег-
ом

он-
ен-
ют

синхронными, а выявленные позже первичной опухоли или после ее удаления – метакронными.

Среди всех больных с метастатическими поражениями примерно в 1% случаев обнаружить первичную опухоль не удастся. Вероятно, это следствие чрезвычайно активного нео-ангиогенеза в сочетании со стимуляцией пролиферации клеток стромы, окружающих опухоль. Активация последних может сдерживать рост первичной опухоли и с развитием метастазов в иных органах. Наш опыт хирургического лечения более 2000 больных с метастатическими опухолями различных локализаций позволяет считать, что первичную опухоль в этих случаях чаще удастся выявить в сроки от 1 до 8 мес после удаления метастазов. Но это удастся только благодаря хирургическому удалению всех метастатических очагов с последующим медикаментозным лечением, поскольку в иных случаях смерть наступает в ближайшие 3–4 мес. Выявлены следующие варианты метастатических поражений легких:

- 1) метастазы в паренхиму легкого без прорастания висцеральной плевры, долевых бронхов или сосудов, кровоснабжающих легкое или его доли;
- 2) метастазы в паренхиму легкого с прорастанием в главные или долевые бронхи, или сосуды, кровоснабжающие легкое или его доли;
- 3) метастазы в паренхиму легкого с прорастанием висцеральной плевры;
- 4) метастазы в паренхиму легкого с прорастанием в соседние органы (перикард, сердце, костно-мышечные структуры грудной стенки, магистральные сосуды, трахея);
- 5) метастазы в лимфатические узлы легкого и средостения с карциноматозным лимфангиитом или без такового;
- 6) метастазы в лимфатические узлы средостения с прорастанием в трахею и главные бронхи;
- 7) метастазы в плевру с карциноматозным плевритом или без выпота с вовлечением структур легкого;
- 8) метастазы в костно-мышечные структуры грудной стенки с вовлечением легкого;
- 9) разнообразные сочетания вышеуказанных опухолевых поражений.

Метастазы различных внелегочных опухолей располагаются в легком, как правило, субплеврально, а размеры их чаще всего менее 1 см. Метастазы в центральных отделах паренхимы, как правило, крупнее субплевральных, но их во много раз меньше.

КЛИНИКА МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЕГКИХ

У большинства больных с метастазами в легкое отсутствуют всякие клинические проявления пора-

жений легких и иных органов груди. Менее чем у 10% больных отмечались сухой кашель, неприятные ощущения или боли в грудной клетке, одышка, повышение температуры тела, появление крови в мокроте. Наличие таких патологических клинических признаков означает, что метастатический процесс имеет некоторую давность и прогрессирует. Прогрессия вызывает такие осложнения, как карциноматозный плеврит, компрессия бронха или легкого, ателектаз с развитием пневмонита, распространение опухоли на париетальную плевру, лимфатический аппарат с вовлечением в опухолевый процесс диафрагмального нерва, грудных симпатических узлов или возвратного нерва. Болевой синдром часто означает, что метастатический процесс распространился на париетальную плевру, позвоночник, ребра, грудину, межреберные нервы, а синдром верхней полой вены говорит о вовлечении ее в опухолевый процесс. При метастатическом поражении достаточно редко встречается паранеопластический синдром, который проявлялся парестезиями, болевым синдромом в суставах, скованностью движений, мышечной слабостью. Мы наблюдали паранеопластический синдром при метастатическом раке почки и метастазах остеосаркомы в легкие. Метастазы в верхушечный или верхушечно-задний сегменты иногда сопровождаются синдромом Панкоста-Тобиаса. Появление жидкости в плевральной полости или полости перикарда – характерный признак карциноматоза, однако при метастазах в легкие мы нередко выявляем карциноматоз плевры и перикарда без выпота. Скучная клиническая картина метастатического поражения легкого может внезапно смениться яркой клиникой легочного кровотечения, абсцесса легкого или эмпиемы плевры, болевым синдромом в плече на стороне поражения, компрессией легкого и органов средостения, синдромом верхней полой вены.

ДИАГНОСТИКА МЕТАСТАЗОВ В ЛЕГКОЕ

Метастатический рост в легком может происходить в виде диффузной консолидации, диффузной лимфатической инфильтрации, иметь эндобронхиальный или перибронхиальный рост или легочную эмболию. Метастазы в плевру могут встречаться в виде небольших белесоватых фокусов, выявляемых лишь при операционной ревизии, но со временем эти фокусы трансформируются в узлы или стелются, инфильтрируя париетальную плевру. Если при таком карциноматозе возникает эмпиема плевры, то при обычном гистологическом исследовании нередко ошибочно устанавливают мезотелиому.

Поскольку метастазирование относится к основным признакам злокачественного процесса, то, неза-

висимо от локализации первичного очага, каждого больного с солидной опухолью необходимо обследовать всеми имеющимися диагностическими методами, как говорится «с ног до головы». Однако на практике многим больным с опухолями желудка, кишки, почки или яичника метастатические очаги в легких пытаются контролировать с помощью флюорографии или рентгенографии легких. У ряда больных эти методы действительно позволяют выявить метастазы в легком, но только в том случае, если их диаметр приближается к 2 см или более. Но для успешного лечения необходимо выявлять метастазы значительно раньше, когда их диаметр существенно меньше и не превышает 1 см, что находится за пределами возможностей рентгенографии, не говоря о флюорографии. Наши исследования позволяют считать, что рентгенография легких не позволяет выявить метастазы почти у 70% больных. Поэтому рентгенография и флюорография грудной клетки неприемлемы для обследования онкологического больного.

Основным диагностическим методом контроля метастатического поражения легких является спиральная компьютерная томография (СКТ) с шагом 5 мм, которая позволяет выявлять очаги в легком при диаметре 1 см с чувствительностью 95%, а менее 1 см – с чувствительностью 91% [35]. Во время операции мы нередко находим в легком существенно больше метастазов, чем при СКТ, однако, как правило, только при диаметре метастатических фокусов менее 5 мм.

Магнитно-резонансная томография (МРТ), обладая замечательным преимуществом перед рентгеновскими методами – отсутствие ионизирующей радиации, высокоэффективна в визуализации сосудов, плечевого сплетения и структур грудной стенки. Но визуализации паренхимы структур легкого препятствуют особенности прохождения сигнала и искажение магнитного поля в легком, где чередуются спавшиеся и воздушные участки. Возникший градиент сигналов изменяет гомогенность магнитного поля, что затрудняет диагностику заболевания или повреждения легкого.

Позитронная эмиссионная томография (ПЭТ), основанная на особенности метаболизма опухоли, в клетках которой уровень гликолиза должен быть существенно выше, чем в нормальных тканях, должна бы обладать, благодаря высокой специфичности, неоспоримым преимуществом перед всеми другими методами диагностики опухолевых процессов. Но интенсивность гликолиза в различных опухолях существенно различается, а используемая фтордезоксиглюкоза (ФДГ) по-разному захватывается опухолевыми и здоровыми клетками и, фосфорилируясь, превращается в ФДГ-6-фосфат, не участвует далее в гликолитических реакциях, как, например, глюко-

за-6-фосфат, а потому остается в клетке, но может из нее и выбрасываться (по-видимому, такими же механизмами, как и при синдроме множественной лекарственной устойчивости).

Поэтому целесообразно сочетание ПЭТ-СКТ, с помощью которого можно выявить узлы в легком, невидимые для СКТ, определить в какой-то степени метаболическую активность лимфатических узлов в средостении, выявить экстраторакальные очаги и помочь в диагностике послеоперационного рецидива. Выявив метастазы в легких, мы переходим к их количественной оценке: определяем точную локализацию всех выявленных опухолевых очагов, их количество, минимальный и максимальный диаметр (в см). Вычислив средний диаметр метастаза (в см) и умножив его на количество метастазов, мы получаем количественный параметр – число М, которое в определенной степени позволяет косвенно судить о массе метастатического процесса. Такой показатель может влиять на хирургическую тактику.

Изучив результаты хирургического лечения более 300 больных с множественными двусторонними метастазами в легких, мы пришли к следующим выводам:

1. Если число М не превышает 12 см, то при компенсированном состоянии больного возможно удаление метастазов из обоих легких в процессе одной операции.
2. Если число М в пределах от 12 до 60 см, то удаление метастазов безопаснее выполнять в два этапа, начиная с менее пораженного легкого. Это связано с тем, что во время операции мы зачастую обнаруживаем значительно большее количество метастазов, чем по данным СКТ на этапе планирования операции. Если при этом на меньшей стороне поражения нам удастся удалить все опухолевые очаги и сохранить достаточное количество легочной паренхимы, то через 4–5 нед на стороне с большим поражением мы можем выполнить любые резекции, вплоть до пневмонэктомии. Если же во время операции мы обнаруживаем, что даже на меньшей стороне поражения мы не в состоянии удалить все опухолевые очаги, сохранив легкое, то операция на втором легком теряет всякий смысл.
3. Если число М превышает 60 см, то таким больным мы отказываем в оперативном лечении, поскольку ни в одном подобном случае нам не удалось удалить все опухолевые узлы даже путем последовательных операций.

Важным диагностическим методом является также фибробронхоскопия, которая позволяет выявить прорастание или сдавление опухолью главного или долевого бронха, что существенно влияет на объем и технику резекции легкого.

ХИРУРГИЧЕСКОЕ УДАЛЕНИЕ МНОЖЕСТВЕННЫХ МЕТАСТАЗОВ В ЛЕГКОЕ

Первое описание резекции метастазов легкого при саркоме грудной клетки было опубликовано в 1882 г. Weinlechner, который резецировал легкое с метастазом саркомы вместе с частью грудной стенки, но больной после операции погиб. Divis в 1926 г. в Праге успешно выполнил удаление метастаза из легкого, а в 1939 г. Vigneu и Cherrhill выполнили верхнюю лобэктомию у больной с солитарным метастазом рака почки в легкое. Больная прожила после операции 12 лет! Поскольку метастаз в легкое возникает вследствие образования фокуса опухоли вокруг сосудистых структур (первый контакт «раковых клеток» с эндотелием капилляров), то при одиночном метастазе, не выходящем за пределы сегмента, оптимальной операцией является удаление пораженного сегмента. Если же метастаз распространился на два сегмента, то лобэктомию предпочтительнее атипичной резекции. При этом мы иссекаем несколько лимфатических узлов корня легкого и средостения для срочного гистологического исследования. При выявлении опухолевого роста выполняем лимфодиссекцию корня легкого и средостения на стороне поражения.

Наш подход к хирургии при множественных двусторонних метастазах в легкие базируется на следующих положениях:

1. Больной с множественными двусторонними метастазами в легкие может рассматриваться как кандидат для планового хирургического лечения только в том случае, если с помощью одной или нескольких последовательных операций хирургам удастся избавить больного от всех выявленных опухолевых масс.
2. Множественные двусторонние метастазы в легкие не являются противопоказанием ни для каких экстренных или срочных оперативных вмешательств, выполняемых по поводу осложнений, непосредственно угрожающих жизни больного.
3. Плановое хирургическое удаление метастазов из легкого проводим только после удаления первичной опухоли, что иногда можно выполнить одновременно во время операции первого этапа (так, при раке правой почки и двусторонних метастазах в легкие первым этапом выполняем нефрэктомия с лимфодиссекцией + удаление метастазов из одного легкого, вторым этапом – через 3–4 нед – удаление метастазов из второго легкого). Исключение – легочное кровотечение, при котором резекцию легкого выполняем в первую очередь.
4. При сочетании резектабельных метастазов в легкие, печень и головной мозг у операбельно-

го больного, первым этапом удаляем метастазы из головного мозга, вторым – из печени, а затем приступаем к хирургии легких.

5. При $M < 12$ см оперативное удаление метастазов может быть выполнено одновременно из обоих легких; при M от 12 до 60 см – его безопаснее выполнять в два этапа, начиная на стороне меньшего поражения. Число $M > 60$ см означает, что удаление всех метастатических опухолей в нашей клинике невозможно.
6. Больным старше 60 лет или имеющим сопутствующие заболевания, повышающие риск операции, метастазы удаляем последовательно с интервалом от 3 до 5 нед.
7. Выбор оперативных приемов должен обеспечивать полноту удаления всех легочных метастазов с максимальным сбережением непораженной легочной ткани.

Операционный доступ, оперативный прием.

Вертикальная стернотомия – наиболее часто используемый нами доступ при симультанном удалении метастазов из обоих легких ($M < 12$ см). Преимущество этого доступа – возможность установления точного диагноза при минимальной травме с помощью пальпации и операционной биопсии любого участка любого органа, расположенного в грудной клетке. Если расчетное количество метастазов значительно меньше фактически обнаруженного во время операционной ревизии, то их удаление следует ограничить лишь одним легким. Если же обнаруженные метастазы в базальных отделах легкого вследствие интимного контакта с сосудами «неудобны» для удаления из стернотомии, то последнюю легко дополнить переднебоковой торакотомией с любой стороны. То же относится к лимфодиссекции органов средостения. Полнота и безопасность лимфодиссекции в значительной степени зависит от величины угла операционной раны, поэтому конверсия стернотомии возможна даже в двустороннюю торакотомия. Поперечная стернотомия с двусторонней торакотомией (доступ «clamshell») также используется при удалении метастазов из обоих легких. Преимуществом этого доступа является хороший обзор воротных структур обоих легких, который обеспечивает двусторонняя торакотомия, а поперечная стернотомия позволяет уменьшить вероятность аритмий при операционной компрессии во время фиксации сердца.

Переднебоковая торакотомия – доступ, применяемый нами при двухэтапных операциях. Этот доступ представляется нам наиболее приемлемым для удаления метастазов из любых сегментов одного легкого. Переднебоковая торакотомия может быть дополнена частичной вертикальной стернотомией или переведена в доступ Masaoka при поражении метастазами верхней поллой вены и ее притоков, подключичной

артерии, плечевого ствола или плечевого сплетения. Такая конверсия доступа наиболее удобна для лимфодиссекции органов средостения с обеих сторон.

Использование торакоскопии для удаления метастазов из легкого должно быть исключением, поскольку этот метод лишен основного способа операционной диагностики метастатических поражений – пальпации, а значит, чреват диагностической ошибкой.

В хирургическом лечении множественных метастазов в легкое в нашей клинике используются следующие операции:

- *Пневмонэктомия* – при множественных двусторонних метастазах является самой редкой и вынужденной операцией, чаще второго этапа, показанием к которой является вовлечение в опухолевый процесс стенки главного бронха или легочной артерии. В двух случаях нам удалось при прорастании опухоли наружной стенки левой легочной артерии удалить только верхнюю долю, благодаря резекции ее пораженной стенки с последующим сосудистым швом.
- *Лобэктомия* – выполняется в случаях поражения долевого бронха или сосудов доли либо при сливных метастазах, занимающих паренхиму двух сегментов.
- *Сегментэктомию* выполняем только в том случае, если метастаз интимно связан только с сегментарным бронхом и/или сегментарными сосудами.
- *Атипичную резекцию* легкого выполняем в тех случаях, когда множественные метастазы расположены на расстоянии менее 2 см друг от друга. Линию резекции легкого намечаем не менее чем в 2 см от края пальпируемого метастаза, следя за тем, чтобы оставшаяся часть легочной паренхимы не была деформирована, хорошо вентилировалась и кровоснабжалась. Рану легкого ушиваем непрерывной атравматической нитью.
- *Энуклеация метастазов* – хирургический прием, наиболее часто используемый при множественных двусторонних метастазах. Он позволяет удалить метастатическую опухоль в пределах здоровых тканей, максимально сохраняя паренхиму легкого. Условие для энуклеации – шов раны легкого без нарушения вентиляции или кровоснабжения сегмента.
- *Диатермокоагуляцию* используем при метастазах диаметром менее 3 мм. При этом коагулируем окружающую метастаз легочную ткань в пределах 3–4 мм. Диатермокоагуляция метастазов большего диаметра может повлечь трудности с аэростазом и гемостазом.

Комбинированные операции. Почти у 10% всех больных с метастазами в легких процесс распространялся на плевру, грудную стенку с разрушением ребер, грудины и метастазами в тела позвонков. Переднебоковая торакотомия, удобная для удаления метастазов из легкого, не обеспечивает хирургу полноценный доступ ни к полой вене и ее притокам, ни к плечевоголовному стволу, ни к левой сонной или подключичной артерии. Мы модифицировали передний доступ Masaoka, предложенный для резекции рака Пэнкоста-Тобиаса, добавив вычленение грудинного конца ключицы или косое пересечение рукоятки грудины медиальнее ключицы, для того, чтобы можно было отвести ключицу, не повреждая стенки подключичной артерии и вены, которые часто вовлекаются или граничат с метастазами. Мы также рассекаем межреберные мышцы по 4-му межреберью до позвоночника и, в зависимости от объема поражения, либо выполняем частичную стернотомию, либо пересекаем все реберные хрящи от 4-го ребра и выше, чтобы максимально отвести образовавшуюся переднюю «створку» грудной клетки. Вышеописанный доступ не только обеспечивает хороший подход к магистральным сосудам органов груди и шеи и стволам плечевого сплетения, но и позволяет оперировать на телах позвонков.

При сочетании гематогенных метастазов в легкие с карциноматозом плевры мы у 16 больных выполнили резекцию легкого с удалением всех метастазов и пораженной плевры. Операцию завершили химиогипертермической перфузией плевральной полости закрытым способом при температуре в плевральной полости 44 °С. Время перфузии составляло 90 мин, доза митомицина С – 20 мг, объемная скорость перфузии 2–2,5 л / мин. В 3 случаях, в связи с неустойчивой гемодинамикой после удаления метастазов и плеврэктомии, гипертермическая перфузия была отсрочена и выполнялась в сроки от 5 до 7 сут после циторедуктивного этапа.

При комбинированных операциях, когда вместе с удалением легочных метастазов приходилось резецировать пораженные части грудной стенки, включая ребра и грудину, оперативное вмешательство завершали реконструктивно-восстановительным этапом, используя для восстановления каркасности грудной клетки индивидуальные конструкции из никелида титана. Дефекты плевры закрывали синтетической тканью или (у больных, получавших до операции лучевое лечение) несвободным лоскутом сальника. Для закрытия дефектов мягких тканей использовали несвободный кожно-мышечный или мышечный лоскут чаще всего из широчайшей мышцу спины, реже – из большой грудной мышцы и прямой мышцы живота.

Если метастазы в легкое сочетались с метастатическим разрушением тел не более чем 3 позвонков, то в операционную бригаду включали нейрохирургов (проф. Ф.С. Говенько, Д.Н. Монашенко), которые выполняли декомпрессирующие операции с удалением разрушенных тел позвонков и фиксации позвоночника титановыми конструкциями.

При вовлечении в метастатические опухоли стенок крупных сосудов выполняли их резекцию с сосудистым швом или протезированием политетрафторэтиленовыми протезами «Витафлон». Всего в группе с метастазами в легкое операции на магистральных сосудах были выполнены у 29 больных, в том числе протезирование верхней полой вены и ее притоков у 17, подключичной артерии – у 2, нижней полой вены – у 2, правого аорто-подвздошного сегмента – у 1, удаление опухолевого тромба из нижней полой вены – у 1, из верхней полой вены – у 1 больной. Чаще всего магистральные сосуды поражаются гематогенными метастазами верхней доли легкого или сочетанием гематогенных метастазов в легком с опухолевой лимфаденопатией. Сомнений в целесообразности выполнения резекции пораженной опухолью стенки магистрального сосуда быть не должно при условии полноценной противоопухолевой санации всех обнаруженных опухолевых масс. Утверждения о генерализации злокачественного процесса и неблагоприятном прогнозе при опухолевой инфильтрации стенок сосуда не подтверждаются практикой: отдельные наши больные после операций на магистральных сосудах живут без признаков рецидива от 3 до 7 лет.

РЕЗУЛЬТАТЫ

Несмотря на то, что операции при множественных двусторонних метастазах в легкое сопровождаются существенной травмой легочной паренхимы, иногда большой крово- и лимфопотерей, послеоперационная летальность даже с учетом группы больных с карциноматозом плевры и брюшины, с вовлечением в опухолевый процесс магистральных сосудов, с метастазами в печень, кости и другие органы составила 4,8%. Тромбоземболия, массивное внутриплевральное кровотечение, острая сердечно-легочная недостаточность – наиболее частые причины летальных исходов в послеоперационном периоде. К факторам, существенно влияющим на послеоперационную летальность, относим объем поражения легких метастазами (число М), длительную и неэффективную системную химиотерапию, метастатическое поражение других органов (печень, кости, головной мозг).

Достоверная оценка отдаленных результатов хирургического лечения двусторонних множественных метастазов в легкое весьма затруднительна, поскольку когорта наших больных весьма разнообразна

и состоит из большого числа граждан, живущих в других городах и странах. Удастся проследить судьбу не более половины всех оперированных пациентов, и среди них 5-летняя выживаемость при колоректальном раке с метастазами в легкие составила около 20%, при раке молочной железы – 34%, при раке почки – 18%, при разнообразных саркомах – 21%. Отдельные больные в каждой из групп живут от 7 до 14 лет после первой операции. Исключение составили больные с метастазами меланомы, где не удалось получить даже трехлетней выживаемости вследствие быстрого рецидивирования, несмотря на то, что качество жизни после операции возрастало существенно. Наши результаты совпадают с результатами хирургических клиник других стран, которые приводят 5-летнюю выживаемость от 20 до 50%, хотя, учитывая пожилой возраст большинства больных, было бы слишком оптимистично ожидать в когорте больных с 4-й стадией рака даже после радикальной хирургии лучшей выживаемости, чем в общей популяции граждан страны.

Оценку качества жизни по шкале Карнофски до и после операции проводили у больных с выраженной клинической картиной, осложненным течением метастатического процесса. Несмотря на чрезвычайно длительные и тяжелые операции, оценка по шкале Карнофски у этой категории больных через 2 мес после операции возросла в среднем от 41 до 84%.

Только хирургическое удаление множественных метастазов из легких позволяет у большей части больных, независимо от локализации первичной опухоли, получить практически в течение первого года после операции хорошее качество жизни, с высоким риском рецидива метастазов в легком в течение первых двух лет. Как правило, реметастазирование протекает без клинической картины, поэтому даже при рецидиве больной еще в течение многих месяцев чувствует себя удовлетворительно.

Большая часть больных с множественными метастазами в легкое до поступления в нашу клинику для хирургического лечения ранее проходила от 3 до 17 курсов системной полихимиотерапии, в процессе которой метастатический процесс прогрессировал. Эти больные после операции не получали адъювантную системную химиотерапию, но при карциноматозе или опухолевом лимфадените им проводили операционную химиогипертермическую перфузию и адъювантную лимфохимиотерапию, которые, не обладая системной токсичностью, увеличивают безрецидивный период. Всем нашим больным после операции мы назначаем сопутствующую терапию, в которую входят супериндукторы интерферона и интерфероны, вакцина БЦЖ, антикоагулянты, антиферментные препараты, ингибиторы циклооксигеназы, ингибиторы ангиогенеза, диуретики и, в зависимости

ти от экспрессии иммуногистохимических маркеров и гормональных рецепторов, различные варианты антиэстрогенов или гормонотерапия. Понимая, что «раковая программа» у больного в 4-й стадии имеет несколько ключевых мишеней и что, не изучив ее особенности, очень наивно ожидать от разнообразных методов иммунотерапии существенного клинического эффекта, мы все же стремимся использовать иммунотерапевтические средства, поскольку медикаментозная активация иммунного Т-клеточного ответа «мешает» ее реализации. И эта помеха для «раковой программы» тем больше, чем меньшую опухолевую массу имеет больной. Вот поэтому чрезвычайно важна радикальность так называемых «циторедуктивных» операций.

Таким образом, удаление первичной опухоли и всех метастатических опухолевых очагов в сочетании с вышеуказанной сопутствующей терапией позволяет почти половине наших больных прожить первый год без рецидива заболевания. На второй год рецидив возникает еще примерно у 30% больных. Всем больным с выявленным рецидивом и обладавшим функциональными возможностями переносимости операции мы предлагали повторное оперативное лечение, на которое большинство из них соглашалось. У большинства больных, которых мы оперировали повторно от 10 до 29 мес после первой операции, нам удалось удалить все вновь появившиеся метастазы. Радикальное удаление всех опухолевых масс не удалось выполнить всего у 2 больных в связи с появлением у них, наряду с новыми гематогенными очагами в паренхиме легкого, ракового лимфаденита корня легкого и лимфатических узлов средостения.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Развитие злокачественной опухоли любой локализации с метастатическими поражениями легких, иногда в сочетании с метастазами в другие органы, является последовательным злокачественным программным процессом, направленным на увеличение опухолевой массы путем местного распространения на соседние органы и ткани, а также на другие, отдаленные от первичного очага органы за счет трансформации нормального реобновления тканей в опухолевое. Основным объектом «раковой программы» является как первичная опухоль, так и метастатические очаги в легких и других органах, локализацию, величину и форму которых, как правило, можно обнаружить при СКТ головы, грудной клетки, брюшной полости и малого таза с периодичностью не реже 1 раза в 5 мес в течение первых двух лет. Кроме того, в каждом случае злокачественного поражения существует высокая вероятность уже образованных микроскопических опухолевых фокусов, которые не выявляются существующими методами

диагностики, в том числе и при операционной ревизии. Именно последнее обстоятельство, по существу лишь вероятность, ограничивает многих онкологов в стремлении к включению хирургического метода в алгоритм комплексного лечения метастатического рака, позволяющего в самое кратчайшее время полностью избавить больного от всех обнаруженных опухолевых масс.

Хирургическое лечение метастазов различных злокачественных опухолей в легкие является эффективным и часто решающим методом в комплексной терапии распространенных форм солидных злокачественных опухолей. Одномоментное или поэтапное удаление всех опухолевых масс имеет целью полную противоопухолевую санацию, в результате которой устраняется паранеопластический синдром и раковая интоксикация, предупреждаются смертельные осложнения, повреждается, а иногда полностью выключается «раковая программа», что подтверждается длительным безрецидивным выживанием некоторых больных, оперированных по поводу метастатических поражений легких. Морфологическое, иммуногистохимическое и молекулярно-генетическое исследования удаленных метастазов позволяют выработать оптимальную комбинацию цитостатических, гормональных и биотерапевтических средств и иных лечебных методик, включая таргетную терапию. Радикальная хирургия метастатических узлов позволяет обеспечить основополагающий принцип эффективности противоопухолевой терапии: эффективность медикаментозных и иных способов противоопухолевого лечения тем выше, чем меньше масса опухоли. Именно поэтому практически во всех онкологических клиниках мира принято оперировать всех больных, имеющих одиночный метастаз в легкое. Такой подход прост, операционный риск при нормальных функциональных резервах больного минимален, и его результативность не подвергают сомнению. Другое дело – множественные двусторонние метастазы в легкие, иногда в сочетании с операбельными метастазами в другие органы.

Неуверенность в эффективности хирургического этапа обуславливают:

- сомнения в радикальности хирургической операции;
- сомнения в точной диагностике множественных метастатических поражений;
- сложности в хирургической стратегии и тактике при множественных двусторонних метастатических поражениях легкого и других органов (критерии выбора этапности; выбор первого органа для операции, хирургический доступ, оперативные приемы);
- сложности в комплектовании и подготовке хирургической бригады, которая должна не только вла-

деть всеми хирургическими приемами удаления метастазов из легочной ткани и систематической лимфодиссекции, но и быть готовой к плеврэктоми, химиогипертермической перфузии, резекции и протезированию магистральных сосудов, реконструктивно-восстановительным операциям на грудной стенке, позвоночнике, плевре, перикарде, пищеводе, а также к вмешательствам на других органах и тканях, не входящим в компетенцию торакального хирурга (головной мозг, печень, селезенка, надпочечник, яичники и т. д.);

- сложности в определении минимального периода между этапными операциями и подбором для этого медикаментозной терапии;
- более высокий операционный риск;
- высокая вероятность рецидива.

Опыт хирургического лечения более 300 больных с множественными двусторонними метастазами в легкие различных злокачественных опухолей (рак почки, рак толстой и прямой кишки, рак молочной железы, рак легкого, рак матки и яичников, щитовидной железы, а также разнообразных сарком), которым было выполнено более 600 операций, показал, что при современных методах обследования больного можно достаточно четко (например, с помощью ПЭТ-КТ) установить локализацию и размеры метастатических опухолей в легком или других органах диаметром от 5 мм и более. На операции обычно выявляется несколько больше метастазов, но они имеют в диаметре менее 5 мм, а их количество, как правило, не превышает 15% общего числа, обнаруженного по ПЭТ-КТ. Поэтому, рассчитывая число М, можно определить возможность выполнения полного удаления всех метастатических масс в один или два этапа с ожидаемой летальностью менее 5%.

Если, наряду с метастазами в паренхиму легкого, во время операции будет обнаружен карциноматоз плевры, или вовлечение в метастатический процесс стенки магистральных сосудов, или разрушения костно-мышечного каркаса грудной клетки, то хирургическим путем все эти осложнения метастатического процесса также устранимы специально подготовленной хирургической бригадой, хирурги которой способны не только резецировать любой орган, пораженный метастазами, но и выполнять реконструктивно-восстановительные операции на грудной клетке и магистральных сосудах. Полноценная хирургическая противоопухолевая санация позволяет предотвратить осложнения, связанные с метастатическим процессом, улучшить качество жизни и создать оптимальные условия для последующей адъювантной терапии, что дает возможность почти каждому четвертому больному прожить после операции более 5 лет. Каждого больного с рецидивом метастатического процесса следует рассматривать как кандидата

для повторной хирургической операции, поскольку человек в процессе эволюции адаптирован к травме, а хирургический метод в кратчайший срок позволяет больного избавить от опухоли. К сожалению, эволюционная адаптация к системной химиотерапии пока неизвестна, а потому прогрессирование метастатического роста уже после первых двух курсов может служить поводом для консультации больного торакальными хирургами, располагающими опытом метастазэктомий. Хирургическая противоопухолевая санация в сочетании с иммуногистохимическими и молекулярно-генетическими исследованиями удаленных метастазов не только лишает больного опухолевых очагов, но и позволяет выработать эффективную адъювантную терапию. Дальнейшее развитие хирургии метастатических поражений легких должно происходить в русле операционных изолированных химиогипертермических перфузий легкого с последующим удалением метастатических масс. Нами совместно с сотрудниками клиники им. П.А. Куприянова ВМА уже успешно выполнены 4 операции по удалению множественных метастазов из легких, где хирургическому приему предшествовала 30-минутная внутрисосудистая изолированная химиогипертермическая перфузия легкого раствором митомицина С (20 мг) при температуре 43 °С. Мы надеемся, что эта методика позволит уменьшить вероятность послеоперационных рецидивов за счет ликвидации экстравазальных опухолевых фокусов, которые невозможно обнаружить при операционной ревизии.

Литература

1. Елисеев В.Г., Афанасьев Ю.И., Котовский Е.Ф., Яцковский А.Н. Атлас микроскопического и ультрамикроскопического строения клеток, тканей и органов. М.: Медицина, 2004.
2. Ерохин В.В., Романова Л.К. Клеточная биология легких в норме и при патологии. М.: Медицина, 2000.
3. Al-Mehdi A.B., Tozawa K., Fisher A.B. et al. Intravascular origin of metastasis from the proliferation of endothelium-attached tumor cells: a new model for metastasis // *Nature: Medicine*. 2000. Vol. 6. P. 100–102.
4. Alpaugh M.L., Tomlinson J.S., Kasraeian S. et al. A novel human xenograft of inflammatory breast cancer // *Cancer Res*. 1999. Vol. 59. P. 5079–5084.
5. Ausprunk D.H. Synthesis of glycoproteins by endothelial cells in embryonic blood vessels // *Dev. Biol*. 82. Vol. 90. P. 79–90.
6. Cifone M.A., Fidler I.J. Increasing metastatic potential is associated with increasing genetic instability of clones isolated from murine neoplasms // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 1981. Vol. 78. P. 6949–6952.
7. Fidler I.J. Metastasis: quantitative analysis of distribution and fate of tumor emboli labeled with ¹²⁵I-5-iodo-

- 2'-deoxyuridine // *J. Natl. Cancer Inst.* 1970. Vol. 45. P. 773–782.
8. Fidler I.J. Critical factors in the biology of human cancer metastasis. Twenty-eighth G.H.A. Glowes memorial award lecture // *Cancer Res.* 1999. Vol. 50. № 61. P. 30–38.
 9. Fidler I.J., Kripke M.L. Metastasis results from preexisting variant cells within a malignant tumor // *Science.* 1977. Vol. 197. P. 893–895.
 10. Folkman J., D'Amore P.A. Blood vessel formation: what is its molecular basis? // *Cell.* 1996. Vol. 87. P. 1153–1155.
 11. Hanahan D. Signaling vascular morphogenesis and maintenance // *Science.* 1997. Vol. 277. P. 48–50.
 12. Harris A.L. Hypoxia – a key regulatory factor in tumor growth // *Nat. Rev. Cancer.* 2002. Vol. 2. P. 38–47.
 13. Hart I.R., Fidler I.R. Role of organ selectivity in the determination of metastatic pattern of B16 melanoma // *Cancer Res.* 1980. Vol. 40. P. 2281–2287.
 14. Jin K., LaFevre-Bernt M., Sun Y. et al. FGF-2 promotes neurogenesis and neuroprotection and prolongs survival in a transgenic mouse model of Huntington's disease // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2005. Vol. 102. P. 18189–18194.
 15. Kakiuchi S., Daigo Y., Tsunoda T. et al. Genome-wide analysis of organ-preferential metastasis of human small cell lung cancer in mice // *Mol. Cancer Res.* 2003. Vol. 1. P. 485–499.
 16. Kang Y., Siegel P.M., Shu W. et al. A multigenic program mediating breast cancer metastases to bone // *Cancer Cell.* 2003. Vol. 3. P. 537–549.
 17. Madri J.A., Pratt B.M., Tucker A.M. Phenotypic modulation of endothelial cells by transforming growth factor-beta depends upon the composition and organization of the extracellular matrix // *J. Cell. Biol.* 1988. Vol. 106. P. 1375–1384.
 18. Martini N., McCormack P. Evolution of the surgical management of pulmonary metastases // *Chest. Surg. Clin. N. Am.* 1998. Vol. 8. P. 119–126.
 19. Murphy P.M. Chemokines and the molecular basis of cancer metastasis // *N. Engl. J. Med.* 2001. Vol. 345. P. 833–835.
 20. Nakamura K., Martin K.C. Jackson J.K. et al. Brain-derived neurotrophic factor activation of TrkB induces vascular endothelial growth factor expression via hypoxia-inducible factor-1 alpha in neuroblastoma cells // *Cancer Res.* 2006. Vol. 66. P. 4249–4255.
 21. Nowell P.C. The clonal evolution of tumor cell populations // *Science.* 1976. Vol. 194. P. 23–28.
 22. Oda N., Abe M., Sato Y. ETS-1 converts endothelial cells to the angiogenic phenotype by inducing the expression of matrix metalloproteinases and integrin b3 // *J. Cell. Physiol.* 1999. Vol. 178. P. 121–132.
 23. Orlidge A., D'Amore E.A. Inhibition of capillary endothelial cell growth by pericytes and smooth muscle cells // *J. Cell. Biol.* Vol. 105. P. 1455–1462.
 24. Paget S. The distribution of secondary growths in cancer of the breast // *Lancet.* 1889. Vol. 1. P. 571–573.
 25. Pastorino U., Andreola S., Tagliabue E. et al. Immunocytochemical markers in stage 1 lung cancer: relevance to prognosis // *J. Clin. Oncol.* 1997. Vol. 15. P. 2858–2865.
 26. Pastorino U., Buyse M., Friedel G. et al. Long term result of lung metastasectomy prognostic analyses based on 5206 cases // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1997. Vol. 113. P. 37–49.
 27. Peters B.A., Diaz L.A., Polyak K. et al. Contribution of bone marrow-derived endothelial cells to human tumor vasculature // *Nat. Med.* 2005. Vol. 11. P. 261–262.
 28. Ramaswamy S., Ross K.N., Lander E.S. et al. A molecular signature of metastasis in primary solid tumors // *Nat. Genet.* 2003. Vol. 33. P. 49–54.
 29. Rosenblatt M.B., Lisa J.R., Collier F. Primary and metastatic bronchiolo-alveolar carcinoma // *Dis. Chest.* 1967. Vol. 52. P. 147–152.
 30. Sardari Nia P., van Marck E., van Schil P. The prospect of biologic staging of non-small cell lung cancer // *Clin. Lung Cancer.* 2005. Vol. 6. P. 217–224.
 31. Sorlie T., Perou C.M., Tibshirani R. et al. Gene expression patterns of breast carcinomas distinguish tumor subclasses with clinical implications // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 2001. Vol. 98. P. 10869–10874.
 32. Sugarbaker E.V. Cancer metastasis: a product of tumor-host interactions // *Curr. Probl. Cancer.* 1979. Vol. 3. P. 1–59.
 33. Tarin D., Price J.E., Kettlewell M.G. et al. Clinicopathological observations on metastasis in man studied in patients treated with peritoneovenous shunts // *Br. Med. J. [Clin. Res. Ed.]* 1984. Vol. 288. P. 749–751a.
 34. Tarin D., Price J.E., Kettlewell M.G. et al. Mechanisms of human tumor metastasis studied in patients with peritoneovenous shunts // *Cancer Res.* 1984. Vol. 44. P. 3584–3592b.
 35. Van Meerbeeck J.P., Gosselin R., Duyck Ph. Lung Metastases: Epidemiology, Clinical Presentation and Imaging // *Lung Metastases and Isolated Lung Perfusion* / Editor: P. Van Schil. 2007. P. 3–25.
 36. Wang G.L., Jiang B.H., Rue E.A. et al. Hypoxia-inducible factor 1 is a basic-helix-loop-helix-PAS heterodimer regulated by cellular O₂ tension // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA.* 1995. Vol. 92. P. 5510–5514.
 37. Wiesener M.S., Munchenhagen P.M., Berger I. et al. Constitutive activation of hypoxia-inducible genes related to overexpression of hypoxia-inducible factor-1 alpha in clear-cell renal carcinomas // *Cancer Res.* 2001. Vol. 61. P. 5215–5222.
 38. Willis R.A. The spread of tumors in the human body. 3rd ed. London: Butterworths, 1973. P. 170.
 39. Woodard P.K., Dehdashti F., Putman C.E. Radiologic diagnosis of extrathoracic metastases to the lung // *Oncology (Huntingt).* 1998. Vol. 12. P. 431–438.
 40. Weiser M.R., Downey R.J., Leung D.H. et al. Repeat resection of pulmonary metastases in patients with soft-tissue sarcoma // *J. Am. Coll. Surg.* 2000. Vol. 191. P. 184–190.