

© Коллектив авторов, 2008
УДК 616.24-006-033.2:611.42

А.В.Решетов, П.К.Яблонский, Р.В.Орлова, Ф.М.Маркин, В.Г.Пищик

ВОЗМОЖНОСТЬ И ПРОГНОСТИЧЕСКОЕ ЗНАЧЕНИЕ ВТОРИЧНОГО ЛИМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ ПРИ ВНУТРИЛЕГОЧНЫХ МЕТАСТАЗАХ СОЛИДНЫХ ОПУХОЛЕЙ

Городская многопрофильная больница № 2 (главврач — И.С.Фигурин), Федеральное государственное учреждение науки «Научно-исследовательский институт онкологии им. Н.Н.Петрова» (дир. — чл.-кор. РАМН В.Ф.Семиглазов), Санкт-Петербург

Ключевые слова: внутрилегочные метастазы, солидные опухоли, лимфогенное метастазирование.

Введение. Хирургическое удаление внутрилегочных метастазов все более часто используется как метод лечения некоторых солидных опухолей. В связи с этим становятся актуальными различные вопросы, способные влиять на хирургическую тактику при выполнении подобных операций. Одним из них является вопрос о возможности вторичного лимфогенного метастазирования из гематогенных метастазов, локализующихся в легких. Несмотря на то, что возможность обнаружения метастатически пораженных лимфатических узлов корня легкого и средостения в этой группе больных описана довольно давно, природа их появления окончательно не выяснена. Некоторые авторы считают его результатом ретроградного лимфогенного метастазирования из области первичного очага [2]. Частота поражения лимфатического аппарата, влияние его на течение заболевания и результаты лечения, необходимость выполнения лимфодиссекции при хирургических операциях, выполняемых этим пациентам, требуют дополнительного осмысления. Свидетельством этого является тот факт, что, по данным Metastasesectomy Working Group, созданной в последние годы специалистами крупнейших клиник Америки и Европы с целью определения оптимальной тактики при хирургическом удалении метастазов, лишь 55% хирургов, занимающихся этой проблемой, обращают внимание на состояние лимфатического аппарата легкого и средостения. Только 30% из них делают это целенаправленно, выполняя лимфодиссекцию [6]. В связи с вышеизложенным, целью нашего исследования явилось определение возможности и частоты вторичного лимфогенного метастазирования из гематогенных внутрилегочных метастазов, влияние его на тактику хирургического лечения и его результат.

Материал и методы. В исследование включены 120 пациентов (68 мужчин и 52 женщины), оперированных за период с 1996 по 2007 г. по поводу изолированных внутрилегочных метастазов различных солидных опухолей, в объеме полной циторедукции. Средний возраст больных составил 54,4 года (22–77 лет). В группе обследованных пациентов представлены больные с метастазами колоректального рака (КРР) — 46, рака почки (РП) — 28, рака молочной железы (РМЖ) — 7, немелкоклеточным раком легкого (НМРЛ) — 23, раком эндометрия (РЭ) — 9, меланомой (МЛБ) — 7. Клиническая характеристика больных представлена в табл. 1.

Как видно из табл. 1, средний показатель возрастного распределения в группах был различным, но в целом находился в диапазоне от 47,4 при РМЖ до 60,9 лет — при КРР.

При распределении больных по группам в зависимости от количества метастазов мы использовали классификацию Н.П.Неговского (1951), где выделяют: солитарные ($n=1$), единичные ($n\leq 3$) и множественные ($n>3$) [1]. По локализации внутрилегочные метастазы разделены в 2 группы: односторонние и двусторонние. Из табл. 1 видно, что во всех группах больных преобладали солитарные метастазы 73% (87) с односторонним 87% (105) поражением легочной ткани. Исключение составила группа больных с РЭ, у которых преобладали двусторонние множественные метастазы 67% (6). Метастатический характер опухолевого поражения легких во всех случаях подтверждался гистологической картиной, идентичной с первичной опухолью, как показано на рис. 1.

В 47 случаях для определения тождественности природы внутрилегочных изменений и первичной опухоли потребовалось иммуногистохимическое исследование. Всего 120 пациентам выполнены 128 операций. Характер выполненных операций представлен в табл. 2. В послеоперационном периоде проводилось стандартное лечение, включающее кратковременную профилактическую антибактериальную терапию, антикоагулянты в профилактической дозе, коррекцию водно-электролитных расстройств. Системной противоопухолевой терапии после операции подвергались лишь 30 (25%) больных.

Во время операции всем больным выполняли ревизию лимфатического аппарата корня легкого и средостения. В 96 случаях использовали сэмплинг с исследованием основных групп лимфатических узлов корня легкого и средостения, в 32 — систематическую лимфодиссекцию. Основанием для

Клиническая характеристика больных с диссеминированными солидными опухолями, оперированных по поводу изолированных внутрилёгочных метастазов

Показатели	КРР (n=46)	НМРЛ (n=23)	РП (n=28)	МЛБ (n=7)	РМЖ (n=7)	РЭ (n=9)	Всего
Средний возраст, лет	60,9 (43–77)	58,8 (26–63)	56,9 (36–73)	48,5 (26–63)	47,4 (38–55)	55 (22–67)	54,4 (22–77)
Количество больных	35% (46)	20% (23)	21% (28)	9% (7)	7% (7)	7% (9)	120
Пол:							
мужчины	52% (24)	87% (20)	82% (23)	14% (1)	–	–	58% (68)
женщины	48% (22)	13% (3)	18% (5)	86% (6)	100% (7)	100% (9)	43% (52)
Количество метастазов:							
солитарные (n=1)	72% (33)	87% (20)	71% (20)	71% (5)	86% (6)	23% (3)	73% (87)
единичные (n≤3)	6% (3)	4% (1)	21% (6)	0	0	0	8% (10)
множественные (n>3)	22% (10)	9% (2)	8% (2)	29% (2)	14% (1)	67% (6)	19% (23)
Локализация метастазов:							
односторонние	87% (40)	100% (23)	93% (26)	86% (6)	100% (7)	23% (3)	87% (105)
двусторонние	13% (6)	0	7% (2)	14% (1)	0	67% (6)	13% (15)

лимфодиссекции явились макроскопические изменения лимфатических узлов, подозрительные на наличие онкопроцесса. При обнаружении метастатически измененных лимфатических узлов оценивали их локализацию относительно путям лимфооттока из пораженного участка легкого, используя схему Mountain. Одновременно в 49 случаях при микроскопическом исследовании макропрепаратов резецированного легкого исследовали состояние микроциркуляторного русла и лимфатические сосуды легочной ткани по периферии от метастатического узла на предмет наличия в них опухолевых клеток.

Для оценки сроков жизни в различных группах больных использовалась медиана выживаемости, определяемая как период времени, за который погибает половина больных исследуемой группы. Динамические характеристики выживания (функция и интенсивность), значимость различия функций выживания в различных группах больных, а также математические модели вероятности выживания к определенному времени рассчитаны с помощью математико-статистических процедур анализа выживания (Survival analysis). За точку отсчета принимали дату операции по поводу метастатического поражения. Полученные показатели сравнивали в группах пациентов с наличием вторичного лимфогенного метастазирования и без него. Значимость различий между определяемыми подгруппами оценивали с использованием log-rank теста. Графическая демонстрация в группах осуществлена с помощью кривых Каплана—Мейера. Построение моделей вероятности выживания (функций продолжительности жизни) в зависимости от факторов, влияющих на выживание, осуществлялось методом регрессионного анализа с предположением об экспоненциальном или нормальном распределении времени выживания. Для построения регрессионной модели избран метод пропорциональных рисков Кокса [Proportional Hazard (Cox) regression] [3]. Для вычисления указанных критериев использовалась компьютерная программа Statistica 6.0.

Результаты и обсуждение. Все оперированные больные выписаны из стационара в сроки от 7 до 30 дней после операции. По-

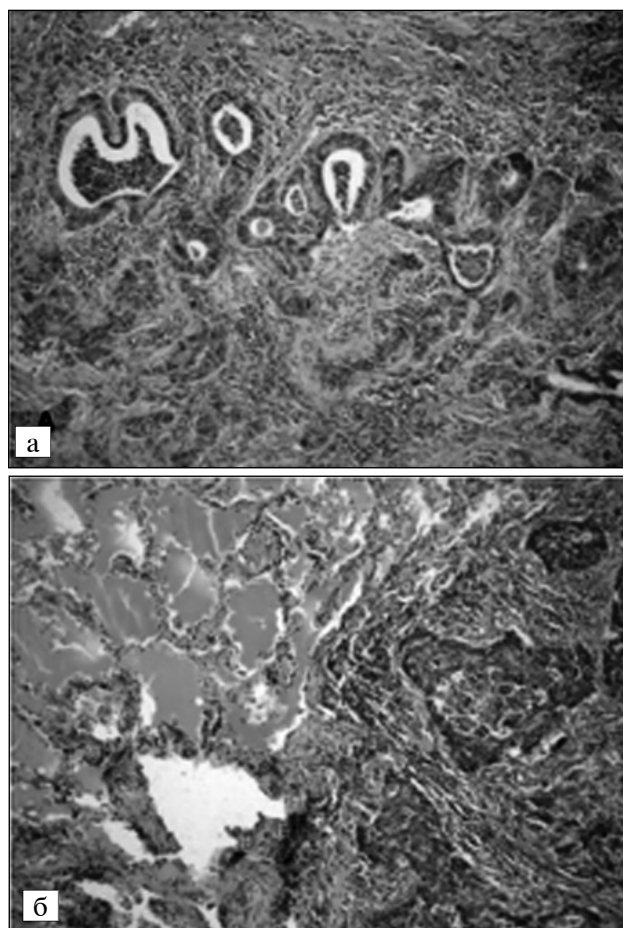


Рис. 1. Гистологическая картина опухолевого поражения первичного очага (аденокарцинома толстой кишки) больного М., 68 лет (а).

Аналогичная гистологическая картина опухолевого поражения (солитарный метастаз) легкого, развившегося через 3 года после удаления опухоли толстой кишки у того же больного (б).

Таблица 2

**Характеристика оперативных вмешательств в зависимости от числа внутрилегочных метастазов
диссеминированных солидных опухолей**

Виды оперативных вмешательств	Всего выполнено операций	В том числе по поводу метастазов				
		Солидарных	Единичных		Множественных	
			Односторонних	Двусторонних	Односторонних	Двусторонних
Пневмонэктомия	6% (8)	5	2	–	1	–
Лобэктомия	27% (35)	27	6	–	2	–
Лобэктомия и атипичная резекция	4% (5)	–	–	–	2	3
Сегментэктомия	5% (6)	6	–	–	–	–
Сегментэктомия и атипичная резекция	11% (14)	–	4	6	4	–
Множественные атипичные резекции	9% (11)	–	–	–	5	6
Атипичная и клиновидная резекция	38% (49)	49	–	–	–	–

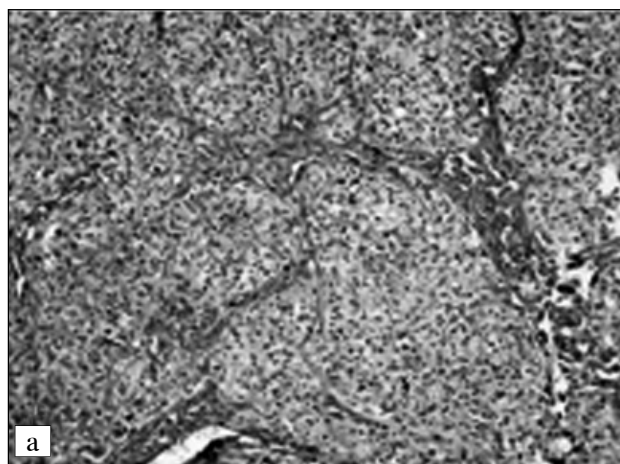


Рис. 2. Гистологическая картина пораженной легочной ткани (а) и лимфатического узла корня легкого (б) пациента Н., 47 лет, с внутрилегочным метастазом светлоклеточного рака почки.

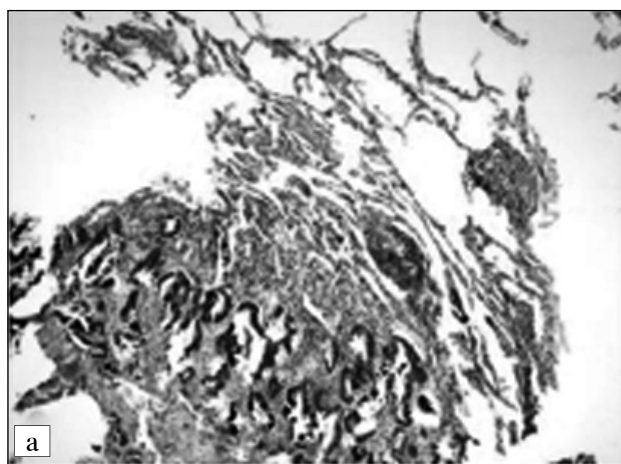


Рис. 3. Гистологическая картина пораженной легочной ткани (а) и лимфатического узла корня легкого (б) пациента П., 67 лет, с внутрилегочными метастазами колоректального рака.

слеоперационной летальности не было. Средний срок наблюдения за больными после операции составил 42 мес (95% доверительный интервал

от 38 до 45 мес). Из 120 оперированных пациентов метастатическое поражение лимфатических узлов корня легкого и средостения встретилось

Таблица 3

Частота поражения внутригрудных лимфатических узлов

Показатели	КРР (n=46)		НМРЛ (n=23)		РП (n=28)		МЛБ (n=7)		РМЖ (n=7)		РЭ (n=9)		Всего (n=120)	
	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%	Абс. число	%
Количество больных с поражением внутригрудных лимфатических узлов подтверждено морфологически	14	30	2	7	4	14	4	57	2	28	3	33	29	24

у 29 (24%). Во всех случаях гистологическая картина метастазов в лимфатических узлах была аналогичной гистологической картине внутрилегочного очага (рис. 2, 3).

Частота обнаружения поражения лимфатического аппарата в каждой группе больных в зависимости от природы метастатического поражения представлена в табл. 3.

Как видно при метастазах колоректального рака, изменения в лимфатических узлах наблюдали у 30% (14 больных), при метастазах рака почки — у 14% (4 больных), молочной железы — у 28% (2 больных), меланомой — у 33% (3 больных). Поражение лимфатических узлов корня легкого (10-, 11-, 12-я группа) встретилось у 21 пациента. У 3 были поражены лимфатические узлы средостения (R2, R4, L2). У 5 — поражены лимфатические узлы бронхопупмональной группы и средостения (R12 и 7-, 8-я группа, в 2 случаях — R2,4 и R10, 12, R2 и R13, L2 и L11, L4 и L13). У 93% (27) больных локализация пораженных узлов в корне легкого соответствовала локализации путей оттока лимфы от того или иного участка легкого, пораженного метастатическим процессом. Несколько примеров показано на рис. 4.

Так, например, при локализации метастатических узлов в нижней доле поражаются лимфатические узлы междолевой борозды по ходу сегментарных бронхов и в области нижней легочной вены (11-, 12-я группы). При локализации метастатических узлов в верхней доле, как правило, поражаются узлы корня доли и по верхнему краю верхнедолевого бронха (10-я, 11-я группы). При исследовании легочной ткани в непосредственной близости от метастатического узла в 10 случаях были обнаружены комплексы опухолевых клеток в просвете кровеносных или лимфатических сосудов как представлено на рис. 5.

Данные изменения в подавляющем большинстве случаев находили в непосредственной близости от границы метастатического узла, ни в одном случае они не были обнаружены на расстоянии более 3 см.

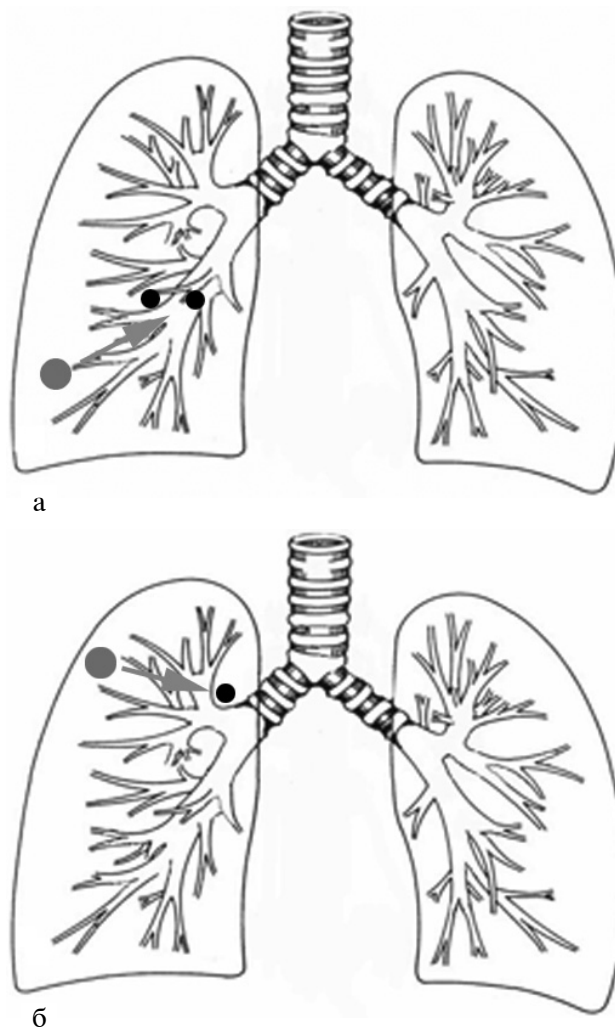


Рис. 4. Схема поражения лимфатического аппарата. а — у пациента П., 67 лет, с локализацией метастатического узла в нижней доле правого легкого, поражены лимфатические узлы R12 и R11, расположенные в корне доли по ходу направления лимфооттока (показан стрелкой); б — поражение лимфатических узлов R11, расположенных по верхнему краю верхнедолевого бронха, у пациента Н., 47 лет, с локализацией метастатического узла в верхней доле правого легкого. Стрелкой показано направление лимфооттока.

Таким образом, наши находки могут свидетельствовать в пользу возможности вторичного лимфогенного метастазирования из гематоген-

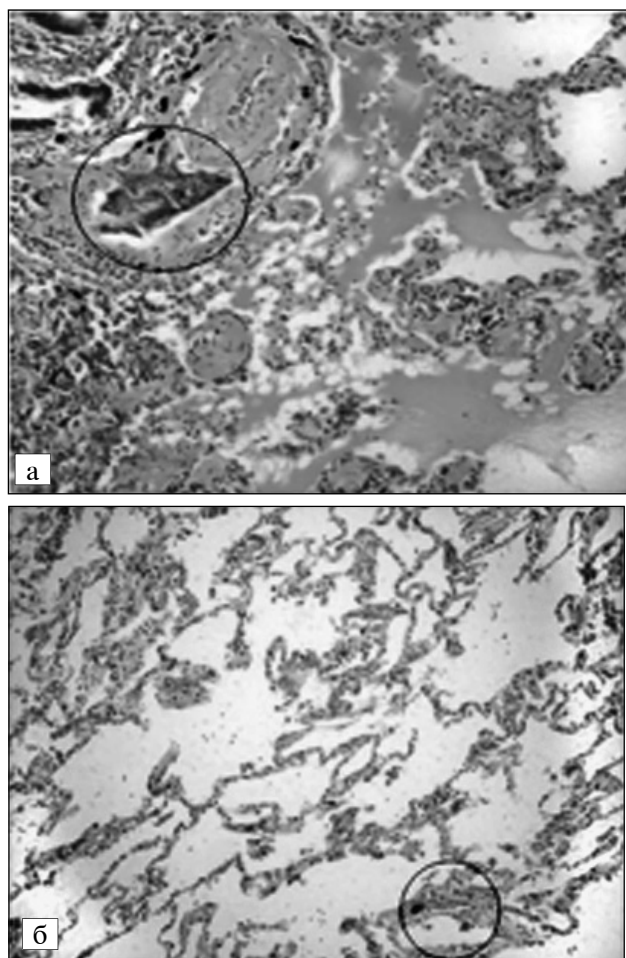


Рис. 5. Гистологическая картина ткани легкого у пациентки С., 54 лет (а), оперированной по поводу внутрилегочных метастазов колоректального рака. В легочной ткани вне метастатического узла определяется скопление опухолевых клеток в просвете кровеносного сосуда. б — гистологическая картина легочной ткани пациента П., 67 лет, оперированного по поводу внутрилегочного метастаза колоректального рака. Опухолевые клетки — в просвете микроциркуляторного русла.

ных внутрилегочных метастазов, что в первую очередь подтверждается поражением в подавляющем большинстве случаев лимфатических узлов, расположенных внутрилегочно, в области сегментарных и субсегментарных бронхов при неизмененных лимфатических узлах средостения. Эту гипотезу подтверждает соответствие в подавляющем большинстве случаев локализации пораженных лимфатических узлов и путей лимфооттока из пораженного участка легкого. Такие же данные получены J.Pfanshmidt и соавт. в 2006 г. [8], которые при анализе 245 операций у пациентов с метастатическим поражением легких обнаружили метастатическое поражение лимфатического аппарата в 27% случаев. В подавляющем большинстве случаев поражались лимфатические

узлы корня легкого (т.е. клинической группы N1). M.B.Faries и соавт. [5] также обратили внимание на соответствие расположению метастатически измененных лимфатических узлов расположению метастатических узлов в паренхиме легкого, подобно лимфогенному метастазированию при раке легкого. Другие авторы более ранних работ S.C.Ercan и соавт. [4], J.Pfanshmidt и соавт. [7], находя поражение лимфатического аппарата у пациентов с внутрилегочными метастазами, также сообщали о преимущественном поражении лимфатических узлов корня легкого. Такое часто изолированное поражение лимфатических узлов вряд ли может свидетельствовать о ретроградном метастазировании по лимфатическим путям, хотя в некоторых случаях оно, безусловно, возможно. Это можно предположить у пациентов с изолированным поражением медиастинальных лимфатических узлов, хотя в некоторых случаях нашего исследования изолированное поражение одного или небольшой группы узлов средостения со стороны поражения и одной локализации свидетельствует скорее в пользу вторичного распространения опухолевых клеток из гематогенного легочного очага метастазирования. Так, например, при изолированном поражении лимфатических узлов группы R4 у пациента с солитарным метастазом колоректального рака, локализуемом в 3-м сегменте правого легкого, наиболее вероятно вторичное распространение опухолевых клеток по лимфатическим путям из внутрилегочного узла, чем распространение опухолевых клеток из зоны операции на первичном очаге, минуя ретроперитонеальные и нижние медиастинальные лимфатические коллекторы.

Проводя регрессионный анализ для определения факторов, наиболее влияющих на выживаемость больных, подвергнутых циторедуктивному хирургическому лечению, обнаружили, что лимфогенное вторичное метастазирование занимает ведущее место. При включении в регрессионную модель Кокса следующих факторов: локализация и размер метастатической опухоли, пол, возраст, наличие или отсутствие лекарственной терапии в послеоперационном периоде, вторичное лимфогенное метастазирование и длительность безрецидивного периода (FDI) только последние два оказывали достоверное влияние на результаты лечения, причем последний показатель (FDI) — в меньшей степени (табл. 4).

Оценивая выживаемость всех наблюдаемых пациентов, мы нашли, что при наличии вторичного лимфогенного метастазирования она была

Таблица 4

**Регрессионная модель Кокса для больных с внутрилегочными метастазами
диссеминированных солидных опухолей, подвергшихся оперативному лечению в объеме полной
циторедукции**

Фактор	Коэффициент регрессии (b)	Стандартная ошибка (SE)	p	Коэффициент риска (Exp b)	Доверительный интервал	
					–95%	+95%
Локализация опухоли	0,0467	0,1105	0,6427	1,0477	0,8613	1,2745
Размер метастаза	0,656	0,295	0,098	0,598	0,548	1,146
Пол	–0,3844	0,3451	0,2668	0,6909	0,3467	1,3372
Возраст	–0,5794	0,3583	0,1059	0,5602	0,2785	1,1268
FDI	–0,4119	0,1643	0,0146	0,6671	0,4808	0,9126
Вторичное лимфогенное метастазирование	0,7651	0,3009	0,0128	2,1593	1,1952	3,8650
Лекарственная терапия	0,3386	0,2976	0,2552	1,4030	0,7853	2,5064

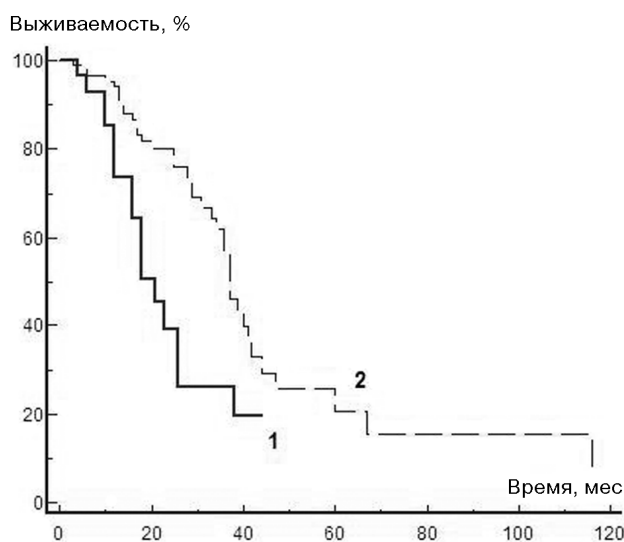


Рис. 6. Кривые Каплана—Майера, отображающие выживаемость пациентов с внутрилегочными метастазами, оперированными в объеме полной циторедукции с наличием вторичного лимфогенного метастазирования (1) и без него (2).

*По оси абсцисс — время выживаемости (в мес);
по оси ординат — количество больных (%) от общего количества.*

достоверно ниже. Так, медиана выживаемости при наличии вторичного лимфогенного метастазирования составила 21 мес, тогда как при отсутствии его — 37 мес ($p=0,0022$) (рис. 6).

Полученные нами результаты о негативном влиянии вторичного лимфогенного метастазирования на результаты лечения внутрилегочных гематогенных метастазов подтверждаются данными, полученными в исследованиях, проведенных вышеуказанными авторами. Медиана выживаемости при отсутствии поражения лимфатического аппарата составила 63,9 мес. При поражении брон-

хопульмональных лимфатических узлов этот показатель составил 34,7 мес ($p=0,918$), в случаях сочетания указанного поражения с вовлечением медиастинальных лимфатических узлов — 20,7 мес ($p=0,001$). Подобные данные приводят и другие авторы [9], сообщая о 58% 5-летней выживаемости после удаления внутрилегочных метастазов колоректального рака, при отсутствии поражения лимфатических узлов. При его наличии 5-летняя выживаемость отсутствовала, а 4-летняя — составила 6%. Среди наблюдаемых нами больных также ни один из оперированных пациентов с наличием вторичного лимфогенного метастазирования не пережил 5-летнего рубежа, в то время как при его отсутствии 5-летняя выживаемость достигала 25%.

Выводы. При внутрилегочных метастазах таких видов солидных опухолей, как колоректальный рак, рак почки, рак молочной железы, мелкоклеточный рак легкого, меланома, рак эндометрия, вторичное лимфогенное метастазирование возможно. Оно протекает с преимущественным поражением лимфатических узлов бронхопульмональных групп (10–12-я группа по Mountain) и является неблагоприятным прогностическим признаком, ухудшающим прогноз заболевания. При выполнении хирургического удаления метастатических узлов из легочной ткани целесообразно ревизовать лимфатический аппарат корня легкого и средостения во всех случаях. При наличии вторичного лимфогенного метастазирования предпочтение следует отдавать анатомическим резекциям: сегментэктомиям, лобэктомиям.

БИБЛИОГРАФИЧЕСКИЙ СПИСОК

1. Атанасян Л.А., Рыбакова Р.И., Поддубный Б.К. Метастатические опухоли легких.—М.: Медицина, 1977.—182 с.
2. Самсонов В.А. Опухоли и опухолеподобные заболевания легких.—Петрозаводск: Изд-во Петрозаводск. ун-та, 1995.—253 с.
3. Юнкеров В.И., Григорьев С.Г. Математико-статистическая обработка данных медицинских исследований.—СПб.: Военная мед., 2002.—267 с.
4. Ercan S., Nichols F.C., Trastek V.F. et al. Prognostic significance of lymph node metastasis found during pulmonary metastasectomy for extrapulmonary carcinoma // Ann. Thorac. Surg.—2004.—Vol. 77, № 5.—P. 1786–1791.
5. Faries M.B., Bleicher R.J., Ye X. et al. Lymphatic mapping sentinel lymphadenectomy for primary and metastatic pulmonary malignant neoplasma // Arch. Surg.—2004.—Vol. 139, № 3.—P. 870–877.
6. Internullo E., Cassivi S.D., Van Raemdonck D. et al. Pulmonary metastasectomy: the state of the practice in Europe/ Interactive cardio vascular and thoracic surgery.—2007.—Vol. 6, Suppl. 2.—182 s.
7. Pfannschmidt J., Hoffmann H., Muley T. et al. Prognostic factors for survival after lmonary resection of metastatic renal cell carcinoma // Ann. Thorac. Surg.—2002.—Vol. 74, № 5.—P. 1653–1657.
8. Pfanshmidt J., Klode J., Muley T. et al. Nodal involvement at the time of pulmonary metastasectomy: experiences in 245 patients // Ann. Thorac. Surg.—2006.—Vol. 81, № 2.—P. 448–454.
9. Satio Y., Colt D.G., Kohno K. et al. Pulmonary metastasectomy for 165 patients with colorectal carcinoma: a prognostic assessment // J. Thorac. Cardiovasc. Surg.—2002.—Vol. 124, № 5.—P. 1007–1013.

Поступила в редакцию 30.01.2008 г.

A.V.Reshetov, P.K.Yablonsky, R.V.Orlova, F.M.Markin, V.G.Pishchik

THE POSSIBILITY AND PROGNOSTIC VALUE OF SECONDARY LYMPHATIC CANCER SPREAD IN INTRAPULMONIC METASTASES OF SOLID TUMORS

In the period from 1996 to 2007 operations were fulfilled in 120 patients with isolated pulmonary metastases of solid tumors (68 men and 52 women aged from 22 through 77 years): 46 patients with metastases of colorectal cancer, 28 — with cancer of the kidney, 23 — with non-small cell carcinoma of lung, 7 — with breast cancer, 9 — with endometrium cancer, 7 — with melanoma. Altogether there were 128 operations. The operations have revealed lesion of intrathoracic lymph nodes in 29 patients (24%). In most cases (21 patients) they were lesions of lymph nodes of the lung root and intrapulmonary lymph nodes. In 93% of cases (27 patients) localization of the lesion coincided with anatomical pathways of lymph outflow from the affected part of the lung. The survival rate median of the operated patients who had alterations in the lymph nodes was 21 months, in cases with intact lymphatic system it was 37 months. A conclusion is made of possible secondary lymphatic cancer spread from intrapulmonary metastases of solid tumors and its negative influence on results of treatment that allows recommendation of revision of the lymphatic system of the lungs and mediastinum in all cases of surgical treatment of intrapulmonary metastases, and in a number of cases recommendation of anatomical resections of the lung tissue as operation of choice.

Е.И.Зайцев, А.А.Будко, Г.Б.Шикалов

Некоторые юбилейные даты отечественной медицины
(по материалам Военно-медицинского музея и другим источникам)

350 лет (1658 г.)

Ученый монах Епифаний Славинецкий из Чудова монастыря сделал частичный перевод-извлечение из трудов Везалия (Андреас Везалий, 1514–1564) по анатомии «О строении человеческого тела». Рукопись перевода до настоящего времени не сохранилась (была утеряна). Однако в свое время (на церковно-славянском языке) способствовала распространению на Руси знаний по анатомии среди ученых монахов. Монастыри в тот период времени имели большое значение и как центры обороны, распространения грамотности, а при необходимости и как госпитальные учреждения.

325 лет (1683 г.)

Описаны и изображены бактерии. Антони Ван Левенгук (1632–1723) в молодости обучался торговому делу в Амстердаме, с 1660 г. занимал разные должности в муниципалитете, увлекался шлифованием оптических стекол. Он мог приготовить линзы, увеличивающие изображение до 200–300 раз. Используя такие линзы, Левенгук впервые увидел и описал микроскопические организмы, зарисовал эритроциты (1673 г.), сперматозоиды (1677 г.), разные бактерии (1683 г.), отдельные растительные и животные клетки. Он высказал предположение о возможной связи некоторых «анимальных» с заразными заболеваниями. О своих наблюдениях сообщал в письмах Лондонскому королевскому обществу.

300 лет (1708 г.)

Было доказано, что нервы состоят из множества волокон и опровергнуто прежнее мнение, что нервы представляют собой полые трубки, заключающие в себе «животных дух», жидкость. Готфрид Бидлоо (1649–1713) в 1708 г. в собрании сочинений, изданном в 1708–1715 гг., содержащем работы по морфологии и хирургии, поместил также анатомический атлас, который был достаточно хорошо известен в России и использовался при обучении врачей. Интересно, что нервная клетка с ее отростками как единое целое была описана лишь в первой половине XIX в. [Гельмгольц Г., 1842; Дейтерс О., 1863].