

На правах рукописи



КАЛИНИН
Пётр Сергеевич

ПРОГНОЗИРОВАНИЕ И ОЦЕНКА ЭФФЕКТОВ ИЗОЛИРОВАННОЙ
ХИМИОПЕРФУЗИИ ЛЁГКОГО В КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ
МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ЛЁГКИХ НА ОСНОВЕ ДАННЫХ
КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ И РЕНТГЕНОГРАФИИ

14.01.13 – лучевая диагностика, лучевая терапия

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ
диссертации на соискание учёной степени
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург
2016

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Научно-исследовательский институт онкологии имени Н.Н. Петрова» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научные руководители:

Мищенко Андрей Владимирович - доктор медицинских наук.

Левченко Евгений Владимирович - доктор медицинских наук.

Официальные оппоненты:

Сперанская Александра Анатольевна - доктор медицинских наук, доцент, профессор кафедры рентгенологии и радиационной медицины ФГБОУ ВО «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Минздрава России.

Пикин Олег Валентинович - доктор медицинских наук, руководитель отделения торакальной хирургии «Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена» - филиал ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Минздрава России.

Ведущая организация:

ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий» Минздрава России.

Защита состоится «27» января 2017 г. в 10 часов на заседании диссертационного совета Д 215.002.11 по защите кандидатских и докторских диссертаций при ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ (194044, г. Санкт-Петербург, ул. Академика Лебедева, д. 6).

С диссертацией можно ознакомиться в фундаментальной библиотеке и на официальном сайте ФГБВОУ ВО «Военно-медицинская академия им. С.М. Кирова» МО РФ.

Автореферат разослан «25» ноября 2016 г.

Ученый секретарь диссертационного совета
доктор медицинских наук, доцент

Язенюк Аркадий Витальевич

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы. Метастазирование, как закономерный этап развития злокачественной опухоли, является одной из важнейших проблем онкологии. Метастатическое поражение лёгких встречается у 6-30% больных злокачественными новообразованиями и наиболее часто выявляется при меланоме, остеосаркоме и карциноме почки (Чиссов В.И. и соавт., 2009 Pastorino U. et al., 2002). В клинической практике основным методом оказания помощи пациентам с изолированным метастатическим поражением легких является хирургический. Однако, результаты хирургического лечения не всегда удовлетворительны и, приблизительно, у половины больных после выполненной метастазэктомии диагностируется повторное развитие метастазов в лёгких, что может быть связано с наличием небольших недиагностируемых метастазов в легочной ткани на момент операции (Hengst W.A et al., 2014). В таких случаях реметастазэктомия возможна, но связана с повышенным риском повторных операций и снижением функции дыхания. В этой связи, одним из перспективных направлений при лечении изолированных лёгочных метастазов рассматривают сочетание циторедуктивной операции с изолированной перфузией органа противоопухолевым препаратом, что позволяет создать в лёгком значительно более высокие концентрации химиопрепаратов, чем при системном введении (Тимофеева Е.С., 2011; Van Schil P.E. et al., 2008; Ward A. et al., 2016).

В настоящее время имеется весьма ограниченное число публикаций по применению изолированной химиоперфузии лёгкого (ИХПЛ) противоопухолевым препаратом с метастазэктомией у больных с изолированным метастатическим поражением органа. До сих пор недостаточно изученными остаются отдалённые результаты лечения, а также факторы прогноза их эффективности (Тимофеева Е.С., 2011; Hengst W.A et al., 2014). Известные прогностические факторы определены на основании анализа анамнеза заболевания пациента и данных, полученных в ходе операций. По этой причине актуальным представляется поиск надёжных факторов прогноза, базирующихся на данных компьютерной томографии (КТ) груди, выполненной в предоперационном периоде.

Кроме того, до настоящего времени осложнения ИХПЛ с метастазэктомией освещены недостаточно. Требуют уточнения вопросы рентгеносемиотики постперфузионного отёка лёгкого, необходима систематизация рентгенографических изменений в лёгком при развитии постперфузионного отёка лёгкого (ППОЛ). Актуальным является поиск предрасполагающих факторов его развития.

Таким образом, всё вышеизложенное обуславливает высокую степень актуальности изучения вопроса непосредственных и отдалённых результатов применения ИХПЛ с метастазэктомией в лечении пациентов с изолированным метастатическим поражением лёгких.

Степень разработанности темы исследования. В настоящее время большинство работ по применению ИХПЛ с метастазэктомией у больных с изолированным метастатическим поражением лёгких направлены на определение максимально переносимой дозы противоопухолевого препарата, выбор температурного режима перфузии, оценку непосредственных результатов операции. В 2011 г. Тимофеевой Е.С. доказано то, что проведение ИХПЛ с метастазэктомией больным с изолированным метастатическим поражением лёгких способствует повышению общей и безрецидивной выживаемости по сравнению с выполнением только метастазэктомии. Однако, остаётся неизученной рентгенологическая семиотика постперфузионного отёка лёгкого после выполнения ИХПЛ с метастазэктомией. В настоящее время не определены факторы, способствующие развитию постперфузионного отёка лёгкого, а также не оценена роль КТ груди до операции в прогнозировании эффективности ИХПЛ с метастазэктомией.

Всё вышеизложенное позволяет обосновать цель и задачи исследования.

Цель исследования - повысить эффективность применения изолированной химиоперфузии лёгкого с метастазэктомией в лечении пациентов с метастатическим поражением лёгких на основе выявления критериев прогноза эффективности и факторов риска развития осложнений.

Задачи исследования:

1. Оценить частоту развития постперфузионного отёка лёгкого в раннем послеоперационном периоде после выполнения изолированной химиоперфузии лёгкого с метастазэктомией, а также определить факторы, повышающие вероятность развития постперфузионного отёка лёгкого.
2. Разработать алгоритм использования рентгенографии и компьютерной томографии для диагностики и оценки динамики постперфузионного отёка лёгкого.
3. Систематизировать рентгенологическую семиотику постперфузионного отёка лёгкого.
4. Определить связь между рентгенологической семиотикой постперфузионного отёка лёгкого и развитием дыхательной недостаточности.
5. Определить рентгенологические факторы прогноза эффективности изолированной химиоперфузии лёгкого с метастазэктомией.

6. Разработать оптимальную методику выполнения компьютерной томографии груди больным с метастатическим поражением лёгких для определения факторов прогноза эффективности изолированной химиоперфузии лёгкого с метастазэктомией.

Научная новизна. Выявлены факторы, повышающие риск развития постперфузионного отёка лёгкого в послеоперационном периоде после выполнения ИХПЛ с метастазэктомией. Наиболее значимыми среди них являются используемый противоопухолевый препарат и объёмная скорость изолированной химиоперфузии лёгкого.

В результате исследования уточнена и систематизирована рентгенологическая семиотика постперфузионного отёка лёгкого, что позволило выделить три вида постперфузионного отёка лёгкого: интерстициальный, смешанный, альвеолярный.

Разработан алгоритм использования рентгенографии и компьютерной томографии для раннего выявления и оценки динамики постперфузионного отёка лёгкого, включающий в себя выполнение обзорной рентгенографии ежедневно в первые двое суток после ИХПЛ с метастазэктомией.

Определены факторы прогноза эффективности изолированной химиоперфузии лёгкого с метастазэктомией на основе данных компьютерной томографии груди: количество и размер метастазов в лёгких, время удвоения их объёма, а также их расположение в паренхиме лёгких.

Теоретическая и практическая значимость результатов исследования. Выявленные факторы, повышающие риск развития ППОЛ после выполнения ИХПЛ с метастазэктомией, определяют методику проведения ИХПЛ с учётом выбора используемого противоопухолевого препарата и объёмной скорости ИХПЛ. Полученные факторы прогноза эффективности ИХПЛ с метастазэктомией определяют КТ в качестве обязательного этапа обследования больных с изолированным метастатическим поражением лёгких. Сведения о качественных и количественных характеристиках метастазов в лёгких по данным КТ являются одними из основных критериев отбора пациентов для выполнения ИХПЛ мелфаланом или цисплатином с метастазэктомией. Выполненная систематизация рентгенологической семиотики ППОЛ позволяет прогнозировать развитие клиники дыхательной недостаточности. Данные результаты могут быть использованы в стационарах торакальной онкологии, а также отделениях реанимации и интенсивной терапии, лучевой диагностики.

Методология и методы исследования. Методология исследования основана на теоретических и практических сведениях отечественной и зарубежной литературы в области лучевой диагностики. Применялись методы научного познания, базирующегося на принципах доказательной медицины. Диссертационное исследование проводилось в несколько этапов. На первом этапе была изучена доступная отечественная и иностранная литература, посвящённая данной проблеме и был составлен дизайн исследования. На втором этапе производился отбор пациентов и включение их в ретроспективную и проспективную части исследования. На третьем этапе все пациентам в установленные сроки проводилось динамическое наблюдение. Четвёртый этап включал в себя анализ полученных данных с применением статистических методов.

Положения, выносимые на защиту:

1. Риск развития постперфузионного отёка лёгкого в ближайшем послеоперационном периоде зависит от используемого противоопухолевого препарата и объёмной скорости изолированной химиоперфузии лёгкого.
2. В зависимости от выраженности рентгенологических проявлений определяются 3 вида постперфузионного отёка лёгкого: интерстициальный, смешанный и альвеолярный, которые соответствуют степени тяжести клинических проявлений.
3. В алгоритме обследования пациентов после изолированной химиоперфузии лёгкого с метастазэктомией ключевым методом для выявления постперфузионного отёка лёгкого является обзорная рентгенография груди.
4. Независимыми прогностическими факторами эффективности изолированной химиоперфузии лёгкого с метастазэктомией являются: количество, размер, время удвоения объёма метастазов, их расположение в паренхиме лёгкого, а также продолжительность безметастатического периода. Для получения этих данных достаточно выполнение компьютерной томографии груди только в артериальную фазу контрастирования.

Степень достоверности и апробация результатов. О достоверности результатов свидетельствуют достаточное число наблюдений, выбранных в соответствии с целью и задачами исследования, а также использование адекватных статистических методов анализа данных.

Апробация работы проведена на научной конференции ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России 13.05.2016 г. Доклады по материалам диссертации были представлены на конференциях отделения лучевой диагностики ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, конференции «Лучевая диагностика в онкологии. Новые диагностические лучевые технологии в

онкологии» (М., 2014), Невском Радиологическом Форуме (СПб., 2015), Петербургском Онкологическом Форуме «Белые Ночи – 2015» (СПб., 2015), конференции Российского общества онкоурологов в Северо-Западном федеральном округе (СПб., 2015), конкурсе молодых ученых («НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России (СПб., 2015) (2 место), заседании Санкт Петербургского радиологического общества (СПб., 2016), конференции «ПЭТ в онкологии. Молекулярная диагностика заболеваний органов грудной клетки» (М., 2016).

Внедрение результатов работы в практику. Результаты настоящего исследования используются при выборе тактики лечения больных с изолированным метастатическим поражением лёгких, находящихся на обследовании и лечении в ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

Личный вклад автора. Автор выполнил обзор отечественных и зарубежных источников литературы по изучаемой проблеме, сформулировал и обосновал актуальность исследования, а также цель и задачи, этапы исследования. Диссертант осуществлял интерпретацию рентгенограмм и компьютерных томограмм груди пациентов. Участвовал в ведении пациентов в послеоперационном периоде, а также изучил отдалённые результаты лечения пациентов. Автором написан текст диссертации и автореферата, сформулированы выводы и практические рекомендации.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 9 печатных работ, из них 5 в журналах, рекомендуемых ВАК при Минобрнауки РФ.

Объём и структура диссертации. Диссертация изложена на 169 страницах машинописного текста, состоит из введения, шести глав исследовательского материала, заключения, выводов, практических рекомендаций, указателя литературы, который включает 125 источников, из них 37 отечественных и 88 зарубежных. Диссертация иллюстрирована 50 рисунками и 29 таблицами.

ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Выполнение научного исследования осуществлялось на базе отделений лучевой диагностики и торакальной онкологии ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России.

В соответствии с поставленными задачами в исследование включено 74 пациента, для лечения которых использовалась ИХПЛ мелфаланом или цисплатином с метастазэктомией. Критериями включения пациентов в исследование явились: 1) излеченность первичной опухоли, 2) изолированное

метастатическое поражение лёгких, 3) возможность полного удаления всех метастатических узлов из лёгочной ткани, 4) общее удовлетворительное состояние больного, 5) достаточные кардиопульмональные резервы пациента, 6) адекватная функция печени, почек и красного костного мозга.

Исследование включало в себя ретроспективную и проспективную части. В ретроспективную часть исследования вошли 58 больных, дополнительными критериями включения которых явились: 1) данные КТ груди в артериальную фазу контрастирования, выполненной в предоперационном периоде, 2) документальный анамнез заболевания, позволяющий провести ретроспективный анализ данных, включая патоморфологические и рентгенографические исследования.

С целью оценки характера накопления контрастного вещества опухолевой тканью в проспективную часть исследования включены 16 пациентов согласно дополнительным критериям: 1) возможность выполнения в предоперационном периоде КТ груди в нативную, артериальную и венозную (через 60 секунд после введения контрастного вещества) фазы, 2) возможность выполнения в послеоперационном периоде рентгенографии и КТ груди, 3) документальный анамнез заболевания, позволяющий провести ретроспективный анализ данных.

Из 74 пациентов, вошедших в исследование, женщин было 40 (54,0%), мужчин – 34 (46,0%). Возраст пациентов составил в среднем $43,4 \pm 1,6$ года (медиана равна 47 лет). У пациентов, включенных в исследование, среди сопутствующей патологии ведущее место занимали заболевания сердечно-сосудистой системы – 23 (31,1%) случая и желудочно-кишечного тракта – 17 (23,0%). У 8 (10,8%) пациентов выявлялась другая сопутствующая патология, у 26 (35,1%) больных сопутствующая патология отсутствовала.

Отмечалась нозологическая разнородность больных. Так, первичные опухоли у 34 (45,9%) пациентов имели эпителиальный генез и являлись: карциномой толстой и прямой кишки – 13 (38,3%), почки – 8 (23,5%), молочной железы – 4 (11,8%), слюнной железы – 3 (8,8%), шейки матки – 3 (8,8%) и других локализаций – у 3 (8,8%) пациентов. Неэпителиальные первичные опухоли имели 40 (54,1%) больных: саркомы костей – 17 (42,5%), саркомы мягких тканей – 14 (35,0%), меланому кожи – 3 (7,5%) и другие опухоли – 6 (15,0%) пациентов.

Временной интервал от момента окончания лечения первичной опухоли, до выявления метастатического поражения лёгких – безметастатический период (Disease Free Interval (DFI)) составил от 0 до 195 месяцев, в среднем $21,8 \pm 2,3$ месяца (медиана равна 13 месяцев). В исследовании преобладали пациенты, у которых продолжительность безметастатического периода (DFI) составила от 0 до 10 месяцев – 32 (44,0%).

В исследуемой группе 33 (44,6%) больных не получали лечения после выявления метастатического поражения лёгких до выполнения ИХПЛ с метастазэктомией. Полихимиотерапия (ПХТ) проведена 21 (28,4%) пациенту, 10 (13,4%) – ПХТ и метастазэктомия, 6 (8,1%) – метастазэктомия и 4 (5,5%) – другое лечение.

По данным КТ груди, выполненной до оперативного вмешательства, суммарно в обоих легких выявлено от 1 до 89 метастатических узлов, в среднем $8,7 \pm 0,8$ (медиана равна 5), размерами от 3 мм до 131 мм, в среднем $14,9 \pm 0,1$ мм. Средний размер наибольшего метастаза в лёгких по данным КТ груди составил $27,2 \pm 1,9$ мм (медиана равна 20 мм).

В исследуемой группе преобладали пациенты с двусторонним метастатическим поражением лёгких – 43 (58,1%) больных, в то время как односторонние метастазы были определены 31 (41,9%) пациента. Выявляемые при КТ метастатические узлы имели различное расположение в паренхиме лёгких. Так, смешанное расположение метастазов в лёгких было выявлено у 39 (52,7%), субплевральное – у 24 (32,4%), интрапаренхиматозное – у 11 (14,9%) больных.

Среди выявленных метастатических узлов отмечены следующие варианты формы: шаровидная – визуально и по данным измерений метастазы имели равный размер во всех перпендикулярных плоскостях у 61 (82,4%) пациента и нешаровидная форма – визуально и по данным измерений метастаз не имел равный размер во всех перпендикулярных плоскостях у 13 (17,6%) больных.

В исследовании преобладали пациенты с метастазами однородной структуры по данным КТ – 59 (79,7%) больных. У 11 (14,9%) обследованных определялось наличие в структуре узлов включений «костной» ($> +200$ HU) плотности. У 4 (5,4%) – в структуре метастазов выявлены зоны распада. Шестнадцати пациентам, включенным в проспективную часть исследования, которым проводилась многофазная (нативная, артериальная, венозная фазы) КТ груди, была определена ширина плотностного диапазона накопления

контрастного вещества опухолевой тканью, среднее значение которой равнялось $+18,8 \pm 2,2$ HU (медиана равна $+20$ HU).

С целью оценки васкуляризации метастаза в лёгком 6 пациентам в предоперационном периоде было выполнено 6 КТ-перфузионных исследований с последующим построением перфузионных карт и оценкой значений основных параметров КТ-перфузии в метастазе. Учитывая малое число пациентов в исследуемой группе, а также повторное развитие метастазов в лёгком у одного из них, полученные данные не были включены в анализ прогностических факторов эффективности ИХПЛ с метастазэктомией.

Аналізу времени удвоения объёма опухолевой ткани подверглись 34 (45,9%) пациента. Среднее значение времени удвоения объёма метастатических узлов составило $72,2 \pm 6,6$ суток (медиана равна 64 суткам).

Выполнение ИХПЛ осуществлялось по принятой в клинике методике, описанной в патенте «Способ изолированной химиоперфузии лёгкого при его метастатическом поражении» № 2406453 от 20 декабря 2010 года с объёмной скоростью 150-500 мл/мин (в среднем $250,9 \pm 3,4$ мл/мин).

Всего 74 больным произведена 101 ИХПЛ с метастазэктомией. В качестве противоопухолевого препарата в 63 (62,4%) случаях использовались цисплатин из расчёта 125 мг/м^2 , в 38 (37,6%) – мелфалан в дозе от 30 мг до 60 мг. В случаях выполнения ИХПЛ после метастазэктомии производилась редукция дозы препарата пропорционально объёму удалённой ткани лёгкого. Выбор противоопухолевого препарата основывался на предполагаемой чувствительности опухоли при системном применении препарата.

Опираясь на данные КТ и интраоперационное пальпаторное исследование лёгкого, осуществляли удаление всех выявляемых метастазов. В 30 (30,3%) случаях ИХПЛ предшествовала метастазэктомии. В остальных 71 (69,7%) наблюдениях метастазэктомия осуществлялась перед выполнением ИХПЛ, что было обусловлено низкой пальпаторной плотностью метастазов и их небольшими размерами.

Из 43 пациентов с двусторонним метастатическим поражением лёгких билатеральная ИХПЛ с метастазэктомией была выполнена 27 (62,8%) больным, односторонняя – 16 (37,2%).

Послеоперационное наблюдение пациентов подчинялось общепринятым правилам и включало в себя сбор жалоб пациентов, физикальное обследование и выполнение лабораторных и лучевых методов исследований. Пациентам, включенным в ретроспективную часть исследования, выполняли

рентгенограммы груди в первые сутки после операции. Дальнейший алгоритм выполнения рентгенограмм груди был различным и обуславливался развитием осложнений. Пациентам в проспективной части исследования рентгенограммы груди проводили в первые и вторые сутки после операции. Компьютерную томографию груди выполняли на 3-5 сутки после операции. Дальнейший алгоритм использования рентгенографии и КТ груди был обусловлен развитием осложнений. В случае развития постперфузионного отёка лёгкого пациентам выполняли рентгенограммы груди через сутки до определения признаков его регресса, а также КТ и рентгенограммы груди за сутки до выписки. В последующем производили контрольные КТ груди всем пациентам через 1, 3, 6, 12 месяцев после операции и далее с интервалом в 6 месяцев. Другие диагностические мероприятия, необходимые в процессе наблюдения за больными, назначались по показаниям.

Обработка данных выполнена в статистических пакетах SPSS Statistics v.22 и STATISTICA v.7 с использованием модулей ANOVA, Survival Analysis. Накопленную выживаемость оценивали по методу Каплан-Майер, мультивариантный анализ проводили в модели Кокса. Уровнем статистической значимости в унивариантном анализе принимали $p < 0,1$, в мультивариантном анализе $p < 0,05$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Непосредственные результаты

Наиболее частым осложнением в раннем послеоперационном периоде был ППОЛ, который выявлен после 31 (30,7%) операции.

На основании анализа полученных результатов была систематизирована рентгенографическая и КТ семиотика постперфузионного отёка лёгкого:

1. Интерстициальный постперфузионный отёк лёгкого – первый вид, выявлен в 9 (29,0%) случаях. На обзорных рентгенограммах груди (рисунок 1а), на фоне уплотнения лёгочной ткани в проекции зон выполнения метастазэктомий (стрелка 1), определяются участки снижения прозрачности лёгочной ткани, а также выявляется нечеткость контуров сосудов, утолщение стенок бронхов (стрелка 2). КТ картина (рисунок 1б) характеризуется неравномерным снижением воздушности лёгочной ткани, появлением участков уплотнения лёгочной ткани по типу «матового стекла» (стрелка 1), изменением интерстициальных структур: утолщением междолькового и внутридолькового интерстиция (стрелка 2). Клинические

проявления характеризуются появлением во всех отделах перфузированного лёгкого жесткого или ослабленного дыхания, без явлений дыхательной недостаточности (ДН). Среднее время пребывания больных в палате интенсивной терапии составило $1,6 \pm 0,1$ суток.

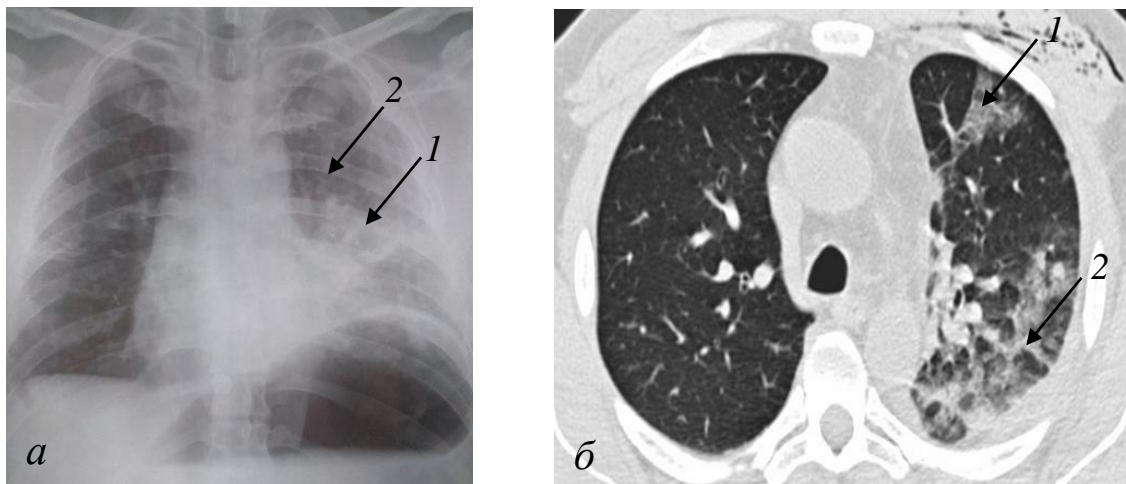


Рисунок 1 – Интерстициальный постперфузионный отёк лёгкого (пояснения в тексте). Пациент С., 42 года. Состояние после анатомической резекции язычковых сегментов левого легкого, ИХПЛ цисплатином 200 мг, а – обзорная рентгенограмма груди в положении сидя в палате в первые сутки после операции, б – аксиальный срез КТ груди в легочном окне на третьи сутки после операции

2. Смешанный постперфузионный отёк лёгкого – второй вид, выявлен в 19 (61,3%) случаях. На обзорных рентгенограммах (рисунок 2а) определяются сливающиеся участки безвоздушной легочной ткани различной формы (стрелка 1), не связанные с зонами выполнения метастазэктомий. Аналогичные изменения выявляются при КТ груди (рисунок 2б). Кроме того, визуализируются уплотнения лёгочной ткани по типу «матового стекла» (стрелка 1). На фоне консолидированной лёгочной ткани определяются воздушные просветы бронхов (стрелка 2) – симптом «воздушной бронхографии». Клинические проявления характеризуются появлением во всех отделах перфузированного лёгкого жесткого или ослабленного дыхания, влажных разнокалиберных хрипов, а также явлений ДН I степени в 4 (21,0%) случаях, ДН II степени в 5 (26,5%) и ДН III степени в 2 (10,5%) случаях. В 8 (42,0%) наблюдениях явлений ДН не выявлено. Среднее время пребывания больных в палате интенсивной терапии составило $3,1 \pm 0,3$ суток.

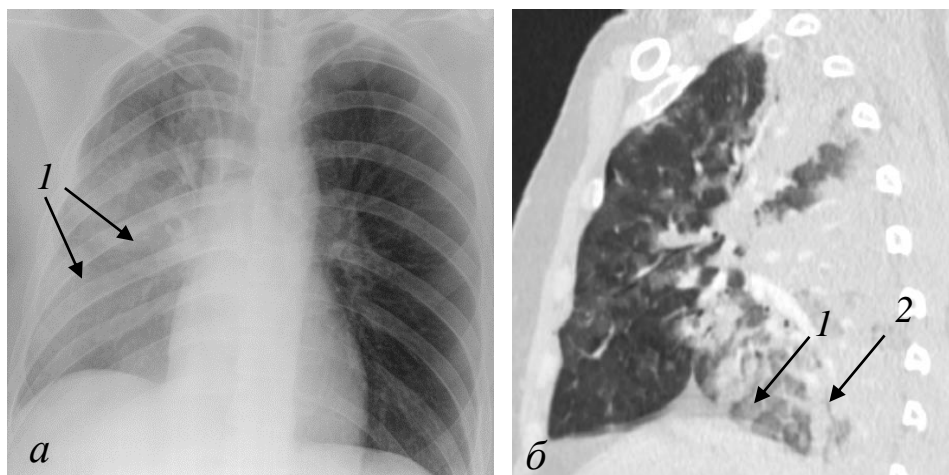


Рисунок 2 – Смешанный постперфузионный отёк лёгкого (пояснения в тексте). Пациент Ч., 30 лет. Состояние после удаления метастаза из S3 справа, ИХПЛ цисплатином 260 мг, а – обзорная рентгенограмма груди в положении лёжа на вторые сутки после операции, б – сагиттальная реконструкция КТ груди в легочном окне на пятые сутки после операции

3. Альвеолярный постперфузионный отёк лёгкого – третий вид, выявлен в 3 (9,7%) случаях. На рентгенограммах (рисунок 3а) и при КТ груди (рисунок 3б) выявляются массивные, сливавшиеся участки консолидации лёгочной ткани, занимающие весь объём лёгкого (стрелка). Клинические проявления характеризуются появлением во всех отделах перфузированного лёгкого ослабленного дыхания, влажных разнокалиберных хрипов, а также явлений ДН I степени в 1 (33,3%) случае и ДН II степени в 2 (66,7%). Среднее время пребывания пациентов в палате интенсивной терапии составило $7,6 \pm 3,6$ суток.

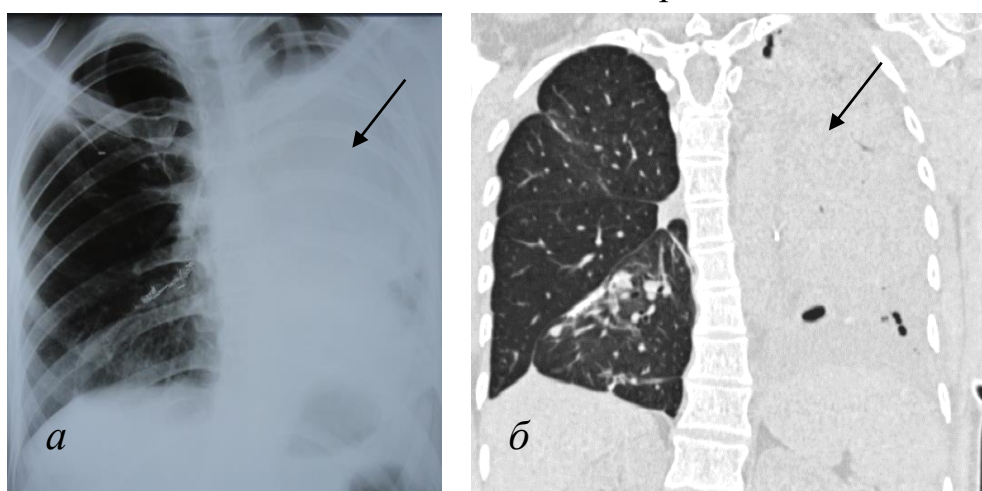


Рисунок 3 – Альвеолярный постперфузионный отёк лёгкого (пояснения в тексте). Пациентка М., 28 лет. Третьи сутки после нижней лобэктомии слева, ИХПЛ мелфаланом 50 мг, а – обзорная рентгенограмма груди в положении стоя, б – коронарная реконструкция КТ груди в легочном окне

Важным является тот факт, что выполнение обзорных рентгенограмм в первые и вторые сутки после ИХПЛ с метастазэктомией у всех больных позволило диагностировать ППОЛ, а применение КТ груди дополнило данные обзорных рентгенограмм и носило уточняющий характер.

Наибольшая интенсивность рентгенологических проявлений ППОЛ выявлялась на $6,0 \pm 0,2$ сутки. Обратное их развитие в среднем занимало $9,7 \pm 0,4$ суток.

В результате анализа полученных данных была выявлена достоверная ($p < 0,05$) взаимосвязь между рентгенологическим видом ППОЛ и степенью ДН. При определении второго и третьего рентгенологических видов ППОЛ ДН различной степени тяжести выявлена в 11 (58,0%) случаях и 3 (100%) соответственно, в то время как первый рентгенологический вид ППОЛ не сопровождался явлениями ДН. Выявление второго и третьего рентгенологических видов ППОЛ сопровождалось увеличением среднего времени пребывания пациентов в палате интенсивной терапии по сравнению со средней продолжительностью пребывания больных с первым рентгенологическим видом ППОЛ в 1,9 раза и 4,8 раза соответственно ($p < 0,01$).

Таким образом, в алгоритме наблюдения пациентов после ИХПЛ с метастазэктомией ключевой методикой является обзорная рентгенография груди, выполняемая ежедневно в первые двое суток и далее исходя из клинической симптоматики.

В качестве гипотетических факторов, предрасполагающих к развитию ППОЛ были рассмотрены анамнестические и хирургические данные.

В результате анализа частоты развития ППОЛ (таблица 1) была выявлена статистически значимая ($p < 0,05$) взаимосвязь между используемым противоопухолевым препаратом и развитием ППОЛ.

Таблица 1 – Частота возникновения постперфузионного отёка лёгкого

Характеристика	Мелфалан (N=38)		Цисплатин (N=63)	
	≤ 245 мл/мин (N=16)	> 245 мл/мин (N=22)	≤ 245 мл/мин (N=20)	> 245 мл/мин (N=43)
Отсутствие ППОЛ	16 (100%)	15 (68,2%)	15 (75,0%)	24 (55,8%)
Развитие ППОЛ, его вид:	0	7 (31,8%)	5 (25,0%)	19 (44,2%)
Интерстициальный	0	3 (42,9%)	2 (40,0%)	4 (21,1%)
Смешанный	0	3 (42,9%)	1 (20,0%)	15 (78,9%)
Альвеолярный	0	1 (14,2%)	2 (40,0%)	0

Как видно из данных таблицы 1, применение цисплатина при выполнении ИХПЛ повышало риск развития ППОЛ в 2,7 раза по сравнению с мелфаланом.

С использованием метода классификационных деревьев было получено пороговое значение объёмной скорости ИХПЛ (245 мл/мин), статистически значимо ($p < 0,01$) влиявшее на увеличение частоты развития ППОЛ. При этом, превышение порогового значения (245 мл/мин) объёмной скорости ИХПЛ увеличивало вероятность развития постперфузионного отёка лёгкого в 4,1 раза.

В результате анализа частоты развития ППОЛ в зависимости от сочетания объёмной скорости ИХПЛ (≤ 245 мл/мин или > 245 мл/мин) и выбора химиопрепарата (мелфалан или цисплатин) было определено отсутствие случаев развития ППОЛ при перфузии лёгкого раствором мелфалана с объёмной скоростью ИХПЛ ≤ 245 мл/мин. Использование раствора цисплатина со скоростью ≤ 245 мл/мин увеличивало риск возникновения ППОЛ в 11,7 раза по сравнению с использованием раствора мелфалана со скоростью ИХПЛ ≤ 245 мл/мин. Применение раствора мелфалана со скоростью перфузии > 245 мл/мин и цисплатина с той же скоростью перфузии увеличивало риск развития ППОЛ в 15,9 и 26,2 раза соответственно по сравнению с использованием раствора мелфалана со скоростью ИХПЛ ≤ 245 мл/мин.

Таким образом, факторами, повышающими риск развития постперфузионного отёка лёгкого, являлись используемый противоопухолевый препарат (цисплатин, $p < 0,05$) и объёмная скорость ИХПЛ (> 245 мл/мин, $p < 0,01$).

Отдалённые результаты

Наблюдение пациентов осуществлялось с 2007 года по 2015 год. Медиана наблюдения больных составила 29,3 месяца.

Из 74 больных 53 (71,6%) живы, 3 (4,1%) умерли от причин, не связанных с прогрессированием основного заболевания, причем 1 (1,4%) из них умер в раннем послеоперационном периоде вследствие постперфузионного отёка лёгкого, 18 (24,3%) умерли в результате прогрессирования опухолевого процесса. У 43 (58,1%) больных выявлено прогрессирование заболевания как в лёгких, так и в других органах, что у 18 (41,9%) из них стало причиной смерти. Повторное развитие метастазов в перфузированных лёгких диагностировано у 30 (40,5%) пациентов.

В период наблюдения пациентов после выполнения 101 ИХПЛ с метастазэктомией отмечалось 43 (42,6%) случая повторного метастатического поражения перфузированных лёгких в течение $9,5 \pm 0,7$ месяцев (медиана равна 14 месяцам).

При анализе безрецидивной (в лёгких) выживаемости пациентов (рисунок 4а), выявлено, что одногодичная, двулетняя и трёхлетняя безрецидивная (в лёгких) выживаемость больных составила 69%, 59% и 51% соответственно. Показатели 4 и

5-летней безрецидивной (в лёгких) выживаемости - 45%. Медиана безрецидивной (в лёгких) выживаемости пациентов составила и 46 месяцев.

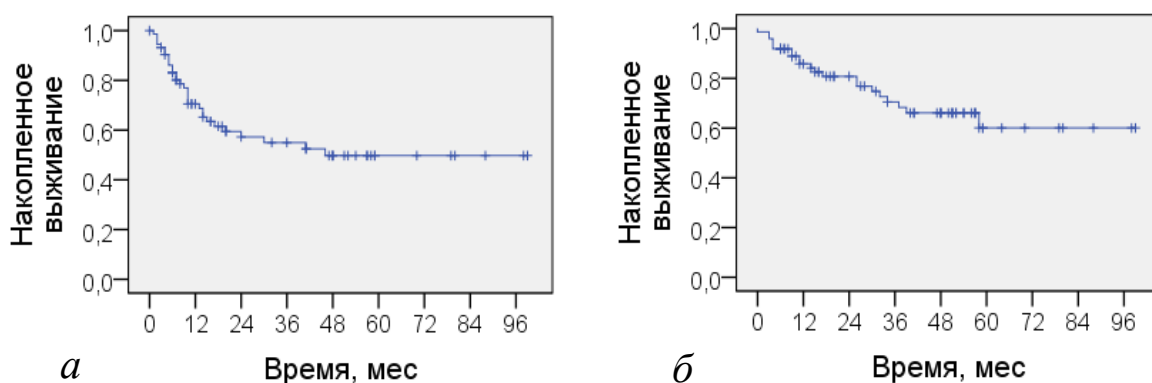


Рисунок 4 - А – безрецидивная выживаемость (в лёгких) больных после ИХПЛ с метастазэктомией. Б – общая выживаемость больных после ИХПЛ с метастазэктомией

Одногодичная, 2, 3, 4, 5-летняя общая выживаемость больных составили 86%, 81%, 70%, 66% и 59% соответственно (рисунок 4б). Медиана общей выживаемости пациентов не достигнута.

Анализ факторов прогноза эффективности ИХПЛ мелфаланом или цисплатином с метастазэктомией

Критериями эффективности ИХПЛ мелфаланом или цисплатином в лечении изолированного метастатического поражения легких являлись безрецидивная (в лёгких) и общая выживаемость пациентов. С последовательным использованием однофакторного и многофакторного анализов было рассмотрено влияние основных биологических характеристик больных и параметров лёгочных метастазов на результаты лечения.

При исследовании всего массива данных в унивариантных моделях безрецидивной (в лёгких) выживаемости пациентов после выполнения ИХПЛ с метастазэктомией порогового уровня значимости $p=0,1$ достигли факторы: возраст ($p=0,059$), продолжительность DFI ($p=0,061$), одно или двусторонняя локализация метастазов в лёгких по данным КТ ($p=0,093$), количество метастазов суммарно в лёгких по данным КТ ($p=0,002$), количество метастазов в лёгких на операции ($p=0,021$), форма метастазов ($p=0,056$), расположение метастазов в паренхиме лёгких ($p=0,005$), время удвоения объёма метастазов в лёгких в днях по данным КТ груди ($p=0,039$), а также пальпаторная плотность метастазов ($p=0,061$). Однако, такой фактор как плотностной диапазон контрастного усиления метастазов ($p=0,362$) не достиг порогового уровня значимости.

Факторы, достигшие порогового уровня значимости ($p=0,1$), включены в мультивариантную модель безрецидивной (в лёгких) выживаемости пациентов после ИХПЛ с метастазэктомией (таблица 2).

Таблица 2 – Мультивариантная модель безрецидивной (в лёгких) выживаемости пациентов после ИХПЛ с метастазэктомией

Характеристика	Коэф- фициент регрессии	Станда -ртная ошибка	t-крите- рий	Относи- тельный риск	p
Расположение метастазов в паренхиме лёгких	0,754	0,3195	2,360	2,126	0,018
Количество метастазов	0,025	0,0106	2,357	1,025	0,018
Время удвоения объёма метастазов	-1,075	0,537	-2,002	0,341	0,045
Продолжительность DFI	-0,016	0,010	-1,580	0,983	0,113
$\chi^2=23,215, df=4, p=0,0001$					

Согласно полученным данным (таблица 2), при исследовании в мультивариантных моделях безрецидивной (в лёгких) выживаемости пациентов после выполнения ИХПЛ с метастазэктомией статистическую значимость сохранили следующие факторы: расположение метастазов в паренхиме лёгких по данным КТ груди (рисунок 5а), количество метастазов в лёгких по данным КТ груди (рисунок 5б), время удвоения объёма метастатических узлов в лёгких в днях по данным КТ груди (рисунок 6).

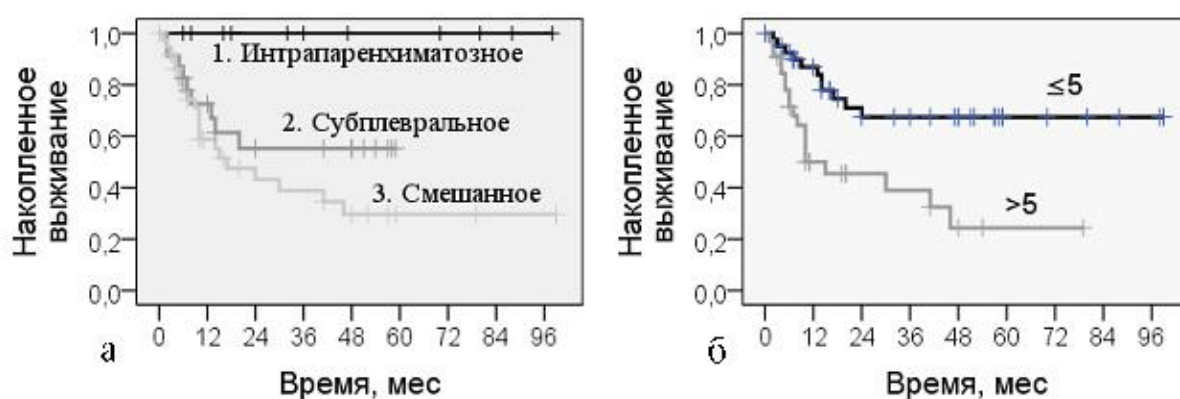


Рисунок 5 – Безрецидивная (в лёгких) выживаемость больных после ИХПЛ с метастазэктомией в зависимости от: а - расположения метастазов в паренхиме органа по данным КТ (Log-Rank Test: $p_{1-3}=0,001$, $p_{1-2}=0,011$, $p_{2-3}=0,207$, $p_{1-2,3}=0,005$), б - количества метастазов в лёгких по данным КТ груди (Log-Rank Test $p=0,002$)

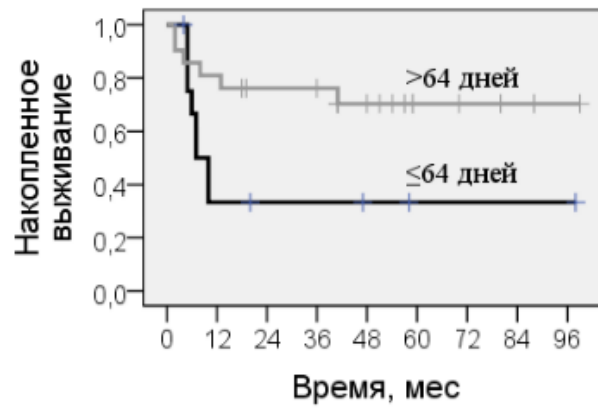


Рисунок 6 – Безрецидивная (в лёгких) выживаемость больных после ИХПЛ с метастазэктомией в зависимости от времени удвоения объёма метастатических узлов по данным КТ (Log-Rank Test $p=0,039$)

При исследовании всего массива больных в унивариантных моделях общей выживаемости пациентов после выполнения ИХПЛ с метастазэктомией порогового уровня значимости $p=0,1$ достигли факторы: продолжительность безметастатического периода (DFI) ($p=0,018$), размер наибольшего метастаза по данным КТ ($p=0,045$), пальпаторная плотность метастазов ($p=0,011$), а также метастатическое поражение внутригрудных лимфатических узлов ($p=0,008$). Однако, такой фактор как плотностной диапазон контрастного усиления метастазов ($p=0,197$) не достиг порогового уровня значимости.

Факторы, достигшие порогового уровня значимости ($p=0,1$), включены в мультивариантную модель общей выживаемости пациентов после ИХПЛ с метастазэктомией (таблица 3).

Таблица 3 – Мультивариантная модель общей выживаемости пациентов после ИХПЛ с метастазэктомией

Характеристика	Коэф- фициент регрессии	Станда -ртная ошибка	t-крите- рий	Относи- тельный риск	p
Размер наибольшего метастаза	0,023	0,006	3,474	1,023	0,001
Продолжительность DFI	-0,036	0,018	-2,000	0,964	0,045
Метастатическое поражение внутригрудных лимфоузлов	0,905	0,552	1,637	2,472	0,101
$\chi^2=20,805, df=3, p=0,0001$					

Из таблицы 3 видно, что при исследовании в мультивариантных моделях общей выживаемости пациентов после выполнения ИХПЛ с метастазэктомией

статистическую значимость сохранили факторы: размер наибольшего метастаза в лёгких (рисунок 7а) и продолжительность DFI (рисунок 7б).

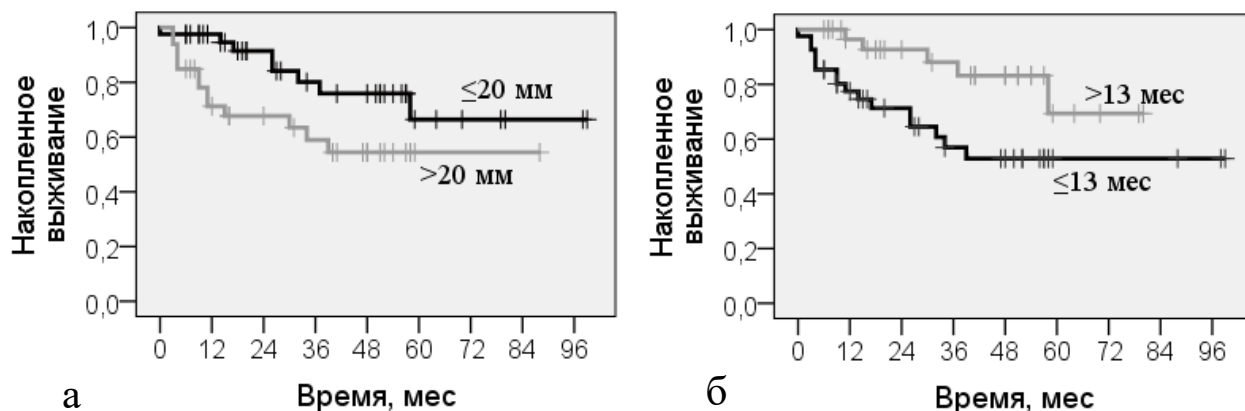


Рисунок 7 – Общая выживаемость больных после ИХПЛ с метастазэктомией в зависимости от: а - размера наибольшего метастаза в лёгких по данным КТ (Log-Rank Test $p=0,045$), б - от продолжительности безметастатического периода (DFI) (Log-Rank Test $p=0,018$)

На основании результатов мультивариантного анализа факторов безрецидивной (в лёгких) и общей выживаемости пациентов были определены факторы прогноза эффективности ИХПЛ с метастазэктомией:

1. Продолжительность безметастатического периода (DFI) >13 месяцев ($p=0,045$).
2. ≤ 5 метастатических узлов суммарно в лёгких ($p=0,018$).
3. Размер наибольшего метастаза в лёгких ≤ 20 мм ($p=0,001$).
4. Интрапаренхиматозное расположение метастазов в лёгких ($p=0,018$).
5. Время удвоения метастазов >64 дней ($p=0,045$).

Таким образом, КТ факторы прогноза эффективности ИХПЛ с метастазэктомии были получены на основании использования только однофазной КТ груди, а такой фактор как плотностной диапазон контрастного усиления метастазов, полученный в результате применения многофазной КТ груди, не оказал статистически значимого влияния на безрецидивную (в лёгких) и общей выживаемости пациентов. Полученные данные позволяют считать КТ груди в артериальную фазу контрастирования минимально достаточной методикой для прогнозирования эффективности ИХПЛ. Важно подчеркнуть, что 4 из 5 факторов прогноза эффективности ИХПЛ с метастазэктомией, установленных в процессе настоящего исследования, могут быть точно оценены на основе данных КТ груди, выполненной в предоперационном периоде.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Проведённое исследование позволило определить предикторы эффективности ИХПЛ с метастазэктомией на основе данных КТ груди, а также выявить факторы, способствующие развитию ППОЛ. Полученные данные о рентгенологической семиотике ППОЛ, её связи с клиническими проявлениями ППОЛ, а также разработанный алгоритм диагностики ППОЛ могут быть использованы в клинической практике. Таким образом, в результате работы достигнута поставленная цель и решены задачи исследования.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

Целесообразно продолжить изучение отдалённых результатов применения ИХПЛ с метастазэктомией в лечении пациентов с изолированным метастатическим поражением лёгких, а также разработать методику расчёта дозы противоопухолевого препарата для выполнения ИХПЛ, учитывающую анатомические особенности лёгкого пациента на основе данных КТ груди.

ВЫВОДЫ

1. Частота возникновения постперфузионного отёка лёгкого у пациентов после изолированной химиоперфузии лёгкого с метастазэктомией составила 30,7% случаев. Факторами, повышающими вероятность развития постперфузионного отёка лёгкого в ближайшем послеоперационном периоде являются: использование цисплатина в качестве противоопухолевого препарата ($p < 0,005$) и превышение порогового значения объёмной скорости ИХПЛ ($p < 0,001$), равного 245 мл/мин.
2. В алгоритме обследования пациентов после изолированной химиоперфузии лёгкого с метастазэктомией ключевой методикой является обзорная рентгенография груди, выполняемая ежедневно в первые двое суток и далее исходя из клинической симптоматики.
3. Выделены три рентгенологических вида постперфузионного отёка лёгкого: интерстициальный постперфузионный отёк лёгкого (29,0% случаев), смешанный постперфузионный отёк лёгкого (61,3%), альвеолярный постперфузионный отёк лёгкого (9,7%).
4. Степень дыхательной недостаточности имеет прямую взаимосвязь с рентгенологическим видом постперфузионного отёка лёгкого ($p < 0,05$): при интерстициальном постперфузионном отёке лёгкого проявлений ДН не было выявлено ни в одном случае, при смешанном постперфузионном отёке лёгкого ДН различной степени выявлена более чем в половине (57,9%)

случаев, при альвеолярном постперфузионном отёке лёгкого во всех случаях выявлялись явления ДН различной степени. Продолжительность среднего времени пребывания пациентов в палате интенсивной терапии при выявлении смешанного и альвеолярного постперфузионного отёка лёгкого была большей, чем у пациентов с интерстициальным постперфузионным отёком лёгкого в 1,9 раза и 4,8 раза соответственно ($p < 0,01$).

5. Независимыми факторами прогноза эффективности изолированной химиоперфузии лёгкого с метастазэктомией являются: размер наибольшего метастаза ≤ 20 мм ($p = 0,001$); суммарное количество метастазов в лёгких ≤ 5 ($p = 0,018$); интрапаренхиматозное расположение метастатических узлов в лёгочной ткани ($p = 0,018$); время удвоения объёма метастатических узлов в лёгких > 64 дней ($p = 0,045$); продолжительность безметастатического периода (DFI) > 13 месяцев ($p = 0,045$).
6. КТ груди в артериальную фазу контрастирования является достаточной методикой для выявления факторов прогноза эффективности изолированной химиоперфузии лёгкого с метастазэктомией.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выполнении компьютерной томографии для планирования изолированной химиоперфузии лёгкого с метастазэктомией рекомендуется использовать малые значения толщины слоя и шага реконструкции (не более 2 мм и 1 мм соответственно), что обеспечивает более эффективное выявление мелких метастазов в лёгочной ткани.
2. Сканирование в артериальную фазу внутривенного болюсного контрастирования рекомендуется использовать в качестве оптимального протокола сканирования для выявления факторов прогноза эффективности изолированной химиоперфузии лёгкого с метастазэктомией.
3. Применение изолированной химиоперфузии лёгкого с метастазэктомией представляется наиболее эффективным у больных, суммарное количество метастазов в лёгких которых ≤ 5 , размер наибольшего метастаза составляет ≤ 20 мм, время удвоения объёма метастазов > 64 дней, метастазы в лёгких которых расположены интрапаренхиматозно и продолжительность безметастатического периода > 13 месяцев.
4. Для снижения риска развития постперфузионного отёка лёгкого после выполнения изолированной химиоперфузии лёгкого с метастазэктомией рекомендуется выполнять перфузию лёгкого со скоростью ≤ 245 мл/мин.

5. Для своевременного выявления постперфузионного отёка лёгкого рекомендуется выполнять обзорные рентгенограммы груди в первые и вторые сутки после изолированной химиоперфузии лёгкого с метастазэктомией.

СПИСОК НАУЧНЫХ РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Калинин, П.С. Рентгенодиагностика осложнений изолированной химиоперфузии лёгкого при метастатическом поражении / П.С. Калинин, А.В. Мищенко, Е.В. Левченко // Невский радиологический форум – 2014: Сб. науч. работ. – СПб., 2014. – С. 146–147.
2. Калинин, П.С. Методика КТ-перфузии образований лёгких как перспектива прогноза эффекта лечения / П.С. Калинин, А.В. Мищенко, Е.В. Левченко // Лучевая диагностика в онкологии. Новые диагностические лучевые технологии в онкологии: Материалы конф. – М., 2014. – С. 21–22.
3. Калинин, П.С. Компьютерная томография в прогнозировании эффективности изолированной химиоперфузии лёгкого по поводу метастатического поражения / П.С. Калинин, А.В. Мищенко, Е.В. Левченко // Невский радиологический форум – 2015: Сб. науч. работ. – СПб., 2015. – С. 287 – 288.
4. Калинин, П.С. Прогнозирование и оценка эффектов изолированной химиоперфузии лёгкого в комбинированном лечении метастатического поражения лёгких на основе данных компьютерной томографии и рентгенографии / П.С. Калинин // Сборник научных трудов молодых ученых – 2015: Сб. науч. работ. – СПб., 2015. – С. 34-37.
5. Калинин, П.С. Изолированная химиоперфузия лёгкого в лечении его метастатического поражения / П.С. Калинин, Е.В. Левченко, К.Ю. Сенчик и соавт. // **Вопр. онкол.** – 2014. – № 6. – С. 673–678.
6. Калинин, П.С. Химиоперфузионные технологии в лечении злокачественных новообразований / А.М. Беляев, Г.И. Гафтон, П.С. Калинин и соавт. // **Вопр. онкол.** – 2015. – № 3. – С. 477–485.
7. Калинин, П.С. Непосредственные результаты применения изолированной химиоперфузии лёгкого мелфаланом и цисплатином в сочетании с метастазэктомией в лечении резектабельного метастатического поражения лёгких / Е.В. Левченко, П.С. Калинин, К.Ю. Сенчик и соавт. // **Вопр. онкол.** – 2015. – № 6. – С. 960–964.

8. Калинин, П.С. Отдаленные результаты применения изолированной химиоперфузии лёгкого мелфаланом и цисплатином в сочетании с метастазэктомией в лечении резектабельного метастатического поражения лёгких / Е.В. Левченко, П.С. Калинин, К.Ю. Сенчик и соавт. // **Вопр. онкол.** – 2016. – № 2. – С. 265–271.
9. Калинин, П.С. Клинико-лучевая характеристика постперфузионного отёка лёгкого как осложнения изолированной химиоперфузии лёгкого / П.С. Калинин, Е.В. Левченко, А.В. Мищенко и соавт. // **Луч. диагн. и терап.** – 2016. – № 3. - С. 40-45.

УСЛОВНЫЕ СОКРАЩЕНИЯ, ИСПОЛЬЗУЕМЫЕ В РАБОТЕ

ДН – дыхательная недостаточность

ИХПЛ – изолированная химиоперфузия лёгкого

КТ – компьютерная томография

ППОЛ – постперфузионный отёк лёгкого

DFI – disease free interval