

*А.И. Арсеньев, А.О. Нефедов, С.Н. Новиков, А.А. Барчук, С.А. Тарков, С.В. Канаев,  
К.А. Костицын, А.В. Нефедова, К.Э. Гагуа, Н.Ю. Аристидов*

## **Возможности хирургического лечения больных раком легкого с метастатическим поражением плевры**

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова»  
Минздрава России, Санкт-Петербург

В обзорной статье рассматривается возможность использования хирургических радикальных и условно-радикальных методов лечения при злокачественных опухолевых поражениях плевры у больных раком легкого. Ни одно современное клиническое руководство не рекомендует их рутинное выполнение. Тем не менее, продолжают попытки улучшить отдаленные результаты лечения больных этой категории с использованием полноценного хирургического этапа лечения. Результаты их неоднозначны, что связано с гетерогенностью описываемой группы и методологическими различиями. Большинство авторитетных экспертов сходятся в мнении о невозможности сделать обоснованные однозначные выводы о целесообразности, эффективности, безопасности и оптимальных объемах выполнения хирургических вмешательств у пациентов с опухолевыми поражениями плевры и отмечают необходимость проведения рандомизированных контролируемых исследований с учётом предполагаемого высокого потенциала использования у них современных комбинированных и комплексных методов лечения. При определении тактики лечения больных с опухолевым поражением плевры необходим индивидуальный подход с учетом наиболее значимых прогностических и предиктивных факторов, таких как: односторонний характер поражения плевры; локальное распространение (отсутствие признаков гематогенного и лимфогенного метастазирования, N-статус); пол, возраст, достаточные функциональные резервы; морфологическая структура, наличие драйверных мутаций; риск возникновения послеоперационных осложнений. Оптимизация использования арсенала существующих и перспективных методов лечения пациентов с немелкоклеточным раком легкого, имеющих опухолевые поражения плевры является одним из важнейших направлений современной онкологии, а многие аспекты рационального подхода к решению этой актуальной пробле-

мы остаются нерешёнными и требуют дальнейшего изучения.

**Ключевые слова:** немелкоклеточный рак лёгкого, опухолевые поражения плевры, злокачественный экссудативный плеврит, радикальное хирургическое лечение, индивидуализация лечения, прогностические и предиктивные факторы

### **Введение**

Категория больных раком легкого (РЛ), объединенных критерием «M1a» гетерогенна и, согласно последнему изданию классификации TNM, включает как 1) «опухолевые узлы в контрлатеральном легком», так и 2) «опухолевое узелковое поражение плевры, метастатический плевральный или перикардиальный (подтвержденный) выпот». Подгруппа пациентов с морфологически подтвержденным опухолевым поражением плевры (наиболее распространенный англоязычный термин — malignant pleural disease — MPD) неоднородна, обозначается множеством различных аббревиатур и к ней могут относиться: 1) опухолевый экссудативный плеврит без узлов по плевре (MPE — malignant pleural effusion); 2) единичные опухолевые узлы по плевре без выпота (MPN — malignant pleural nodules); 3) опухолевый экссудативный плеврит с узлами по плевре (MPE+MPN); 4) морфологически подтвержденный экссудативный перикардит без узлов; 5) единичные опухолевые узлы по перикарду без выпота; 6) единичные опухолевые узлы по перикарду с выпотом; 7) множественные опухолевые узлы по плевре и перикарду без выпота; 8) множественные опухолевые узлы по плевре и перикарду с выпотом [1, 8, 10, 14, 15, 17, 20, 22, 34, 38].

Наиболее часто причинами опухолевых поражений плевры (далее — MPD — malignant pleural disease) являются: рак легкого (РЛ) — 34–37%, рак молочной железы — 33–50%, лимфомы — 18%, рак яичника — 7%, опухоли желудочно-кишечного тракта (до 30%), щитовидной железы (до 25%), рак почек — 2%. У 5–15% больных

в момент диагностики МРЕ, первичная опухоль не выявлена [9, 13, 28].

Опухолевое поражение плевры при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) может быть результатом распространения 1) гематогенного; 2) лимфогенного; 3) непосредственного. Этот механизм недостаточно изучен и не всегда может быть точно описан, однако очевидно, что именно он должен определять, как прогноз, так и лечебную тактику. Тот факт, что значительная часть пациентов с резектабельным M1a (PLEURA-PLE) распространением процесса после хирургического лечения демонстрирует отдаленные результаты сопоставимые с группой M0, в отличии от нерезектабельных, свидетельствует о локальном, а не метастатическом характере заболевания у них [14, 28].

### Материал и методы

Поиск литературы был проведен в июне 2021 г. с использованием медицинских баз данных: Medline/PUBMED (Национальная медицинская библиотека, США)/EMBASE (Elsevier, Нидерланды) и Cochrane Library (Великобритания). Публикации были включены на основе критериев приемлемости для каждого клинического аспекта — когортные и рандомизированные клинические исследования, мета-анализы и систематические обзоры, официальные клинические рекомендации. Основными проблемами литературного обзора были: 1) оптимальная лечебная тактика у больных с MPD и возможность их излечения; 2) оправданность индивидуального подхода; 3) необходимость определения морфологических, иммуногистохимических и молекулярно-генетических особенностей опухоли; 4) определение наиболее информативных прогностических и предиктивных факторов; 5) возможность и целесообразность использования радикального хирургического вмешательства в качестве этапа лечения MPD. При проведении анализа использован подход GRADE (Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation) для формулирования вопросов в принятом формате PICO (Patient, Intervention, Comparator, and Outcome — пациент, вмешательство, компаратор и результат) и обобщения соответствующих фактических данных.

### Результаты исследования

Даже полноценное, соответствующее всем стандартам обследование больного не всегда позволяет избежать интраоперационных находок опухолевого поражения плевральных листков. Обязательный диагностический этап при подозрении на MPD — морфологическое подтверждение, сложность которого определяется характером поражения плевры. В целом ряде исследований убедительно показано, что морфологические, иммуногистохимические и молекулярно-генетические особенности опухоли являются важными прогностическими и предиктивными факторами, во многом определяющими и лечебную тактику [3, 13, 18]. Наиболее информативной является биопсия плевры, например,

при видеоторакоскопии (BTC — VATS — video-assisted thoracoscopic surgery), трепан-биопсии, тонкоигольной и аспирационной биопсии с последующим гистологическим и/или цитологическим исследованием (чувствительность методов 92–98%) [1, 4, 13].

Все современные клинические рекомендации (ATS/STS/STR, ERS/EACTS Clinical Practice Guideline) и основная часть последних исследований однозначно утверждают, что в подавляющем большинстве случаев мероприятия по лечению MPD должны носить паллиативный характер, поскольку пока не было ни одного крупного рандомизированного исследования, способного убедительно обосновать альтернативный подход [13, 18]. Основными целями лечения MPD являются: 1) уменьшение основных тягостных симптомов (одышка, кашель и боль в груди); 2) улучшение качества жизни; 3) и лишь затем попытка увеличения ее продолжительности.

Отдельная проблема, которая традиционно широко освещается в публикациях — лечение больных из подгруппы экссудативных опухолевых плевритов (МРЕ — malignant pleural effusion). Большинство авторитетных экспертов считают, что у этой категории больных должен применяться индивидуально ориентированный на пациента подход: 1) прежде всего — предпочтения пациента; 2) функциональные резервы; 3) морфологический тип опухоли; 4) предполагаемая продолжительность жизни; 5) возможность расправления легкого; 6) доступность методик; 7) опыт учреждения [18, 29]. Для паллиативного и симптоматического лечения МРЕ могут быть использованы следующие основные методы: разгрузочные пункции; постоянное и временное дренирование плевральной полости (ICD — intercostal tube drainage); постоянный плевральный катетер (IPC — indwelling pleural catheter); химический, физический, механический, цитостатический и биологический плевродез; имплантация плевроперитонеального шунта; внутривидеоплевральная фотодинамическая терапия и химиоперфузия; а также различные комбинации этих методов. Наиболее информативным и признанным прогностическим инструментом в отношении МРЕ является шкала LENT (pleural fluid LDH level+ECOG PS+NLR+Tumor type), который объединяет несколько показателей — уровень ЛДГ (LDH), функциональный статус (performance status — PS) ECOG, отношение нейтрофилов к лимфоцитам в сыворотке крови и тип опухоли, на основании которых формируются три группы риска [3]. Например, в исследовании, включившем 789 больных была продемонстрирована высокая прогностическая ценность показателя LENT — группы с низким

(оценка 0–1), умеренным (оценка 2–4) и высоким (оценка 5–7) риском имели соответствующие медианные выживаемости 319, 130 и 44 дня [18, 29].

### **Возможности радикального и условно-радикального хирургического лечения больных НМРЛ с опухолевым поражением плевры**

Следует признать, что большинство современных клинических руководств и консенсусов не рекомендует рутинно выполнять радикальные хирургические вмешательства пациентам с ипсилатеральной плевральной диссеминацией M1a(PLE), обоснованно расценивая эту степень распространения как IV стадию НМРЛ, подлежащего консервативному системному/химиолучевому лечению. Однако, продолжают попытки улучшить отдаленные результаты лечения с использованием полноценного хирургического этапа. В большинстве исследований речь идет об интраоперационно диагностированных локальных опухолевых поражениях плевры [8, 10, 14, 15, 17, 20, 22, 34, 38]. Можно констатировать, что в значительной части исследований не удалось обнаружить преимуществ хирургического метода у этой категории больных. Так, в исследовании Ryu J.S. и соавт. (2014 г.), включившем данные о лечении 2061 пациента показано, что медиана выживаемости (МВ) у оперированных больных с метастатическим поражением плевры была статистически значимо ниже, чем в контрольной группе (HR=1,40; 95%CI:1,21–1,62) [32]. По данным Sawabata N. и соавт. (2002 г.) также не выявлено преимуществ полной (R0), либо неполной (R1) резекции перед эксплоративной торакотомией у пациентов с MPD: МВ и 5-летняя выживаемость соответственно, составили 13 мес и 9% для группы R0; 34 мес и 10% для группы R1 (p=0,3); и 17 мес и 0% для группы в которой выполнена только биопсия (p=0,8) [33]. Схожие результаты получены и рядом других авторов, показавших после хирургического лечения этих больных МВ 4–6 мес и 5-летнюю выживаемость 3,1–4,6% [10, 14, 17, 20, 34, 38].

В то же время в целом ряде публикаций последнего времени демонстрируются убедительные преимущества использования хирургического этапа лечения. Успех этих операций заключается в тщательном отборе больных с учетом функционального статуса, характера и степени распространения опухолевого процесса, а также ряда прогностических и предиктивных маркеров. По данным Chikaishi Y. и соавт. (2017 г.) показатели выживаемости в группе M1a(PLE) вполне сопоставимы с таковыми при M0 [5]. В

работе, опубликованной Li H. и соавт. (2019 г.), анализирующей результаты лечения 5513 больных с НМРЛ, у которых было ипсилатеральное плевральное распространение (76,3% — выпот в плевральной полости, 9,5% — в перикарде и 4,2% узловая диссеминация по плевре), показано, что послеоперационная 5-летняя выживаемость составила 31%, а МВ — 34,3 мес. В группе пациентов с МРЕ, перенесших резекцию опухоли, 3-летняя выживаемость без прогрессирования (ВБП) была 44,5%, а 3-летняя общая выживаемость (ОВ) — 82,9%. Причем, важно отметить, что отдаленные результаты оказались независимо связаны как с улучшением ОВ (HR=0,56; 95%CI:0,48–0,65; p<0,001), так и ВБП (HR=0,60; 95%CI:0,51–0,70; p<0,001) при выпоте в плевральной полости (МРЕ) и узловой диссеминации по плевре (MPN), не оказав влияния на эти показатели при перикардиальном опухолевом выпоте (p=0,065) [21]. Сходные данные о преимуществе в группе резекций перед контрольной получили в своей работе и Ichinose Y. и соавт. (2001 г.; n=227): 3-летняя выживаемость 28,8% против 10,9%, а 5-летняя — 14,9% против 0% соответственно (p=0,04) [14, 15]. В статье Li S. и соавт. (2019 г.) описаны результаты хирургического лечения 110 пациентов с опухолевыми поражениями плевры однозначно продемонстрировавшие более высокие показатели выживаемости, чем в альтернативной группе: МВ 49,0 против 29,4 мес, 3-летняя выживаемость 69,4% против 41,7%, 5-летняя 31,7% против 19,5% (p=0,037) [22]. В многоцентровом исследовании, проведенном Японской группой клинической онкологии в 2015 г., Iida T. и соавт. сообщили, что у пациентов с плевральным карциноматозом послеоперационная МВ достигала 34,0 мес, а 5-летняя выживаемость — 29,3% соответственно. Причем 5-летняя выживаемость у больных с макроскопически полной резекцией составила 37,1% по сравнению с 22,7% и 12,2% с неполной резекцией (p=0,009) и диагностической торакотомией (p<0,001) соответственно. Многофакторный анализ показал, что ECOG (p<0,001), статус N (p=0,002) и R0/R1 (p=0,013) были независимыми предикторами выживания [16]. Yamaguchi M. и соавт. (2015 г.) сообщили о частоте рецидивов в 88,9% и 3-летней ОВ 33,3% среди пациентов на стадии M1a(PLE), перенесших экстраплевральную пневмонэктомию (ПЭ) [37]. По результатам анализа базы данных SEER (n=43538; 16,8% — n=7321- M1a) у пациентов после хирургического лечения ОВ оказалась значительно лучше: (40,4 мес, 95%CI:36,9–43,8), чем у пациентов без операции (16,7 мес, 95%CI:16,2–17,3; p<0,001). Благоприятными факторами, значимо влияющими на результаты и определяющими опербельность были возраст

моложе 75 лет, женский пол, критерии T и N [37]. Mordant P. и соавт. (2011 г.) продемонстрировали, что радикальная хирургическая резекция у больных с ограниченным вовлечением плевры позволяет добиться МВ в 15 мес, а 5-летней — 16,2% (95%CI: 6,9–33,6) [25]. В исследовании Ren Y. и соавт. (2016 г.) 62 пациентам с макроскопическими злокачественными плевральными диссеминациями была выполнена резекция R0. Общая 3- и 5-летняя выживаемость составили 36,1% и 16,8% соответственно. МВ после операции была значительно выше в группе MPN, чем в MPE (36,8 против 22,4 мес,  $p=0,005$ ). Многофакторный анализ показал, что резекция первичной опухоли (HR: 3,687,  $p=0,014$ ), отсутствие плеврального выпота (HR: 3,409,  $p=0,001$ ), статус N0/N1 (HR: 5,937,  $p=0,002$ ) и гистологическая структура аденокарциномы (HR: 5,481,  $p=0,002$ ) были независимыми прогностическими показателями [30, 31]. В другой их работе ( $n=2217$ ; регистр SEER) проведен анализ хирургического лечения пациентов с ипсилатеральным MPE: обнаружены значительно лучшие показатели МВ по сравнению с группой без резекции — 20 против 7 мес;  $p<0,001$ . Отсутствие резекции первичной опухоли было связано со снижением ОВ (HR=2,136; 95%CI: 1,645–2,772;  $p<0,001$ ) и ВБП (HR=2,053; 95%CI: 1,568–2,690;  $p<0,001$ ) [31]. Yun J.K. и соавт. (2016 г.) сопоставили эффективность только химиолучевой терапии (ХЛТ) и хирургического лечения у изучаемой категории больных. В многомерном анализе было показано, что хирургическая резекция была единственным значимым прогностическим фактором ( $p<0,01$ ). МВ в контрольной группе оказалась 33 мес, 1-летняя выживаемость — 88,1%, 3-летняя — 41,1%, а 5-летняя — 15,2%. В группе хирургического лечения эти параметры были статистически значимо выше — 52 мес, 91,7%, 66,7% и 42,7% соответственно ( $p<0,012$ ). ВБП через 6 мес, 1 год и 3 года составили 67,2, 25,2 и 12,6% в группе ХЛТ и 93,8, 87,3 и 71,3%, соответственно, в группе резекции ( $p<0,001$ ). При этом частота отдаленных метастазов между двумя группами достоверно не различалась ( $p<0,96$ ) [39]. В работах Fukuse T. и соавт. (2001 г.) и Shiba M. и соавт. (2001 г.) так же показано превосходство у больных НМРЛ M1a(PLE) получивших хирургическое лечение в сравнении с альтернативной в показателе МВ: 37,9 мес против 6,2 мес и 5-летней выживаемости: 14,3% против 0% соответственно [11,35]. Мета-анализ 400 работ, проведенный Dall K. и соавт. (2013 г.) показал, что 3-летняя выживаемость находилась в пределах от 0–22% при неполной резекции и 0–10% при диагностической торакотомии, а МВ — 6,5–19,1 мес и 5,3–17 мес соответственно [7].

### Влияние N-статуса на результаты хирургического лечения больных НМРЛ с опухолевым поражением плевры

Практически все работы, изучавшие этот аспект проблемы, свидетельствуют об однозначной корреляции состояния регионарных лимфатических узлов с отдаленными результатами лечения пациентов данной категории. Только в исследовании Yun J.K. и соавт. (2018 г.) патологический N-фактор не был статистически значимым фактором выживаемости среди пациентов в группе резекции (N1-3:  $p=0,53$ , 0,73 и 0,12 соответственно) [39]. По результатам анализа данных о лечении 39731 пациентов с НМРЛ M1a(PLE) из базы данных SEER с плевральной диссеминацией, проведенном Dai C. и соавт. (2016 г.) показано, что статус N0/N1 является независимым предиктором лучшей выживаемости. Из всех оперированных пациентов с M1a(PLE) 11 435 пациентов имели статус N0, 2683 — N1, 18 977 — N2 и 6636 — N3. Анализ выживаемости, оценивающий всю когорту, показал, что пациенты без метастазов в лимфатических узлах имели лучшую ВБП ( $p<0,001$ ), чем пациенты с N1. ВБП пациентов с N1M1a(PLE) была значимо выше ( $p<0,001$ ), чем у пациентов с N2, в то время как различий между группами N2 и N3 не было ( $p=0,478$ ). При многофакторном анализе: N1 по сравнению с N0 — HR=1,14; 95%CI:1,09–1,20,  $p<0,001$ ; N2 по сравнению с N0 — HR=1,35; 95%CI:1,31–1,39,  $p<0,001$  и N3 по сравнению с N0 — HR=1,39; 95%CI:1,34–1,44;  $p<0,001$  [6]. В статье Go T. и соавт. (2015 г.) при стратификации по патологическому N-статусу 3-летняя, выживаемость в группах N0, N1 и N2 составила 48,0, 16,7 и 14,3%, а 5-летняя — 36,0, 16,7 и 14,3% ( $p=0,066$ ) соответственно [12]. Мета-анализ 5 исследований ( $n=376$ ), проведенный Xu Y. и соавт. (2016 г.) показал, что более высокая N-стадия предполагала худшую выживаемость после резекции первичной опухоли (HR=2,021; 95%CI: 1,469–2,730;  $p<0,001$ ) [36]. Аналогичные данные получили Morgensztern D. и соавт. (2012 г.) — N0–N1 против N2 показали лучшую выживаемость, как 3-летнюю (68,4% против 22,7% соответственно,  $p<0,01$ ), так и 5-летнюю (48,7% против 0% соответственно,  $p<0,001$ ) [26]. В публикации Okamoto T. и соавт. (2012 г.) продемонстрировано, что МВ для пациентов с MPE с N0–1 статусом (75,4 мес) была лучше, чем с N2–3 (24,4 мес;  $p=0,011$ ). Для больных с MPN те же показатели составили для N0–1 — 33,7 мес, а N2–3 — 24,1 мес, причем существенных различий между аналогичными группами MPE и MPN не было [27]. По результатам наблюдений Mordant P. и соавт. (2011 г.) в группе хирургического лечения при статусе N0

5-летняя выживаемость достигла 34,6% а в альтернативной группе не выжил никто [25].

Влияние характера и степени распространения опухолевого процесса по плевре и перикарду на результаты хирургического лечения больных НМРЛ M1a(PL) до конца не изучено, а полученные данные разноречивы. По данным Li H. и соавт. (2019 г.) пациенты с опухолевыми плевральными узлами (MPN) имели преимущество в МВ, по сравнению с перикардиальным выпотом ( $p < 0,001$ ). У пациентов с сочетанием выпота и канцероматозных узлов по плевре (MPE+MPN) прогноз был достоверно хуже, чем у пациентов только с MPE или MPN, 5-летняя выживаемость составила 16,2, 37,6 и 34,5% соответственно. Значимых прогностических различий между злокачественным плевритом (MPE) и канцероматозом плевры (MPN) не было [21]. В публикации Kodama K. и соавт. (1993 г.) 3-, 5- и 10-летняя общая выживаемость напрямую коррелировали со степенью и характером поражения плевральной полости ( $p = 0,0001-0,0029$ ) [19]. В своей статье Liu T. и соавт. (2015 г.) показали, пациенты с MPE имели худшую 5-летнюю выживаемость, чем с MPN (12,5% против 30,6%,  $p = 0,069$ ) [23]. По данным Ren Y. и соавт. (2016 г.) выживаемость после хирургического лечения была выше чем в контрольной группе (МВ 37,3 против 17,4 мес, 3-летняя 45,8% против 11,8%,  $p = 0,001$ ). Причем у пациентов с MPN — 39,7 против 23,3 мес ( $p = 0,044$ ), а с MPE — 27,1 против 7,5 мес ( $p = 0,003$ ) [30,31]. Из работы, напечатанной Iida T. и соавт. (2015 г.) видно, что МВ и 5-летняя выживаемость всех оперированных больных с карциноматозом плевры ( $n = 329$ ) составили 34,0 мес и 29,3% соответственно. Причем 5-летняя выживаемость у 92 пациентов с MPE+MPN была 16,2%, а у 81 больного только с MPE и 126 пациентов только с MPN — 37,6% ( $p = 0,001$ ) и 34,5% ( $p < 0,001$ ) соответственно [16]. В свою очередь анализ, выполненный Fukuse T. и соавт. (2001 г.) продемонстрировал, что у пациентов с MPE после хирургического лечения были значительно лучшие результаты, по сравнению с MPN и MPE+MPN (HR=3,24; 95%CI:1,26–8,35;  $p = 0,015$ ): МВ — 58,8 мес, 10 мес ( $p = 0,0001$ ) и 19,3 мес ( $p = 0,019$ ), независимо от других факторов [11]. В исследовании результатов лечения, проведенных Shiba M. и соавт. (2001 г.) показано различие в 5-летней выживаемости при микроскопическом и макроскопическом поражении плевры — 22,9% против 8,9% соответственно ( $p = 0,45$ ) [35]. Аналогичные данные получены и в целой серии публикаций других авторов [10, 14, 17, 20, 34].

Влияние объема выполненной операции на результаты хирургического лечения больных НМРЛ M1a(PL) с опухолевым поражением

плевры. В исследовании Li H. и соавт. ( $n = 5513$ ; 2019 г.) было установлено, что при сублобарных резекциях 3-, 5- и 10-летняя выживаемость составила 62,9, 39,9 и 12,9% против 38,5, 23,1 и 23,1% соответственно, по сравнению со стандартными основными объемами операции ( $p = 0,1150$ ). В то же время 3-, 5- и 10-летние показатели ВВП были 58,9, 52,5 и 44,4% при сублобарных резекциях и одинаковыми — 83,9% при стандартных операциях ( $p = 0,1838$ ) [21]. Схожие данные получены и Liu T. и соавт. (2015 г.) — в группе ограниченных резекций была лучшая 5-летняя выживаемость, чем при стандартных операциях (31,4% против 16,3%;  $p = 0,067$ ) [23]. Результаты, полученные Okamoto T. и соавт. (2012 г.) свидетельствуют, о том, что выполнение пневмонэктомии у пациентов с опухолевыми плевральными поражениями сопряжено с гораздо меньшей МВ, чем при операциях меньшего объема (12,8 против 24,1 мес соответственно,  $p = 0,0018$ ) [27]. Ren Y. и соавт. (2016 г.) в своей статье утверждают, что основные анатомические резекции (лобэктомии,  $n = 54$ ) продемонстрировали преимущество в выживаемости по сравнению с клиновидными резекциями (МВ — 35,1 против 23,7 мес, 3-летняя выживаемость 44,4% против 26,6%,  $p = 0,039$ ) [30]. Похожие данные получены и Go T. и соавт. (2015 г.): 5-летняя выживаемость в группе с клиновидными резекциями легкого и в стандартной группе (лобэктомия или билобэктомия) составили 14,6 и 33% соответственно ( $p = 0,66$ ) [12]. По свидетельству Mordant P. и соавт. (2011 г.) если после выполнения лобэктомии 5-летняя выживаемость у описываемой категории больных достигала 20,9%, то в контрольной группе выживших не было [25]. Причем, как видно у Ren Y. и соавт. (2016 г.) — не наблюдалось значительного улучшения выживаемости при выполнении париетальной плеврэктомии по сравнению с частичной резекцией плевры или систематической медиастинальной лимфодиссекцией (МВ — 31,1 против 36,1 мес,  $p = 0,533$ ) [30, 31]. Аналогичные данные получены и рядом других авторов [10, 15, 17, 22, 38].

Влияние на результаты хирургического лечения больных НМРЛ M1a(PL) с опухолевым поражением плевры прочих факторов. Публикация Liu T. и соавт. (2015 г.) приводит данные о том, что среди прочих форм НМРЛ аденокарциномы демонстрируют тенденцию к лучшей 5-летней выживаемости — 32,3% против 25,4%,  $p = 0,07$ ). Дополнительным фактором авторы определили статус курения, существенно снижающий данный показатель — 18,6% против 40,3% у некурящих ( $p = 0,006$ ) [25]. В статье Chiang C.L. и соавт. ( $n = 5321$ ; 2017 г.) представлены результаты хирургического лечения аденокарцином легких у пациентов с интраоперационно выявленным

опухолевым плевритом. Уровень 5-летней выживаемости был 30,2%, а МВ в группе хирургического лечения оказалась значимо выше, чем в контрольной группе — 35,3 против 17,0 мес ( $p < 0,001$ ) [4]. Похожие результаты представлены и в других публикациях [15, 17, 20, 22, 38]. Анализ, проведенный Chikaishi Y. и соавт. (2017 г.) продемонстрировал более скромные отдаленные показатели для плоскоклеточных вариантов НМРЛ [5]. По данным Shiba M. и соавт. (2001 г.) у больных с низким уровнем Ki-67 5-летняя выживаемость составила 28,6%, что стало значимым ( $p < 0,0001$ ) прогностическим фактором [35]. В исследовании, представленном Dall K. и соавт. (2013 г.) показано, что выполнение хирургического вмешательства при ограниченном поражении плевры демонстрирует преимущество в показателях выживаемости даже от микроскопически неполной резекции НМРЛ (R0-1), однако при сохранении макроскопической опухоли (R2) выживаемость не меняется [7]. В статье Yun J.K. и соавт. (2018 г.) показано, что макроскопическая остаточная опухоль (R2) не была статистически значимым фактором выживаемости ( $p = 0,53$ ) [39]. Из работы Iida T. и соавт. (2015 г.) следует, что 5-летняя выживаемость у больных с карциноматозом плевры и макроскопической полной резекцией 5-летняя выживаемость достигала 37,1%, в то время как в группах с макроскопической неполной резекцией и диагностической торакотомией была существенно ниже — 22,7 и 12,2% ( $p = 0,009$  и  $p < 0,001$ ) соответственно [16].

Внутриплевральная химиоперфузия после хирургического лечения больных НМРЛ M1a(PLE) с опухолевым поражением плевры. По данным Migliore M. и соавт. (2015 г.) выполнение плевральной химиоперфузии позволяет повысить 1-годовую выживаемость при опухолевых поражениях плевры с 0,8 до 54,7% при МВ 20 мес против 6 мес в контрольной группе. Мета-анализ 20 статей посвященных этой теме показал, что метод позволяет повысить МВ до 27 мес [24]. В 2015 г. Yamaguchi M. и соавт. напечатали статью о проведенном исследовании, в котором пациентам с НМРЛ и опухолевыми поражениями плевры проводилась индукционная ХЛТ с последующим хирургическим вмешательством (с резекцией плевры) и химиоперфузией с цисплатином. Средний срок наблюдения составил 32,1 мес, прогрессирование (отдаленные метастазы) зафиксированы у 88,9% пациентов. Показатели ОВ в течении 1, 3 и 5 лет составили 100,0%, 33,3% (95%CI:2,5–64,1) и 22,2% (95%CI:0,0–49,4) соответственно [37]. По данным Agrieta O. и соавт. (2019 г.) медиана БРВ в подобной ситуации составила 15,9 мес, а 5-летняя ОВ — 37,1% [2]. Использование гипертермической химиоперфузии после хирургическо-

го вмешательства в исследовании Kodama K. и соавт. (1993 г.) позволило добиться показателей ОВ в течение 3, 5 и 10 лет — 59,7, 37,4 и 13,9% при НМРЛ [19]. Методика, описанная Go T. и соавт. (2015 г.), сочетающая удаление первичной опухоли с резекцией пораженного участка плевры, химиоперфузию с цисплатином и плевродез с препаратом ОК-432, позволила добиться МВ в 18 мес, при общей 5-летней выживаемости 22,2% [12].

Большинство авторов свидетельствуют, что проведение адьювантной химиотерапии/химиолучевой терапии при отсутствии противопоказаний и достаточных функциональных резервах позволяет повысить 5-летнюю выживаемость у больных НМРЛ M1a(PLE) до 47,2–62,3% против 23,1–39,4% ( $p = 0,013$ – $0,002$ ). Многофакторный анализ пропорциональных рисков Кокса показал, что послеоперационная химиолучевая терапия и статус курения были связаны с соотношением рисков 0,471 (0,244–0,907;  $p = 0,024$ ) и 0,483 (0,275–0,556;  $p = 0,011$ ) соответственно [10, 14, 15, 17, 20, 22, 34, 38].

Существуют достаточно убедительные данные о возможной связи между мутацией EGFR и частотой возникновения злокачественного плеврального выпота. Проведение у таких пациентов EGFR-ТКИ терапии позволяет убедительно повысить МВ до 111,1–123,3 против 18,6–22,1 мес ( $p < 0,001$ ). Время начала послеоперационного лечения и наличие остаточной опухоли являются прогностическими факторами в многомерном анализе ( $p = 0,013$  и  $p < 0,001$  соответственно). МВ пациентов, которые после резекции первичной опухоли получили немедленное адьювантное лечение достигала 42,1 мес против 18,6 мес в группе только хирургического лечения и 16,5 мес у больных с диагностической торакотомией ( $p = 0,006$  и  $p < 0,001$  соответственно). У пациентов с EGFR дикого типа, или у больных с неизвестным статусом EGFR и без лечения EGFR-ТКИ, ОВ была лучше для пациентов, которым выполнено хирургическое лечение ( $p = 0,003$ ). У пациентов с наличием драйверных мутаций преимуществ в отдаленных результатах хирургический этап лечения не демонстрирует, соответственно, проведение у них молекулярно-нацеленной терапии может позволить им избежать оперативного вмешательства [5, 6, 27, 32].

Изучение представленных публикаций позволило сделать вывод об отсутствии каких-либо специфических, либо статистически значимых отличий в частоте послеоперационных осложнений между типичными радикальными операциями по поводу НМРЛ и вмешательствами у пациентов M1a(PLE) с опухолевым вовлечением плевры. 30-дневная смертность после хирургического этапа находилась в пределах 0,3–1,2%,

а частота послеоперационных осложнений за 30 дней составила 6,2–13,3% [25, 26, 33, 34].

Значимые прогностические факторы. Изучение взаимосвязи отдаленных результатов хирургического лечения больных НМРЛ M1a(PLE) имеющих опухолевое поражение плевры, в том числе специфический эксудативный плеврит, с различными факторами, описанными выше позволило сделать вывод, что на отдаленные результаты и, соответственно, выбор тактики лечения этих больных влияют: 1) возраст ( $p=0,001$ ); 2) женский пол ( $p<0,001$ ); 3) N статус ( $p<0,001$ ); 4) морфологическое строение (аденокарцинома —  $p<0,001$ ); 5) инвазия плевры ( $p<0,001$ ); 6) тромбоз сосудов ( $p=0,001$ ); 7) радикальность резекции R0 ( $p=0,045$ ); 8) статус ECOG ( $p<0,001$ ); 9) уровень экспрессии Ki-67 ( $p<0,001$ ); 10) степень дифференцировки опухоли ( $p<0,001$ ); 11) уровень РЭА в сыворотке крови ( $p<0,001$ ); 12) односторонность поражения ( $p<0,003$ ) [8, 10, 14, 15, 17, 20, 22, 34, 38].

### Обсуждение

Наличие опухолевого поражения плевры является свидетельством распространенного опухолевого процесса. Все современные клинические рекомендации утверждают, что в подавляющем большинстве случаев мероприятия по лечению MPD должны носить паллиативный характер. Ни одно крупное рандомизированное исследование не смогло убедительно обосновать альтернативный подход. Основной целью у таких больных является уменьшение симптомов и улучшение качества жизни с использованием доступных, по возможности наименее травматичных плевральных манипуляций. При определении стратегии лечения должен применяться индивидуально ориентированный на пациента подход. Морфологические, иммуногистохимические (ИГХ) и молекулярно-генетические особенности опухоли являются важными прогностическими и предиктивными факторами, во многом определяющими и лечебную тактику. Наиболее информативным и признанным прогностическим инструментом в отношении MPE в настоящее время являются шкала LENT, позволяющая предсказать эффективность лечения и определить оптимальную его тактику.

Целесообразность радикального хирургического подхода при лечении MPD является весьма спорной и сопряжена со значительным числом осложнений, низким качеством жизни, снижением выживаемости, высокой смертностью и длительным периодом госпитализации. Ни одно современное клиническое руководство не рекомендует рутинно выполнять радикальные хирургические вмешательства пациентам

с ипсилатеральной плевральной диссеминацией M1a(PLE). Тем не менее, продолжают попытки улучшить отдаленные результаты лечения этих больных с использованием полноценного хирургического этапа лечения с радикальной, условно-радикальной или паллиативной целью. Подвергнутые анализу литературные данные позволяют заключать, что в настоящее время большинство авторов сходятся в невозможности сделать обоснованные однозначные выводы о целесообразности, эффективности, безопасности и оптимальных объемах выполнения хирургических вмешательств у этой категории больных и отмечают необходимость безотлагательного проведения рандомизированных контролируемых исследований с учётом предполагаемого высокого потенциала использования у них современных комбинированных и комплексных методов лечения. Очевидно, что при определении тактики лечения больных с опухолевым поражением плевры необходим индивидуальный подход с учетом наиболее значимых прогностических и предиктивных факторов, таких как: односторонний характер поражения плевры; локальное распространение (отсутствие признаков гематогенного и лимфогенного метастазирования, N-статус); пол, возраст, достаточные функциональные резервы; морфологическая структура, наличие драйверных мутаций, риск возникновения послеоперационных осложнений.

### Выводы

Таким образом, необходимо продолжать совершенствование существующих диагностических и лечебных алгоритмов и поиск альтернативных решений, в том числе и на основе своевременного комплексного применения различных современных возможностей в отношении больных НМРЛ с опухолевыми поражениями плевры. Большинство авторов разделяют мнение о невозможности сделать обоснованные однозначные выводы о целесообразности, эффективности, безопасности и оптимальных объемах выполнения радикальных хирургических вмешательств у этой категории больных и отмечают необходимость проведения рандомизированных контролируемых исследований с учётом предполагаемого высокого потенциала использования у них современных комбинированных и комплексных методов лечения. Оптимизация использования арсенала существующих и перспективных методов лечения пациентов с НМРЛ, имеющих опухолевые поражения плевры является одним из важных направлений современной онкологии, а многие аспекты рационального подхода к решению этой актуальной проблемы остаются нерешёнными и требуют дальнейшего изучения.

*Конфликт интересов*

Авторы заявляют об отсутствии в статье конфликта интересов.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Арсеньев А.И., Нефедов А.О., Левченко Е.В. и соавт. Оптимизация методов лечения хирургических осложнений при раке лёгкого // Вопросы онкологии. 2012;58(5):674–679.
2. Arrieta O, Escamilla-López I, Lyra-González I et al. Radical aggressive treatment among non-small cell lung cancer patients with malignant pleural effusion without extra-thoracic disease // J. Thorac. Dis. 2019;11(2):595–601.
3. Bibby AC, Dorn P, Psallidas I et al. ERS/EACTS statement on the management of malignant pleural effusions // Eur. Respir. J. 2018;52:1800349. doi:10.1183/13993003.00349-2018
4. Chiang CL, Wang LC, Ho HL et al. Effect of postoperative systemic therapy on pulmonary adenocarcinoma with unexpected pleural spread detected during thoracotomy or thoracoscopy // Oncotarget. 2017;9(4):5435–5444.
5. Chikashi Y, Shinohara S, Kuwata T et al. Complete resection of the primary lesion improves survival of certain patients with stage IV non-small cell lung cancer // J. Thorac. Dis. 2017;9(12):5278–5287.
6. Dai C, Ren Y, Xie D et al. Does lymph node metastasis have a negative prognostic impact in patients with NSCLC and M1a disease? // J. Thorac. Oncol. 2016;11(10):1745–1754.
7. Dall K, Ford C, Fisher R, Dunning J. Is there a survival advantage of incomplete resection of non-small-cell lung cancer that is found to be unresectable at thoracotomy? // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. 2013;16(4):529–532.
8. David EA, Clark JM, Cooke DT et al. The Role of Thoracic Surgery in the Therapeutic Management of Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer // J. Thorac. Oncol. 2017;12(11):1636–1645.
9. Feller-Kopman DJ, Reddy CB et al. On behalf of the American Thoracic Society, Society of Thoracic Surgeons, and Society of Thoracic Radiology. Management of Malignant Pleural Effusions. An Official ATS/STS/STR Clinical Practice Guideline // Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2018;198(7):839–849.
10. Fukui T, Yokoi K. The role of surgical intervention in lung cancer with carcinomatous pleuritic // J. Thorac. Dis. 2016;8(11):901–907.
11. Fukuse T, Hirata T, Tanaka F, Wada H. The prognostic significance of malignant pleural effusion at the time of thoracotomy in patients with non-small cell lung cancer // Lung Cancer. 2001;34(1):75–81.
12. Go T, Misaki N, Matsuura N et al. Role of surgery in multi-modality treatment for carcinomatous pleuritic in patients with non-small cell lung cancer // Surg. Today. 2015;45(2):197–202.
13. Guinde J, Georges S, Bourinet V et al. Recent developments in pleurodesis for malignant pleural disease // Clin. Respir. J. 2018;12:2463–2468.
14. Ichinose Y, Tsuchiya R, Koike T et al. The prognosis of patients with non-small cell lung cancer found to have carcinomatous pleuritic at thoracotomy // Surg. Today. 2000;30(12):1062–1066.
15. Ichinose Y, Tsuchiya R, Koike T et al. Prognosis of resected non-small cell lung cancer patients with carcinomatous pleuritis of minimal disease // Lung Cancer. 2001;32(1):55–60.
16. Iida T, Shiba M, Yoshino I et al. Surgical intervention for non-small-cell lung cancer patients with pleural carcinomatosis: results from the Japanese Lung Cancer Registry in 2004 // J. Thorac. Oncol. 2015;10(7):1076–1082.
17. Jin WB, Liang CY, Peng YH, Zhou N.K. Pleuropneumectomy for diffuse pleural metastasis in primary lung cancer // J. Cancer. Res. Ther. 2013;9:92–97.
18. Koegelenberg CFN, Shaw JA, Iruen E.M, Gary Lee YC. Contemporary best practice in the management of malignant pleural effusion // Ther. Adv. Respir. Dis. 2018;12:1–13.
19. Kodama K, Higashiyama M, Okami J et al. Cytoreductive surgery and post-operative heated pleural chemotherapy for the management of pleural surface malignancy // Int. J. Hyperthermia. 2013;29(7):653–662.
20. Li C, Kuo SW, Hsu HH et al. Lung adenocarcinoma with intraoperatively diagnosed pleural seeding: is main tumor resection beneficial for prognosis? // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2018;155(3):1238–1249.
21. Li H, Sun Z, Yang F et al. Primary tumour resection in non-small-cell lung cancer patients with ipsilateral pleural dissemination (M1a): a population-based study // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2019;55(6):1121–1129.
22. Li S, Zhang S, Huang M et al. Management of occult malignant pleural disease firstly detected at thoracotomy for non-small cell lung cancer patients // J. Thorac. Dis. 2019;9(10):1121–1129.
23. Liu T, Liu H, Wang G. Survival of M1a non-small cell lung cancer treated surgically: a retrospective single-center study // Thorac. Cardiovasc. Surg. 2015;63(7):577–582.
24. Migliore M, Calvo D, Criscione A et al. Cytoreductive surgery and hyperthermic intrapleural chemotherapy for malignant pleural diseases: preliminary experience // Future Oncol. 2015;11:47–52.
25. Mordant P, Arame A, Foucault C et al. Surgery for metastatic pleural extension of non-small-cell lung cancer // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2011;11:47–52.
26. Morgensztern D, Waqar S, Subramanian J et al. Prognostic impact of malignant pleural effusion at presentation in patients with metastatic non-small-cell lung cancer // J. Thorac. Oncol. 2019;7(10):1485–1489.
27. Okamoto T, Iwata T, Mizobuchi T et al. Pulmonary resection for lung cancer with malignant pleural disease first detected at thoracotomy // Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2012;41(1):25–30.
28. Ost DE, Niu J, Zhao H et al. Quality Gaps and Comparative Effectiveness of Management Strategies for Recurrent Malignant Pleural Effusions // Chest. 2018;153(2):438–452.
29. Porcel JM, Lui MMS, Lerner AD et al. Comparing approaches to the management of malignant pleural effusions // Expert Review of Respiratory Medicine. 2017. doi:10.1080/17476348.2017.1300532
30. Ren Y, Dai C, Shen J et al. The prognosis after contraindicated surgery of NSCLC patients with malignant pleural effusion (M1a) may be better than expected // Oncotarget. 2016;7(18):26856–26865.
31. Ren YJ, She YL, Dai CY et al. Primary tumour resection showed survival benefits for non-small-cell lung cancers



- with unexpected malignant pleural dissemination // *Interact. CardioVasc. Thorac. Surg.* 2016;22(3):321–326.
32. Ryu JS, Ryu HJ, Lee SN et al. Prognostic impact of minimal pleural effusion in non-small-cell lung cancer // *Clin Oncol.* 2014;32(9):960–967.
  33. Sawabata N, Matsumura A, Motohiro A et al. Malignant minor pleural effusion detected on thoracotomy for patients with non-small cell lung cancer: is tumor resection beneficial for prognosis? // *Ann. Thorac. Surg.* 2002;73(2):412–415.
  34. Shen H, Cao Y, Li X. et al. Surgical Intervention Improves Survival for Metastatic Non-Small Cell Lung Cancer Patients // *Medicine (Baltimore).* 2016;95(21):3800.
  35. Shiba M, Kakizawa K, Kohno H et al. Prognostic implication of Ki-67 immunostaining in treating subclinical pleural cancer found at thoracotomy in lung cancer patients // *Ann. Thorac. Surg.* 2001;71(6):1765–1771.
  36. Xu Y, Chen N, Wang Z et al. Should primary tumor be respected for non-small cell lung cancer with malignant pleural disease unexpectedly found during operation? —a systemic review and metaanalysis // *J. Thorac. Dis.* 2016;8(10):2843–2852.
  37. Yamaguchi M, Ichinose Y, Shimamatsu S et al. Preoperative concurrent chemoradiotherapy followed by extrapleural pneumonectomy for patients with non-small cell lung cancer with malignant pleural effusion and/or pleural nodules: ten-year results of a prematurely terminated single institute phase II trial // *Surg. Oncol.* 2015;24(2):78–83.
  38. Yokoi K, Matsuguma H. Surgical treatment of lung cancer with carcinomatous pleuritic // *Nihon Geka Gakkai Zasshi.* 2013;114(4):196–200.
  39. Yun JK, Kim MA, Choi CM et al. Surgical outcomes after pulmonary resection for non-small cell lung cancer with localized pleural seeding first detected during surgery // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2018;66(2):142–149.

Поступила в редакцию 02.08.2021 г.

*A.I. Arseniev, A.O. Nefedov, S.N. Novikov,  
A.A. Barchuk, S.A. Tarkov, S.V. Kanaev, K.A. Kostitsin,  
A.V. Nefedova, K.E. Gagaa, N.Y. Aristidov*

### **Surgical management options in lung cancer with malignant pleural disease**

Federal State Budgetary Institution «National Medical Research Center of Oncology named after N.N. Petrov» of the Ministry of Health of the Russian Federation, St Petersburg

This review discusses surgical management options, both radical and palliative surgical management for malignant pleural disease in lung cancer. No current clinical guideline recommends their routine implementation. Nevertheless, radical surgical management is used to improve the long-term results for patients with malignant pleural disease. The observational data suggest the effectiveness is not apparent, which is also associated with the patients' heterogeneity and surgical methods. Most experts agree that it is impossible to draw well-grounded conclusions about the feasibility, efficacy, safety and optimal scope for surgical interventions in lung cancer patients with malignant pleural diseases. They advocate further research and randomised trials, considering the expected potential of using modern multidisciplinary approaches. When determining the tactics of malignant pleural disease management, an individual approach is required. It is crucial to consider the most significant prognostic and predictive factors: laterality, tumour spread (distant and regional metastases), sex, age, comorbidities, morphology, the presence of driver mutations, and the risk of postoperative complications. Personalisation of methods for managing malignant pleural disease in lung cancer is a promising area of modern oncology. However, many aspects of approaches to solving this problem remain unclear and require further research.

**Key words:** non-small cell lung cancer, malignant pleural disease, malignant pleural effusion, radical surgical management, personalisation, prognostic and predictive factors

### **Сведения об авторах**

*Арсеньев Андрей Иванович*, д-р мед. наук, профессор кафедры онкологии, ведущий научный сотрудник научного отделения радиационной онкологии и ядерной медицины, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, andrey.arseniev@mail.ru

*Нефёдов Андрей Олегович*, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, herurg78@mail.ru

*Новиков Сергей Николаевич*, д-р мед. наук, заведующий научным отделением радиационной онкологии и ядерной медицины, ведущий научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68. kkokon@mail.ru

*Барчук Антон Алексеевич*, канд. мед. наук, старший научный сотрудник, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, barchuk.anton@gmail.com

*Тарков Сергей Александрович*, канд. мед. наук, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, tarkov.s.a@mail.ru

*Канаев Сергей Васильевич*, д-р мед. наук, главный научный сотрудник научного отделения радиационной онкологии и ядерной медицины, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68. kanaev37@mail.ru

*Костицын Кирилл Александрович*, канд. мед. наук, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, spicinmeda@inbox.ru

*Нефедова Алина Викторовна*, врач-цитолог. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, alina-horikova@mail.ru

*Гагуа Кетеван Элгуджаевна*, врач-онколог. ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197110, Санкт-Петербург, Морская наб., л. 15., кв. 667. kety87@mail.ru

*Аристидов Николай Юрьевич*, канд. мед. наук, врач, ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, 68, nik.aristidov@mail.ru

*Arseniev Andrey*, MD, PhD, D.Sc, Professor, Chief scientist of Department of Radiation Oncology and Nuclear Medicine, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, andrey.arseniev@mail.ru

*Nefedov Andrey*, MD, PhD, Senior Researcher, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, herurg78@mail.ru

*Novikov Sergey*, MD, PhD, D.Sc, Head and Chief scientist of Department of Radiation Oncology and Nuclear Medicine, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, krokon@mail.ru

*Barchuk Anton*, MD, PhD, Senior Researcher, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, barchuk.anton@gmail.com

*Tarkov Sergey*, MD, PhD, thoracic surgeon, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, tarkov.s.a@mail.ru

*Kanaev Sergey*, MD, PhD, D.Sc, Professor, Chief Researcher, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, kanaev37@mail.ru

*Kostitsyn Kirill*, MD, PhD, thoracic surgeon, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, spicinvmcda@inbox.ru

*Nefedova Alina*, cytologist, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, alina-horikova@mail.ru

*Gagua Ketevan*, oncologist, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, kety87@mail.ru

*Aristidov Nikolay*, MD, PhD, thoracic surgeon, NMRC of Oncology named after N.N. Petrov of MoH of Russia, 68 Leningradskaya str., Pesochny, Saint Petersburg, 197758, nik.aristidov@mail.ru