

На правах рукописи

СМОЛЕНОВ ЕВГЕНИЙ ИГОРЕВИЧ

**ВОЗМОЖНОСТИ ХИРУРГИЧЕСКОГО МЕТОДА В ЛЕЧЕНИИ БОЛЬНЫХ
С МЕТАСТАТИЧЕСКИМ ПОРАЖЕНИЕМ ЛЕГКИХ**

14.01.12 - Онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2019

Работа выполнена в Медицинском радиологическом научном центре имени А.Ф. Цыба – филиале федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук **Пикин Олег Валентинович**

кандидат медицинских наук **Рагулин Юрий Александрович**

Официальные оппоненты:

Паршин Владимир Дмитриевич - член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, заведующий хирургическим торакальным отделением университетской клинической больницы № 1; профессор кафедры факультетской хирургии № 1 Федерального государственного автономного образовательного учреждения высшего образования Первый Московский государственный медицинский университет имени И.М. Сеченова Министерства здравоохранения Российской Федерации (Сеченовский университет);

Левченко Евгений Владимирович - доктор медицинских наук, заведующий научным отделением – ведущий научный сотрудник научного отделения торакальной онкологии Федерального государственного бюджетного учреждения "Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Петрова" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Российский научный центр рентгенорадиологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита состоится «___» _____ 2019 года в ___ часов на заседании диссертационного совета Д 208.047.02 на базе федерального государственного бюджетного образовательного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, дом 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского научно – исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (125284, г. Москва, 2-й Боткинский проезд, дом 3) и на сайте <http://nmicr.ru>.

Автореферат разослан «___» «_____» 2019 года

Ученый секретарь диссертационного совета

доктор биологических наук

Елена Романовна Немцова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования. Несмотря на значительные успехи в лечении онкологических заболеваний, метастазирование злокачественных опухолей остается одной из наиболее актуальных проблем современной онкологии [Каприн, 2017; Чиссов, 2006]. Метастазирование в значительной степени определяет клиническое течение болезни, выбор методов лечения и прогноз заболевания [Дмитриев, 2014; Ахмедов, 2016]. Наиболее частой локализацией метастатического процесса являются легкие, поскольку они являются первым «фильтром» на путях гематогенного распространения злокачественных новообразований. По данным литературы у 25-30% пациентов, страдающих онкологическим заболеванием, выявляются метастазы в легких [Потанин В.П. 2014]. Появление внутрилегочных очагов трактуется онкологами как неблагоприятный прогноз заболевания [Усманов, 2015]. В большинстве случаев легочные метастазы обнаруживают только при контрольном обследовании, так как протекают бессимптомно [Никитин, 2014; Younes et al 2009].

Степень разработанности проблемы. Хирургический метод является важным компонентом в лечении больных с метастатическим поражением легких, особенно у больных со злокачественными опухолями, такими как саркомы костей и мягких тканей или эпителиальные опухоли [Pastorino U 1997]. Большинство авторов утверждают, что хирургическое лечение больных с внутрилегочными метастазами увеличивает общую продолжительность жизни [Левченко, 2016; Kanzaki, 2011; Predina, 2011; Su, 2004]. Так, пятилетняя выживаемость после легочной метастазэктомии варьирует между 32% и 73% [Левченко, 2016; Усманов, 2015; Franzke, 2017].

Метастазэктомию выполняют с использованием различных хирургических методов, в том числе общепринятого удаления тканей с помощью сшивающих аппаратов, электрокоагуляции, неодимового иттрий-алюминий-гранат (Nd:YAG) лазера и видео-ассистированных торакоскопических операций. В последние годы возрос интерес к использованию Nd:YAG лазера, который может ассоциироваться с наиболее полной резекцией метастатических очагов при максимальном сохранении легочной паренхимы (Соколов, 2014; Rolle, 2006; Franzke, 2017). Однако, влияние выбранного метода хирургического вмешательства на непосредственные и отдаленные результаты лечения изучено недостаточно.

Несмотря на то, что большинство метастазэктомий выполняют у больных с солитарным метастатическим очагом, в последние годы растет число пациентов, оперированных по поводу

множественных метастазов в легкие (Ахмедов, 2016; Gonzalez, 2013; Hornbech, 2011). При этом показания к хирургическому лечению этих пациентов не всегда четко определены [Пикин О.В., 2011]. Не выделены прогностические факторы, определяющие эффективность хирургического лечения и ассоциированные риски. Остается открытым вопрос относительно целесообразности повторных хирургических вмешательств при рецидивирующем метастатическом поражении легких.

Цель исследования: повысить эффективность лечения больных с метастатическим поражением легких при злокачественных опухолях различной локализации путем оптимизации показаний к хирургическому лечению и выбору методик хирургического вмешательства.

Задачи исследования

1. Изучить непосредственные результаты хирургического лечения больных с метастатическим поражением легких в зависимости от распространенности легочного поражения и объема хирургического вмешательства.
2. Определить общую и безрецидивную выживаемость больных после проведенного хирургического лечения легочных метастазов и выявить значимые прогностические факторы, связанные с общей выживаемостью больных, для уточнения показаний к хирургическому лечению метастатического поражения легких.
3. Сравнить непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения с использованием неодимового иттрий-алюминиевого-гранат лазера (Nd:YAG) и стандартного электрокоагулятора при проведении прецизионной резекции легкого.
4. Провести сравнительный анализ эффективности видео-ассистированных торакоскопических резекций и боковой торакотомии при плоскостных и клиновидных резекциях легкого.
5. Изучить непосредственные и отдаленные результаты повторного хирургического лечения при рецидиве метастатического поражения легких у больных, ранее перенесших метастатазэктомию.

Научная новизна

Проведен анализ непосредственных результатов хирургического лечения больных с единичными и множественными метастазами в легких, а также впервые выполнен сравнительный анализ использования различных методик воздействия на легочную паренхиму (интраоперационное Nd:YAG лазерное воздействие с длиной волны 1318 нм, электрокоагуляция и видеоторакоскопическая резекция). Изучены отдаленные результаты хирургического лечения

больных с единичными и множественными метастазами в легких, выделены прогностические факторы, определяющие общую выживаемость больных, перенесших метастазэктомия легких.

Изучена эффективность повторных оперативных вмешательств при “рецидивных” метастазах в легких.

Теоретическая и практическая значимость работы.

Обоснованы и сформулированы предложения по более рациональному выполнению органосохраняющих операций в лечении больных с множественным метастатическим поражением легких.

На основании оценки результатов применения неодимового иттрий-алюминиевого-гранат лазера и видео-ассистированных торакоскопических резекций уточнены показания к их применению у пациентов с единичными и множественными легочными метастазами.

Выявлены прогностические факторы, влияющие на эффективность хирургического лечения, которые позволяют уточнить показания к легочной метастазэктомии и снизить риск развития послеоперационных осложнений.

Изучение непосредственных и отдаленных результатов хирургического лечения легочных метастазов способствует более широкому внедрению данного метода лечения в клиническую практику.

Основные положения диссертации, выносимые на защиту:

1. Хирургическое лечение больных с единичными и множественными метастазами в легкие с использованием неанатомических резекций является адекватным этапом терапии больных с удовлетворительным общесоматическим статусом при полном контроле над первичным злокачественным новообразованием. Отсутствие пораженных лимфатических узлов, время до выявления прогрессирования более 36 месяцев рассматриваются как позитивные прогностические факторы для выполнения хирургического этапа лечения на легком.
2. Использование Nd:YAG лазера с длиной волны 1318 нм при множественных метастазах в легкие повышает радикальность оперативного вмешательства при тенденции к снижению частоты послеоперационных осложнений; при этом общая и безрецидивная выживаемость статистически не изменяется.
3. При солитарном очаге в легких применение торакоскопии является допустимым и безопасным методом лечения, сопровождающимся ранней реабилитацией и меньшим риском послеоперационных осложнений, по сравнению со стандартным торакотомным доступом.

4. Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения при рецидивах легочных метастазов подтверждают эффективность и безопасность повторных операций и указывают на целесообразность выбора органосберегающих методов воздействия.

Степень достоверности и апробация результатов работы.

Основные положения и научные результаты диссертационной работы докладывались и получили положительную оценку на научно-практических конференциях и конгрессах: 2-й Общероссийской научно-практической конференция по торакальной хирургии, посвященной памяти академика РАМН М.И. Перельмана (г. Ярославль, апрель 2016 года), 3-й Всероссийской конференции молодых ученых «Современные проблемы хирургии и хирургической онкологии» (г. Москва, ноябрь 2016 года), 2-м и 3-м Петербургском Онкологическом форуме «Белые ночи» (г. Санкт-Петербург, июнь 2016 года и июнь 2017 года), 4-м Конгрессе Ассоциации Молодых Урологов России с международным участием (г. Казань, июнь 2017 года), 11-м Российском Онкологическом Конгрессе (г. Москва, ноябрь 2017 года), 3-й конференции молодых ученых, посвященная памяти академика А.Ф. Цыба «Перспективные направления в онкологии, радиобиологии и радиологии» (г. Обнинск, декабрь 2017 года).

Апробация диссертационной работы была проведена на совместном заседании 20 марта 2019 года.

Публикации. По материалам диссертации опубликовано 16 работ, из них 5 в журналах, рецензируемых ВАК Министерства образования и науки Российской Федерации.

Объем и структура диссертации. Диссертация изложена на 137 страницах машинописного текста и состоит из введения, обзора литературы, материалов и методов исследования, результатов собственных исследований, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. Работа иллюстрирована 35 таблицами и 20 рисунками. Список использованной литературы включает 168 источников, из них 34 отечественных, 134 зарубежных авторов.

СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Диссертационная работа выполнена в дизайне исторического когортного исследования, соответствующего второму уровню доказательности по оксфордской градации, со степенью надежности практических рекомендаций В - уровня (Howick J., 2009).

В исследование были включены больные, которые получили хирургическое лечение в ФГБУ МРНЦ им. А.Ф. Цыба за период с апреля 2004 года по декабрь 2016 года по поводу метастатического поражения легких, вне зависимости от локализации первичной опухоли.

Все больные, отобранные для проведения метастазэктомии легких и включенные в ретроспективное исследование, соответствовали следующим критериям: 1) был достигнут контроль над первичным опухолевым очагом, 2) по результатам компьютерной томографии диагностирован как минимум один метастатический очаг в легочной паренхиме, 3) предполагалась удовлетворительная переносимость хирургического вмешательства на легком, 4) имелась возможность радикального и полного удаления всех легочных очагов, 5) у больного отсутствовали внелегочные метастазы.

Стадия первичного злокачественного заболевания определялась согласно классификации TNM 7-го издания. Больные получили базисную терапию для лечения первичного злокачественного заболевания в соответствии со стандартными протоколами.

Вопрос о целесообразности хирургического лечения метастатического поражения легких решали мультидисциплинарно после комплексного обследования и оценки функционального состояния больного, включавших в себя общеклинические методы, стандартную рентгенографию в 2-х проекциях, компьютерную или спиральную компьютерную томографию органов грудной клетки, ультразвуковое исследование органов брюшной полости, малого таза и периферических лимфатических узлов. При центральном расположении опухоли с целью морфологической верификации выполнялась бронхоскопия с браш- или щипковой биопсией, при периферическом расположении очага производилась трансторакальная пункция под контролем компьютерной томографии. При необходимости выполнялась ПЭТ/КТ, КТ органов брюшной полости, головного мозга, сцинтиграфия костей скелета, эзофагогастро- или колоноскопия. Комплекс диагностических методов был направлен на возможное выявление рецидива первичной опухоли, уточнение локализации и количества метастазов.

Метастатическое поражение легких оценивали на основании распространенности (одностороннее или билатеральное) и количества очагов в легочной паренхиме (солитарный очаг, единичные (2-3) и множественные (более 4 очагов)).

Тип хирургического вмешательства выбирали в зависимости от числа метастазов, их расположения. В случае синхронного двустороннего поражения, тактику хирургического лечения выбирали индивидуально для каждого пациента. Больным с большим числом метастазов, очагами большого размера, пожилым больным и пациентам с хроническими заболеваниями сердечно-

сосудистой системы хирургические вмешательства проводили последовательно, с интервалом в 1-2 месяца.

При выполнении хирургического вмешательства при периферически расположенных очагах придерживались тактики органосохраняющих операций - прецизионных или плоскостных / клиновидных резекций. Анатомические резекции (сегментэктомия или лобэктомия) выполняли при наличии множественных узлов в одном легочном сегменте или доле, при большом размере очагов, а также при локализации очагов глубоко в паренхиме легкого.

Хирургическое лечение рассматривали как радикальное (R0) в случае полной резекции опухоли, и как нерадикальное при наличии опухолевых клеток в крае резекции удаленного препарата (R1) или при отсутствии полного удаления опухолевых масс (R2). Оценка лимфатических узлов включала проведение множественных биопсий подозрительных легочных и медиастинальных лимфатических узлов. Оценку осложнений хирургического лечения производили согласно классификации Clavien-Dindo (2009).

В послеоперационном периоде пациенты проходили стандартное обследование, направленное на раннюю диагностику возможных рецидивов опухоли. Данное обследование включало компьютерную томографию органов грудной клетки каждые 3 месяца на протяжении первых 2 лет, в дальнейшем каждые 6 месяцев с последующим переходом на ежегодное обследование после 5 лет наблюдения.

Пациенты с наличием “рецидивных” метастазов в легкие, которым выполняли повторное хирургическое лечение, были проанализированы отдельно на основании интра- и постоперационных параметров и показателя общей выживаемости.

Показатель общей выживаемости рассчитывали от момента проведения операции на легком до смерти больного от любой причины. Контроль показателя выживаемости больного отсчитывали с момента операции до даты последнего контакта (31.12.2016). При проведении последовательных операций в случае билатерального поражения легких, общую выживаемость определяли с момента первой операции. Периоперационную летальность определяли как любую смерть, наступившую в течение 30 дней после операции. Эти события включали в анализ выживаемости.

Безрецидивный интервал (disease free interval) определяли как период времени между проведением операции на первичном очаге или окончанием лечения первичной опухоли до диагностирования метастатического процесса. При выявлении рецидивного процесса в легких,

безрецидивный интервал определяли от момента первой метастазэктомии до выявления прогрессирующего процесса.

Оценку общей и безрецидивной выживаемости производили методом Каплана-Мейера, сравнения производили с использованием логарифмического рангового теста (log-rank test). Возможные предикторы выживаемости анализировали на основании анализа пропорциональных рисков в регрессионной модели Кокса. Анализ полученных данных производили методами вариационной статистики с помощью программного пакета Statistica'07 (byStatSoft, Inc).

Основные результаты собственных наблюдений

Непосредственные и отдаленные результаты хирургического лечения больных с легочными метастазами

За период с апреля 2004 года по декабрь 2016 года в ФГБУ МРНЦ им. А.Ф. Цыба было выполнено 260 операций по поводу метастатического поражения легких. Неанатомическая резекция была выполнена в 221 случае (84,7% всех оперативных вмешательств), из которых в 150 случаях (57,9%) была проведена прецизионная резекция и в 71 случае (26,8%) - плоскостная или клиновидная резекция. Анатомические резекции были выполнены в 34 (13%) случаях, эксплоративные торакотомии - у 5 больных (2,3%).

При проведении прецизионной резекции легкого в 74 случаях из 150 использовали неодимовый иттрий-алюминий-гранат (Nd:YAG) лазер с длиной волны в 1318 нм. В остальных случаях использовался стандартный электрокоагулятор.

Операции с использованием эндохирургической техники были выполнены в 48 (18,5%) случаях: неанатомическая (клиновидная или плоскостная) резекция была проведена в 41 (15,8%) случае; анатомическая резекция в объеме лобэктомии - в 7 случаях (2,7%).

Биологический материал из резецированных очагов рутинно отправляли на морфологическое исследование. При патогистологическом исследовании метастатическое поражение легких было подтверждено у 145 (77,5%) пациентов, оперированных по поводу выявленных очагов в легких.

Интраоперационной летальности и летальности в течение 30 суток после проведенного хирургического вмешательства зарегистрировано не было. Послеоперационные осложнения отмечались после 48 (18,4%) хирургических вмешательств. Частота послеоперационных осложнений была сходной после неанатомических и анатомических резекций (17,1% и 20,5%,

соответственно). Вероятность развития послеоперационных осложнений не зависела от числа удаленных легочных очагов и варьировала между 17,2% и 19,6%.

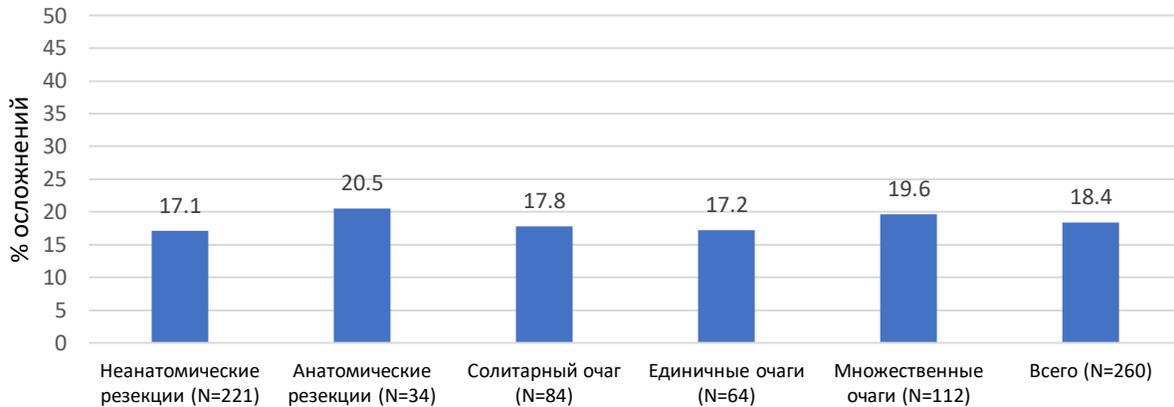


Рис. 1 Частота развития послеоперационных осложнений, в зависимости от числа удаленных легочных очагов и объема оперативного вмешательства

При оценке тяжести послеоперационных осложнений согласно классификации Clavien–Dindo установлено, что осложнения I степени развились после 11 оперативных вмешательств, II степени - в 28 случаях, IIIa степени - у 5 пациентов, и IIIb степени - у 4 больных. Наиболее частым осложнением была пневмония, которая отмечалась в 21 случае (43,8% от всех случаев осложнений). В 10 (20,8%) случаях наблюдался пневмоторакс, который потребовал повторного дренирования плевральной полости в трех случаях. В 6 (12,5%) случаях был установлен диагноз внутриплеврального кровотечения, у 3 (6,3%) пациентов потребовалось проведение реторакотомии. Большинство осложнений были купированы консервативными мероприятиями, 4 пациентам пришлось выполнить повторное хирургическое вмешательство.

В анализ показателей общей и безрецидивной выживаемости после хирургического лечения включили больных с морфологически-подтвержденным метастатическим поражением легких, вне зависимости от объема оперативного вмешательства и числа удаленных очагов. Всего 145 больных было включено в данный анализ.

Медиана общей выживаемости всех пациентов с подтвержденным диагнозом метастатического поражения легких, составила 34,5 месяцев.

При проведении анализа выживаемости в зависимости от распространенности метастатического процесса, наилучший показатель установлен у пациентов с солидарным очагом. Медиана выживаемости у этих пациентов составила 90 месяцев, значительно превысив

аналогичный показатель у пациентов с единичными и множественными очагами (25 и 23 месяца, соответственно).

Длительность безрецидивного интервала оказывает существенное влияние на показатель общей выживаемости. Показатели общей выживаемости у больных с безрецидивным интервалом менее 12 месяцев и 12-36 месяцев были сходны (26,6 и 32,1 месяцев, соответственно, $p > 0,05$). Показатель общей выживаемости был достоверно выше у больных с интервалом безрецидивной выживаемости более 36 месяцев (67,8 месяцев, $p = 0,01$). Другим важным фактором, влияющим на общую выживаемость, была радикальность выполненного хирургического вмешательства. Так, при нерадикальном хирургическом вмешательстве медиана выживаемости составила 9,6 месяцев, при этом 24-х месячной выживаемости не достиг ни один из пациентов. У пациентов с радикально выполненным хирургическим вмешательством медиана выживаемости составила 45,9 месяцев ($p < 0,01$) и пятилетней выживаемости достигло $47,9 \pm 5,1\%$.

Учитывая гетерогенность больных, включенных в исследование, в отношении гистогенеза первичных опухолей, объема метастатического поражения легких и проведенной терапии, мы провели анализ выживаемости для основных подгрупп больных.

Общая выживаемость больных с метастазами сарком костей и мягких тканей

Из 62 больных с саркомами костей и мягких тканей в анализ общей выживаемости было включено 53 больных с подтвержденным метастатическим поражением легких (31 больных с саркомой костей и 22 больных с саркомами мягких тканей).

Медиана общей выживаемости составила 22,9 месяца для всех больных (21,9 месяцев для больных с остеосаркомой и 23,2 месяца для больных с саркомами мягких тканей). Показатель пятилетней выживаемости достиг 29,8% (13,6% и 38,1% для больных с остеосаркомами и саркомами мягких тканей, соответственно).

Однофакторный анализ показал, что пол больного, число метастатических очагов в легких, радикальность операции и время безрецидивной выживаемости от момента установки диагноза были значимыми прогностическими факторами, связанными с общей выживаемостью у больных с саркомами костей и мягких тканей после проведения легочной метастазэктомии. Другие факторы (возраст, гистологический тип первичной опухоли, распространенность и объем хирургического вмешательства) не оказывали достоверного влияния на общую выживаемость больных с саркомами костей и мягких тканей.

При анализе безрецидивной выживаемости в зависимости от гистогенеза первичной опухоли статистически достоверных различий между группами получено не было. Показатель трехлетней выживаемости составил $42 \pm 10,2\%$ в группе пациентов с саркомами мягких тканей и $38,8 \pm 11,1\%$ в группе больных с остеосаркомами, пятилетняя выживаемость – $32,4 \pm 10,5\%$ и $19,4 \pm 9,6\%$, соответственно. Медиана выживаемости равнялась 15,8 месяцев в группе больных с саркомами мягких тканей и 10 месяцев в группе пациентов с остеосаркомами.

Общая выживаемость больных с метастазами эпителиальных опухолей

Из 105 пациентов, оперированных по поводу очагов в легочной паренхиме при наличии злокачественного заболевания эпителиального генеза, в анализ показателей выживаемости было включено 78 больных с морфологически подтвержденным метастатическим поражением.

Медиана общей выживаемости составила 46,3 месяца, показатель пятилетней выживаемости достиг 29,8% для всех пациентов, включенных в анализ. Более подробная информация об общей трех- и пятилетней выживаемости в зависимости от локализации первичного очага представлена в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов, в зависимости от гистогенеза первичного очага.

Гистогенез первичного очага	3-летняя выживаемость, %	5-летняя выживаемость, %	Медиана, мес
Колоректальный рак, N=24	$57,8 \pm 11,0$	$10,6 \pm 12,5$	31,8
Рак почки, N=16	$65,9 \pm 13,8$	$26,1 \pm 16,25$	40,1
Рак матки, N=10	$42,5 \pm 16,0$	НД	22,9
Опухоли головы и шеи, N=14	$70,9 \pm 12,2$	$45,0 \pm 13,5$	57,8
НД – на момент окончания исследования, данный показатель не достигнут			

Внутрилегочный рецидив метастазов диагностирован у 16 пациентов (20,5%). Медиана наблюдения составила 45,0 месяцев. Трехлетний показатель безрецидивной выживаемости у всех пациентов с опухолями эпителиального генеза и метастазами в легкое составил $48,0\% \pm 5,7\%$, пятилетняя выживаемость равняется $33,4\% \pm 6,3\%$.

Однофакторный анализ показал, что радикальность операции и время безрецидивной выживаемости свыше 36 месяцев были наиболее значимыми прогностическими факторами, связанными с общей выживаемостью у больных с эпителиальными опухолями после проведения легочной метастазэктомии. Такие факторы, как пол, возраст, распространенность метастатического процесса в легких не оказывали влияния на показатель общей выживаемости.

На следующем этапе работы мы провели сравнительный анализ применения Nd:YAG лазера и электрокоагулятора при прецизионной резекции легкого, а также операций с использованием видеоассистированной техники (ВАТС) и стандартной боковой торакотомии при плоскостных и клиновидных резекциях легкого.

Сравнительный анализ результатов применения Nd:YAG лазера и электрокоагулятора при прецизионной резекции легкого

Суммарно, прецизионная резекция легкого с использованием Nd:YAG лазера с длиной волны 1318 нм или электрокоагулятора выполнена 97 больным. Всего было выполнено 150 оперативных вмешательств.

В зависимости от метода воздействия на легочную паренхиму пациенты были разделены на две группы: в группу А (N=44) были включены пациенты, у которых применялся Nd:YAG лазер, в группу В (N=53) - электрокоагулятор.

Группы были сопоставимы по возрасту (42,5 и 49,8 лет, соответственно), полу (47,7% и 49% мужчин) и времени от момента завершения радикального лечения первичного очага до появления метастаза в легком. У большинства больных (17 пациентов в группе А и 18 - в группе В) время до появления очагов в легком от момента завершения радикального лечения первичного очага составило от 12 до 36 месяцев. У 30 пациентов (12 в группе А и 18 в группе В) метастазы были выявлены синхронно. Первичные опухоли были представлены саркомами костей или мягких тканей у 18 (40,9%) и 19 (35,8%) больных в группах А и В, соответственно. Эпителиальные опухоли были диагностированы у 21 (47,8%) и 31 (58,5%) пациентов, соответственно. Первично-множественный рак был установлен у 2 (4,5%) больных в группе А и 3 (5,7%) пациентах в группе В. У 3 (6,8%) больных в группе А первичной опухолью являлась меланома кожи.

Почти всем пациентам (93,1% в группе А и 98,1% в группе В) было проведено хирургическое вмешательство в качестве основного компонента лечения первичной опухоли.

Комбинированное или комплексное лечение первичного очага выполнено 79,5% и 83% пациентам соответственно.

Включенным в данный сравнительный анализ пациентам было выполнено 150 операций. Поэтапная двусторонняя метастазэктомия выполнена у 37 пациентов; трем пациентам операцию на контрлатеральном легком не выполняли в связи с прогрессированием заболевания. Всем больным выполнили органосохраняющее хирургическое вмешательство - прецизионная резекция: применение лазерного воздействия на легочную паренхиму было в 74 случаях, в 76 случаях использовали электрокоагулятор.

В группе А, с использованием Nd:YAG лазера, количество удаленных очагов в среднем составило 8,1 (95% ДИ: 5,2 – 11,1), дополнительно, в связи с малыми размерами (1-2 мм) 87 очагов было удалено путем вапоризации. Весь удаленный материал (566 очагов) был направлен на морфологическое исследование, по результатам которого в 464 (82%) резецированных очагах подтвердили метастатическое поражение. Число верифицированных метастазов составило 7,1 очага на одну операцию (95% ДИ: 3,8 – 10,6). Солитарные и единичные метастазы были удалены в ходе 39 (52%) операций. У 7 пациентов метастатическое поражение не подтвердилось, у 2 пациентов одновременно были выявлены туберкуломы и метастазы.

В группе В, с применением электрокоагулятора, общее количество удаленных очагов составило 372, из которых 276 (74%) являлись метастатическими. Среднее количество удаленных очагов составило 4,9 на одну операцию (95% ДИ: 3,7 – 6,0), среднее количество верифицированных очагов – 4,2 (95% ДИ: 2,9 – 5,5). Солитарные и единичные метастазы были удалены в ходе 43 (57,8%) операций. У 11 пациентов метастатическое поражение не подтвердилось.

Продолжительность оперативного вмешательства была достоверно выше в группе с использованием Nd:YAG лазера и составила 146 минут против 113 в группе В ($p < 0,01$). Данный показатель оказался выше, по причине большего количества удаляемых в среднем очагов за операцию – 8,1 и 4,9, соответственно ($p = 0,04$).

Таблица 2 – Непосредственные результаты прецизионной резекции легкого с применением Nd:YAG лазера (Группа А) и электрокоагулятора (Группа В)

Показатель	Группа А (n=74)	Группа В (n=76)	P- значение
Время операции, минут (95% ДИ)	146 (134 - 159)	113 (102 - 125)	p<0,01
Общее число удаленных очагов	611	372	p>0,05
Среднее число удаленных очагов во время операции (95% ДИ)	8,1 (5,2–11,1)	4,9 (3,7 – 6,0)	p=0,04

Количество отделяемого по дренажам из плевральной полости измерялось у всех больных в послеоперационном периоде. Количество отделяемого в первые сутки было достоверно выше в группе А, что вероятно связано с большим числом удаляемых очагов за операцию. Время нахождения дренажей в плевральной полости и объем экссудата во вторые сутки были идентичными.

Частота и тяжесть послеоперационных осложнений оценивались согласно классификации Clavien-Dindo на сроке наблюдения 30 суток. В группе с применением неодимового лазера послеоперационные осложнения были диагностированы у 9 пациентов (12,1%): в 7 случаях зафиксированы осложнения I и II степени (6 случаев пневмонии и 1 случай пневмонии с абсцедированием) и в двух случаях установлен пневмоторакс, требующий повторного дренирования плевральной полости (IIIa степень).

В группе с использованием электрокоагулятора, частота послеоперационных осложнений составила 25% (n = 19). В одном случае потребовалось повторное хирургическое вмешательство (степень IIIb), осложнения степени IIIa зафиксированы в 2 случаях. У 16 больных диагностировано осложнение I или II степени, ведущими причинами оказались – инфекционный процесс в 7 случаях, негерметичность легочной паренхимы, которая была диагностирована в 3 случаях и внутриплевральное кровотечение в 1 сутки, потребовавшее назначение дополнительной терапии. У одного больного была диагностирована тромбоэмболия мелких ветвей легочной артерии, обострение сопутствующей патологии диагностировано в 2 наблюдениях.

Таким образом, применение Nd:YAG лазера при прецизионной резекции легкого по поводу метастатического поражения имеет ряд преимуществ по сравнению с использованием электрокоагулятора, что подтверждается большим числом удаленных очагов во время

оперативного вмешательства, большим числом верифицированных метастатических очагов, возможностью выпаривания мелких очагов, а также тенденцией к снижению частоты послеоперационных осложнений. Применение Nd:YAG лазера ассоциируется с увеличением средней продолжительности операции и возрастанием объема экссудата по дренажам в первые сутки после операции.

При сравнительном анализе больных, перенесших прецизионную резекцию легкого с применением Nd:YAG лазера и электрокоагулятора, установлено, что число пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами (билатеральное поражение легких, множественные метастазы) было выше в группе с применением Nd:YAG-лазера (50,4% против 32,0% и 34,8% против 24,5%, соответственно).

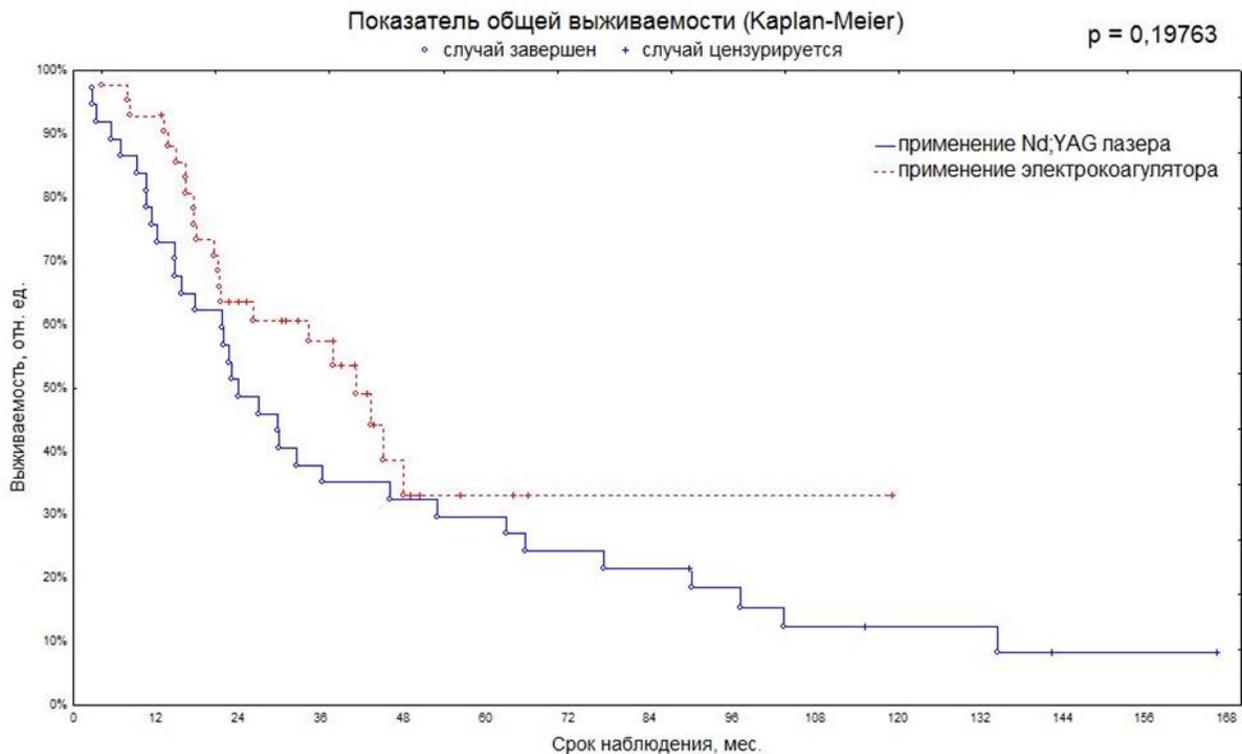


Рисунок 2. Показатель общей выживаемости больных, перенесших прецизионную резекцию легкого с применением Nd:YAG лазера или электрокоагулятора

Показатели общей выживаемости в группах больных, перенесших прецизионную резекцию легкого с применением Nd:YAG лазера и электрокоагулятора являются схожими, несмотря на большее число пациентов с неблагоприятными прогностическими факторами в группе с применением Nd:YAG- лазера.

***Сравнительный анализ торакоскопического доступа и боковой торакотомии при
плоскостных и клиновидных резекциях легкого***

Хирургическое вмешательство в объеме плоскостной или клиновидной резекции легкого было выполнено 59 пациентам. Согласно выбранному методу хирургического лечения больные были распределены на две группы. В группу С (n=35) вошли пациенты, которым выполнялось видеоассистированное вмешательство с использованием эндохирургических сшивающих аппаратов (Echelon 45/60/flex). В группу D (n=24) были отнесены больные, у которых операционным доступом являлась боковая торакотомия с применением стандартных сшивающих аппаратов (УО-40/60).

Средний возраст больных в группе С составил 56,2 лет (диапазон от 17 до 79 лет), в группе D – 53,2 лет (диапазон от 16 до 76 лет). Мужчин было 48,5 % в группе С и 56% в группе D. У 3 пациентов в группе С (8,6%) и 4 пациентов в группе D (16,7%) было билатеральное поражение легких. У большинства больных (11 в группе С и 10 в группе D) время до выявления метастазов в легких составило более 12 месяцев. Комбинированное или комплексное лечение по поводу первичной опухоли выполнено 27 (79,4%) пациентам из группы С и 20 (83,3%) пациентам из группы D. Почти всем больным (96,6%) проведено хирургическое вмешательство в качестве основного компонента лечения первичной опухоли.

Суммарно было выполнено 71 оперативное вмешательство (42 ВАТС и 29 боковых торакотомий). В большинстве случаев (37 из 42 ВАТС и 21 из 29 торакотомий) было выполнено вмешательство по поводу солитарного очага. В 3 (7,3%) случаях в группе С и 5 (17,3%) случаях в группе D были удалены единичные очаги. В оставшихся 4 случаях (1 случай в группе С и 3 случая в группе D) были диагностированы множественные метастазы.

Общее число удаленных очагов в группе С составило 50 (среднее число удаленных очагов во время операции – 1,21). При выполнении операций с использованием эндохирургической техники, продолжительность операции составила 63 минуты. Среднее время нахождения дренажных трубок в группе С составило 1,4 суток (95% ДИ: 1,1-1,6). Только в 11 (26,8%) случаях дренажи стояли более 1 суток. Общее число удаленных очагов в группе D составило 55 (среднее число удаленных очагов – 1,89, что статистически достоверно больше по сравнению с группой С). Средняя продолжительность операции была выше по сравнению с группой С и составила 110,8 минут, что связано с большим количеством удаляемых очагов во время операции и временем, необходимым для торакотомии и ушивания раны. Среднее время нахождения дренажных трубок в

группе D было выше и составило 2,5 дня. При этом объем экссудата в первые сутки после операции был статистически больше в группе D по сравнению с группой C (таблица 3).

Таблица 3 – Непосредственные результаты прецизионной резекции легкого после VATS (Группа C) и боковой торакотомии (Группа D)

Показатель	Группа C (n=42)	Группа D (n=29)	P- значение
Время операции, минут (95% ДИ)	63,6 (55 - 72)	110,8 (94 -126)	p<0,01
Общее число удаленных очагов	50	55	p>0,05
Среднее число удаленных очагов во время операции (95% ДИ)	1,21 (0,99 – 1,44)	1,89 (1,34 – 2,44)	p<0,05

В группе D у 8 пациентов не было диагностировано метастатического поражения – в 5 случаях диагностирован рак легкого, в одном случае выявлена туберкулома, в одном случае гамартома и фиброзные изменения. В группе C у 12 пациентов отсутствовало подтверждение метастатического поражения, в 2 случаях установлен рак легкого, в 3 случаях диагностирована туберкулома, в оставшихся 7 случаях верифицированы доброкачественные изменения (гамартома / фиброзные изменения).

Количество осложнений в раннем послеоперационном периоде составило 3 (7,3%) в группе с применением эндохирургических вмешательств и 7 (24,1%) при выполнении торакотомии и применением стандартных сшивающих аппаратов. При использовании классификации Clavien-Dindo, в группе C и D было диагностировано по 2 осложнения степени I (4,9% и 6,9% больных, соответственно). Осложнения степени II были зафиксированы в 4 случаях (13,8%) у пациентов с применением стандартных сшивающих аппаратов. В каждой из групп зафиксировано по одному осложнению степени IIIb. В обоих случаях установлено внутриплевральное кровотечение, потребовавшее повторного хирургического вмешательства. Послеоперационной летальности не отмечено в обеих группах.

Таким образом, выполнение видеоассистированных вмешательств при метастазах в легких ассоциируется с сокращением длительности оперативного вмешательства, более ранним

удалением дренажей и меньшей частотой послеоперационных осложнений, по сравнению с торакотомным доступом.

В анализ выживаемости было включено 23 пациента из группы С и 17 больных из группы D с подтвержденным метастатическим поражением легких по результатам морфологического заключения удаленного операционного материала.

При анализе исследуемых групп установлены существенные различия между пациентами, отобранными для проведения VATC по сравнению со стандартной торакотомией. Так, в группе с VATC солитарный очаг был выявлен у 20 (86,9%) пациентов, билатеральное поражение легких имелось у 2 (8,7%) пациентов. Показатель безрецидивной выживаемости свыше 36 месяцев отмечался у 9 (39,1%) больных, общая 5-ти летняя выживаемость составила 82%. В группе с применением стандартной торакотомии и сшивающих аппаратов (группа D) данные показатели отмечались у 11 (64%), 6 (35,3%) и 4 (23,5%) больных, соответственно.

Результаты хирургического лечения больных при повторных легочных метастазах

Среди 135 пациентов, получивших радикальное хирургическое лечение по поводу морфологически-подтвержденных легочных метастазов, рецидивы метастатического поражения в легких были выявлены у 51 (37,7%) больного. Средний период наблюдения составил 31,1 месяцев (диапазон от 5 до 90 месяцев). Медиана времени до появления рецидивных метастазов составила $12,6 \pm 2$ месяца.

Из 51 пациента с рецидивом метастатического поражения легких, у 18 больных выявление очагов в легком было диагностировано совместно с внелегочными метастазами, в связи с этим данным пациентам хирургический этап лечения на легком по поводу прогрессирования онкологического заболевания не проводился. У 3 пациентов было диагностировано прогрессирование опухолевого процесса в течение месяца после операции, пациенты скончались на фоне проводимой медикаментозной терапии. Четырем пациентам хирургическое лечение не проводили по причине низкого общего соматического статуса (ECOG > 2). На сегодняшний день 7 пациентам проводят системную медикаментозную терапию с последующим решением вопроса о повторном хирургическом вмешательстве.

Повторные метастазэктомии были выполнены 19 (37,2%) пациентам, из которых в 11 случаях первичным гистогенезом опухоли являлась саркома, в 8 случаях – эпителиальные опухоли. Всего 19 пациентам с повторными легочными метастазами было выполнено 28 оперативных вмешательств. У 13 больных проведено одно хирургическое вмешательство (прецизионная

резекция легкого в 7 случаях, лобэктомия – в 3 случаях, атипичная резекция – в 1 случае, VATS и эксплоративная торакотомия – в одном случае каждая операция). У 4 пациентов выполнено две повторные операции по поводу рецидива легочных метастазов. Операции проводили с интервалом 2-6 месяцев. У одного больного выполнили 3 прецизионных резекции с интервалом 3-7 месяцев, еще один больной был оперирован четырежды (прецизионная резекция – анатомическая резекция – прецизионная резекция (дважды)).

Среднее число удаленных очагов при проведении прецизионных резекций составило 3,5. Средняя продолжительность оперативного вмешательства составила 130 минут, что сходно с длительностью вмешательств при первичных легочных метастазэктомиях. Морфологическое исследование подтвердило наличие метастатического поражения в 55 из 58 резецированных очагов. У 3 из 16 пациентов также проводилось морфологическое исследование внутригрудных лимфоузлов – метастатического поражения выявлено не было.

Среди 7 повторных атипичных резекций, 4 операции были выполнены с использованием видеоторакоскопии. Среднее число удаленных очагов в ходе операций составило 1,8. Средняя длительность операции равнялась 93 минутам. Метастатическое поражение легких было подтверждено в 12 из 13 проведенных исследований. Морфологическое исследование лимфатических узлов не проводилось. Хирургическое лечение в объеме лобэктомии было выполнено трем пациентам, средняя длительность оперативного вмешательства составила 195 минут. Метастатическое поражение легких было морфологически подтверждено во всех трех случаях.

Среднее время нахождения дренажей варьировало от 2,4 до 2,7 дней и не различалось между группами. Средний объем экссудата в первые сутки после операции был выше у больных, перенесших атипичные резекции и лобэктомию, по сравнению с больными после прецизионных резекций. Эти различия могут быть связаны с различиями в частоте и структуре послеоперационных осложнений, а также малым объемом выборки

При сравнительном анализе частоты послеоперационных осложнений после первичных и повторных оперативных вмешательств по поводу легочных метастазов, достоверных различий выявлено не было (18.4% и 28.5%, соответственно, $p=0.48$). Хотя отмечается тенденция к увеличению частоты осложнений при повторных вмешательствах, объем выборки недостаточен, чтобы сделать подобный вывод.

Медиана выживаемости пациентов, оперированных по поводу повторных метастазов в легкие, составила 48 месяцев. Аналогичный показатель для пациентов, которым хирургический этап лечения не проводился, составил 17 месяцев.

Различная выживаемость больных с рецидивом легочных метастазов, перенесших повторное хирургическое вмешательство и без такового, может быть связана с различиями в соматическом статусе, объеме метастатического поражения, готовности к повторному хирургическому вмешательству. Чтобы оценить возможное влияние этих факторов, мы провели дополнительный анализ выживаемости у больных с повторным легочным метастазированием без хирургического вмешательства, в зависимости от причины отказа от операции на легком. Так у больных (N=18) с синхронным появлением внелегочного очага и метастаза в легком, медиана выживаемости составила $15,7 \pm 14,0$ месяца. У пациентов с прогрессированием процесса в первый месяц после легочной метастазэктомии (N=3) показатель выживаемости равнялся $14,9 \pm 10,3$ месяца. Ни один из четырех больных с низким общесоматическим статусом не пережил 12 месяцев, медиана выживаемости составила $9,6 \pm 2,4$ месяца. Семь пациентов на сегодняшний день получают системную терапию с последующим решением вопроса о хирургическом этапе лечения. Медиана наблюдения за данными пациентами составляет 5,6 месяца.

Таким образом, выполнение метастазэктомии по поводу повторных метастазов в легкие может сопровождаться с увеличением выживаемости и не ассоциируется со статистически значимым увеличением частоты послеоперационных осложнений по сравнению с первичной операцией.

Выводы

1. Операции по поводу легочных метастазов сопровождались низкой частотой осложнений и отсутствием послеоперационной летальности. Частота послеоперационных осложнений не зависела от количества удаляемых очагов (17,2% при солитарном очаге и 19,6% при множественных очагах) и объема хирургического вмешательства (17,1% и 20,5%, при неанатомических и анатомических резекциях, соответственно); большинство послеоперационных осложнений (81,3%) были I или II степени по классификации Clavien–Dindo.

2. Медиана общей выживаемости больных, перенесших хирургическое лечение по поводу метастазов в легких, составила 34,5 месяцев. Медиана выживаемости была значительно выше у пациентов с солитарным очагом (90 месяцев) по сравнению с группой больных с единичными и множественными метастатическими очагами (25 и 23 месяца, соответственно).

3. Наиболее значимыми прогностическими факторами, связанными с общей выживаемостью у больных с саркомами костей и мягких тканей после проведения легочной метастазэктомии, являлись пол больного, число метастатических очагов в легких, радикальность операции и время безрецидивной выживаемости от момента первичной установки диагноза. У больных с эпителиальными опухолями, значимыми прогностическими факторами были радикальность операции и время безрецидивной выживаемости свыше 36 месяцев.

4. Применение Nd:YAG лазера при прецизионной резекции легкого по поводу множественных метастатических очагов имеет ряд преимуществ по сравнению с использованием электрокоагулятора, что подтверждается большим числом удаленных образований во время оперативного вмешательства (8,1 vs. 4,9; $p=0,04$), а также тенденцией к снижению частоты послеоперационных осложнений (12,1% vs. 25,0%, $p<0,05$). Несмотря на большее число больных с неблагоприятными прогностическими факторами в группе с применением Nd:YAG лазера, 5-летняя общая выживаемость больных не отличалась (28% vs. 32% соответственно; $p=0,3$).

5. Видеоассистированные резекции легкого при субплевральной локализации метастазов допустимы: невысокая частота осложнений позволяет рекомендовать данный метод хирургического лечения у больных с солитарными и единичными очагами.

6. При рецидиве метастатического поражения легких у больных, ранее перенесших метастазэктомии, целесообразна активная хирургическая тактика. Повторные метастазэктомии были выполнены 19 (37,2%) пациентам, при этом частота послеоперационных осложнений была сопоставима с таковой после первичного хирургического лечения (28,5% и 18,4%, соответственно, $p=0,48$). Медиана выживаемости больных, оперированных по поводу повторных метастазов в легкие, составила 48 месяцев

Практические рекомендации

1. При технической невозможности дооперационной верификации изолированных изменений в легких целесообразно использовать операции с использованием эндохирургической техники как информативный и безопасный метод диагностики метастатического поражения легких.
2. Прецизионная (сублобарная) резекция является операцией выбора при метастатическом поражении легких. Показания к анатомическим резекциям (лобэктомия, пневмонэктомия) должны быть строго обоснованными.

3. Видео-ассистированные торакоскопические резекции выполняют преимущественно у больных с солитарным метастатическим очагом и сопровождаются низким риском послеоперационных осложнений и высокими показателями выживаемости.
4. Применение Nd:YAG лазера является безопасным способом воздействия на легочную паренхиму, которому свойственен низкий риск развития послеоперационных осложнений. Использование данной хирургической технологии наиболее оправдано в случае множественного метастатического поражения легких.
5. При рецидивных метастазах целесообразно проведение повторных оперативных вмешательств при следующих показаниях: только поражение легких, возможность радикального удаления всех очагов, удовлетворительный общесоматический статус больного.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. **Смоленов Е.И. Хирургический метод в лечении множественных метастазов в легких при саркомах костей и мягких тканей / Е.И. Смоленов, Ю.А. Рагулин, А.Л. Стародубцев, А.А. Курильчик, В.Е. Иванов, А.Л. Зубарев // Сибирский онкологический журнал. 2015. № 3. С. 45-50.**
2. **Смоленов Е.И. Лазеры в торакальной хирургии / Е.И. Смоленов, Ю.А. Рагулин // Лазерная медицина. 2015. Т. 19. № 3. С. 57-62.**
3. Smolenov E. Surgical treatment of synchronous lung metastasis in patient with osteosarcomas and soft tissue sarcomas / E. Smolenov, Y. Ragulin, A. Starodubtcev, A. Kurilchik, V. Usachev, A. Zubarev, V. Ivanov // Annals of Oncology. 2015. Т. 26. № S1. С. i45-i47.
4. Смоленов Е.И. Результаты хирургического лечения множественных метастазов в легких при саркомах костей и мягких тканей / Е.И. Смоленов, Ю.А. Рагулин // Радиация и организм: материалы научно-практической конференции. Обнинск: МРНЦ им А.Ф.Цыба – филиал ФГБУ — НМИРЦ Минздрава России. – Обнинск: ФГБУ —ВНИИГМИ-МЦД, 2015. С. 189.
5. Смоленов Е.И. Хирургический метод при множественных метастазах в легкие. / Е.И. Смоленов, Ю.А. Рагулин, В.С. Усачев, В.Е. Иванов // Материалы конференции «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии» — Сибирский онкологический журнал. Приложение № 1. 2015. С. 74.
6. Смоленов Е.И. Структура очаговой патологии легких у больных, оперированных по поводу метастазов злокачественных опухолей / Е.И. Смоленов, В.С. Усачев, Г.В. Афонин // В сборнике материалов Всероссийской конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти

- академика РАМН Н.В. Васильева 'Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии'. 2016. С. 170-173.
7. Смоленов Е.И. Место хирургии в лечении множественных легочных метастазов злокачественных опухолей / Е.И. Смоленов, В.С. Усачев // Перельмановские чтения: Программа и тезисы второй общероссийской научно-практической конференции по торакальной хирургии с участием молодых ученых и практикующих врачей, посвященной памяти академика РАМН М.И. Перельмана. – ГБОУ ВПО ЯГМУ. Ярославль 2016. С. 26-27.
 8. Смоленов Е.И. Эффективность трансторакальных пункционных биопсий при морфологической верификации периферических опухолей легких / Усачев В.С., Смоленов Е.И. // Перельмановские чтения: Программа и тезисы второй общероссийской научно-практической конференции по торакальной хирургии с участием молодых ученых и практикующих врачей, посвященной памяти академика РАМН М.И. Перельмана. – ГБОУ ВПО ЯГМУ. Ярославль 2016. С. 26-27.
 9. Смоленов Е.И. Возможности применения неодимового иттрий-алюминиевого гранат лазера (Nd:YAG) с длиной волны 1318nm при легочных метастазэктомиях. / Е.И. Смоленов, Ю.А. Рагулин, В.С. Усачев, Г.В. Афонин // III Всероссийская конференция молодых ученых — Современные проблемы хирургии и хирургической онкологии – ФГБУ —Институт хирургии им. А.В. Вишневского Минздрава России. Москва 2016. С. 117-119.
 10. Смоленов Е.И. Хирургия как этап комбинированного лечения метастатического поражения легких / Е.И. Смоленов, В.С. Усачев, А.Л. Стародубцев, И.Н. Заборский // В книге: Сборник научных работ III Петербургского Международного онкологического форума "Белые ночи 2017" ФГБУ "НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова" Минздрава России. 2017. С. 167a-167.
 11. Smolenov E. Surgery of Multiple Lung Metastases in Patients with Sarcomas and Epithelial Tumors / E. Smolenov, Y. Ragulin, V. Usachev, A. Starodubtcev, A. Popov, A. Kurilchik, I. Zaborskiy // J Thoracic Oncology – 2017 – V.12, Issue 1, Supplement, P S1029–S1030.
 12. **Смоленов Е.И. Результаты применения ND:YAG-лазера и электрокоагулятора в хирургии легочных метастазов / Ю.А. Рагулин, Е.И. Смоленов, В.С. Усачев // Исследования и практика в медицине. 2018. Т. 5. № 2. С. 10-18.**
 13. **Смоленов Е.И. Классификация легочных метастазов: возможности применения в клинической практике / Е.И. Смоленов, Ю.А. Рагулин, О.В. Пикин // Сибирский онкологический журнал. 2018. Т. 17. № 2. С. 34-40.**

14. Смоленов Е.И. Легочные метастазы: классификация и необходимость стадирования? / Е.И. Смоленов, Ю.А. Рагулин, О.В. Пикин, А. Рябов // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. 2018. № 3-2. С. 22-26.
15. Smolenov E. Retrospective analysis of 192 patients with pulmonary metastasectomy: a 12-year single center experience / Y. Ragulin, E. Smolenov, V. Usachev // European Respiratory Journal 2018 52: Suppl. 62, PA1750.
16. Смоленов Е.И. Сравнительный анализ видеоассистированных и плоскостных резекций легких при метастазэктомиях / Е.И. Смоленов // В сборнике: Актуальные вопросы фундаментальной и клинической медицины Сборник материалов конгресса молодых ученых. Под редакцией Е.Л. Чойнзонова. 2018. С. 320-321.