

© 2021 ФГБУ «НМИЦ ДГОИ
им. Дмитрия Рогачева»
Минздрава России
Поступила 27.08.2021
Принята к печати 15.09.2021

DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-116-124

Симультанные билатеральные торакотомии у пациентов с остеосаркомой и двусторонним метастатическим поражением легких: опыт НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева

Н.Г. Ускова, Д.Г. Ахаладзе, Н.Н. Меркулов, С.Р. Талыпов, Г.С. Рабаев, К.Д. Аветисян,
М.В. Тихонова, Е.И. Коноплева, А.Н. Ремизов, А.С. Слинин, А.И. Карачунский,
Н.С. Грачев

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр детской гематологии, онкологии
и иммунологии им. Дмитрия Рогачева» Минздрава России, Москва

Контактная информация:

Ускова Наталья Геннадьевна,
врач-детский хирург отделения онкологии
и детской хирургии
ФГБУ «НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия
Рогачева» Минздрава России
Адрес: 117997, Москва,
ул. Саморы Машела, 1
E-mail: nataliyauskova@gmail.com

Остеосаркома (ОС) – самая частая первичная опухоль костей у детей и взрослых. Выявление отдаленных метастазов на момент постановки диагноза ОС имеет место у 15–20% пациентов. Более чем в 80% случаев метастазы локализируются в легких и наиболее часто являются причиной болезнью-ассоциированной смерти пациентов с ОС. Излечение от ОС возможно только в случае достижения полной хирургической ремиссии в легких путем проведения оперативного вмешательства с мануальной пальпацией, обнаружением и удалением всех определяемых метастазов. Среди специалистов, занимающихся торакальной хирургией, общепринятым является проведение клиновидной резекции паренхимы с патологическими очагами, позволяющей сохранить больший объем ткани легкого, по показаниям – выполнение лобэктомии или пульмонэктомии. При этом единого мнения в отношении выбора оперативного доступа при проведении метастазэктомии нет. В настоящее исследование включены 24 пациента, которым в период с февраля 2018 г. по май 2021 г. в отделении онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева проведены симультанные билатеральные торакотомии. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Восемнадцати пациентам операция проведена первично в рамках комбинированного протокольного лечения, 6 – в рецидиве заболевания. У 66,7% пациентов, оперированных первично, по результатам компьютерной томографии и последующих операций количество очагов было недооценено. Только у 3 пациентов и в 21,1% удаленных метастазов выявлена IV степень посттерапевтического патоморфоза. Медиана срока возобновления системного противоопухолевого лечения после билатеральной торакотомии составила 12 дней. У 2 пациентов отмечалась метастатическая прогрессия в легких на терапии и непосредственно после завершения протокольного лечения. При катанестическом наблюдении 2 пациента умерли от прогрессии ОС, 3 – живы с признаками болезни. У 33,3% пациентов, оперированных первично, развились метастатический ($n = 6$) и локальный ($n = 1$) рецидивы.

Ключевые слова: остеосаркома, метастазы в легких, очаги, компьютерная томография, хирургия метастазов, торакотомия, билатеральная торакотомия, дети, подростки

Ускова Н.Г. и соавт. Вопросы гематологии/онкологии и иммунопатологии в педиатрии.
2021; 20 (4): 116–124. DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-116-124

Simultaneous bilateral thoracotomy in patients with osteosarcoma and bilateral pulmonary metastases: the experience of the D. Rogachev NMRCPhOI

N.G. Uskova, D.G. Akhaladze, N.N. Merkulov, S.R. Talypov, G.S. Rabayev, K.D. Avetisyan, M.V. Tikhonova, E.I. Konopleva, A.N. Remizov, A.S. Slinin, A.I. Karachunskiy, N.S. Grachev

Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology of Ministry of Healthcare of the Russian Federation, Moscow

Osteosarcoma (OS) is the most common primary bone tumor in children and adults. In 15–20% of patients, distant metastases are detected at the time of diagnosis of OS. In more than 80% of cases, metastases are located in the lungs and are the most common disease-related cause of death in OS patients. OS can only be cured if complete surgical remission (CSR) in the lungs is achieved through surgery involving palpation, identification and resection of all detected metastases. Among thoracic surgeons, it is common practice to perform wedge resection of the affected lung parenchyma as it spares more healthy lung tissue. Lobectomy or pneumonectomy can be carried out if either is indicated in the patient. There is, however, no consensus on the best surgical approach for metastasectomy. Our study includes 24 patients who underwent simultaneous bilateral thoracotomy at the Department of Oncology and Pediatric Surgery of the D. Rogachev NMRCPhOI in the period from February 2018 to May 2021. The study was approved by the Independent Ethics Committee and the Scientific Council of the D. Rogachev NMRCPhOI. Eighteen patients underwent primary surgery as part of combination protocol treatment, and six patients were surgically treated for relapse. In 66.7% of the patients treated with upfront surgery, the number of lesions was underestimated, as evident from computed tomography images and intraoperative findings. Post-treatment necrosis grade IV was detected only in 3 patients, in 21.1% of the resected metastases. The median time from bilateral thoracotomy to systemic anti-cancer therapy reinitiation was 12 days. Two patients experienced progression of metastatic disease in the lungs during and immediately the protocol treatment. At the last follow-up, 3 patients were alive with evidence of disease, and 2 patients had died of OS progression. A total of 33.3% of the patients who had had primary surgery developed metastatic ($n = 6$) and local ($n = 1$) relapses.

Key words: osteosarcoma, pulmonary metastases, lesions, computed tomography, surgical treatment of metastasis, thoracotomy, bilateral thoracotomy, children, adolescents

Uskova N.G., et al. Pediatric Hematology/Oncology and Immunopathology. 2021; 20 (4): 116–124.
DOI: 10.24287/1726-1708-2021-20-4-116-124

© 2021 by «D. Rogachev NMRCPhOI»

Received 27.08.2021

Accepted 15.09.2021

Correspondence:

Natalya G. Uskova,
a pediatric surgeon at the Department of Oncology and Pediatric Surgery, Dmitry Rogachev National Medical Research Center of Pediatric Hematology, Oncology and Immunology, Ministry of Healthcare of the Russian Federation
Address: 1 Samory Mashela St., Moscow 117997, Russia
E-mail: nataliayuskova@gmail.com

Выявление отдаленных метастазов у пациентов с ОС на момент постановки диагноза имеет место в 15–20% случаев [1–4]. Приблизительно у половины из них диагностируются синхронные или метастатические метастазы в легких [5]. Пятилетняя общая выживаемость после полной резекции метастатических очагов в легких варьирует от 32 до 39%, при невозможности проведения полной резекции – от 0 до 2% [6, 7].

Оперативное лечение является основным и единственным методом локального контроля метастазов ОС в легких. Только при достижении полной хирургической ремиссии в легких, заключающейся в удалении всех определяемых метастатических очагов, можно достичь долгосрочной бессобытийной выживаемости.

При билатеральном поражении легких «золотым стандартом» хирургического лечения принято считать последовательную (этапную или метастатическую) торакотомию. Но вопрос выбора оперативного доступа нельзя считать закрытым в связи с наличием ряда публикаций, освещающих проведение как срединной стернотомии и стерноторакотомии, так и симультанных (синхронных) билатеральных торакотомий [5, 8–16].

Целью настоящего исследования явилась оценка целесообразности проведения симультанных

билатеральных торакотомий при двустороннем метастатическом поражении легких у пациентов с ОС.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В исследование включены 24 пациента детского и подросткового возраста с ОС длинных костей конечностей и двусторонним метастатическим поражением легких, которым в период с февраля 2018 г. по май 2021 г. в отделении онкологии и детской хирургии НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева проведены первичные симультанные билатеральные торакотомии. Данное исследование одобрено независимым этическим комитетом и утверждено решением ученого совета НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева.

Метастатическое поражение легких выявлено как на этапе первичной диагностики, так и в рецидиве заболевания. Все пациенты получали комбинированное специфическое противоопухолевое лечение ОС по протоколу EURAMOS, больным с подтвержденным метастатическим рецидивом назначалась терапия 2-й линии высокодозным ифосфамидом. Полихимиотерапия (ПХТ) проводилась как в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева, так и в региональных специализированных стационарах, работающих в кооперации с Центром им. Дмитрия Рогачева в рамках междисциплинарного взаимодействия в изучении

опухолей костей. Этапы локального контроля и оперативное лечение метастазов в легких проводились в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева. Основным способом удаления выявленных интраоперационно очагов являлась атипичная клиновидная резекция легкого с использованием монополярной коагуляции в пределах визуально неизменной паренхимы с последующим ушиванием дефекта легкого. Целями патоморфологического исследования удаленных очагов являлись верификация гистогенеза патологического процесса, оценка радикальности удаления каждого метастатического очага путем поиска опухолевых клеток в крае резекции, соответствующем зоне коагуляции, и оценка степени выраженности посттравматического патоморфоза каждого метастаза по A. Huvos [17]:

- I степень: минимальные, преимущественно внутриклеточные, изменения в опухоли, общая площадь некротизированной опухолевой паренхимы не превышает 50%;
- II степень: некроз или организация некротизированной опухоли составляет 50–90% ее объема при наличии жизнеспособных участков;
- III степень: некроз или явления организации распространяются более чем на 90% объема опухоли при сохранении единичных опухолевых клеток или их групп, в том числе с выраженными дистрофическими изменениями;
- IV степень: тотальный некроз или организация опухоли без гистологически выявленных жизнеспособных опухолевых клеток.

В катмнезе оценивался ряд временных параметров: под общей длительностью наблюдения за пациентами подразумевался период времени от даты гистологической верификации диагноза до даты последнего осмотра или даты смерти пациента; под длительностью наблюдения до события – период времени от даты гистологической верификации диагноза до даты события. Под событием подразумевались прогрессия заболевания на фоне проведения лечения и рецидив заболевания (локальный или локорегионарный, или метастатический) после завершения протокольного лечения. Под длительностью наблюдения до рецидива в легких подразумевался период времени от даты проведения билатеральной торакотомии до даты возникновения метастатического рецидива с поражением легких или даты последнего осмотра, или даты смерти пациента.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Распределение по полу было следующим: мальчики – 11, девочки – 13. Возраст на момент операции составил от 7 лет 10 месяцев до 17 лет 10 месяцев, медиана – 13 лет 9 месяцев. Семнадцати пациентам

с IVA стадией и 1 больному с IVB стадией заболевания по классификации American Joint Committee on Cancer (AJCC) хирургическое вмешательство было проведено в рамках протокола EURAMOS. Характеристика пациентов представлена в *таблице 1*. По поводу рецидива заболевания после завершения протокольного лечения оперированы 6 пациентов.

У всех 24 больных по данным компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки (ОГК) с внутривенным контрастным усилением инициально и перед планируемым оперативным вмешательством на легких выявлено билатеральное метастатическое поражение: в 19 легких (14 пациентов) выявлены множественные очаги (от 4 до 8), в 29 легких (18 пациентов) – единичные очаги (от 1 до 3). Размер большинства очагов составил от 1,5 до 5 мм, также выявлено по 1 очагу 6 мм, 7,5 мм, 10 мм, 11 мм, 13 мм, 15 мм, 25 × 15 мм и единичный кальцинированный очаг в диафрагме размерами 67 × 33 × 66 мм. Всем пациентам проведены симультанная билатеральная торакотомия и атипичная клиновидная резекция легких. Нижняя лобэктомия выполнена 1 пациенту, резекция диафрагмы с пластикой синтетическим материалом – 1 пациенту.

Длительность обеих операций суммарно составила от 170 до 460 мин, медиана – 265 мин. Кровотеря суммарно справа и слева не превысила 200 мл. У 2 (8,3%) пациентов при проведении оперативного вмешательства отмечалось возникновение кровотечения, которое было купировано интраоперационно и не привело к нарушению тайминга и задержке проведения очередного курса ПХТ. Все 24 пациента в раннем послеоперационном периоде находились в отделении реанимации и интенсивной терапии (ОРИТ), из них 4 были экстубированы на операционном столе и переведены в ОРИТ, 20 – переведены в ОРИТ на искусственную вентиляцию легких (ИВЛ). Двадцать три пациента находились в ОРИТ 1 сут, 1 (4,2%) – 6 сут в связи с развитием в послеоперационном периоде двусторонней полисегментарной пневмонии и дыхательной недостаточности III степени, потребовавшей повторной интубации и ИВЛ, что в последующем привело к нарушению тайминга и задержке проведения очередного курса ПХТ.

По результатам гистологического и иммуногистохимического исследований из 18 пациентов, оперированных первично в рамках протокольного лечения, у 12 подтверждено метастатическое поражение легких, у 6 исключено (выявлены участки склероза, фиброза, эмфиземы, гиперплазии бронхоассоциированной лимфоидной ткани, очаги кровоизлияний, а также инородные тела в просвете бронха у 1 пациента). У всех 6 больных, оперированных в рецидиве, подтверждено вторичное поражение легких.

Таблица 1
Характеристика первичных пациентов

Table 1
Characteristics of the patients treated with upfront surgery

№	Пол Gender	Локализация опухоли Tumor location	Гистологический тип ОС Histologic type of OS	Стадия (AJCC) Stage (AJCC)	Возраст на момент торакотомии Age at the time of thoracotomy	Динамика очагового поражения легких на фоне ПХТ Changes in the pulmonary lesions during PCT	Количество очагов, выявленных на КТ до операции (суммарно справа и слева) The total number of lesions detected by CT before the surgery (in both lungs)	Количество очагов, удаленных во время операции (суммарно справа и слева)/из них мета- стазов The total number of lesions /number of metastatic lesions resected during surgery (in both lungs)	Патоморфоз, края резекции Necrosis grade, resection margins	Интервал до ПХТ, дни Time to PCT, days	Лечебно-профилактическое учреждение, в котором продол- жена терапия Hospital where treatment was continued
1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
1	Жен- ский Female	Бедрен- ная кость Femur	КФ CF	IVA	13 лет 8 меся- цев 13 years 8 months	Стабильза- ция ¹ Stabilization ¹	4	6/4	I, R0	11	НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева D. Rogachev NMRCPhOI
2	Жен- ский Female	Бедрен- ная кость Femur	КХ CCH	IVA	13 лет 10 меся- цев 13 years 10 months	Стабильза- ция Stabilization	5	12/0	–	11	НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева D. Rogachev NMRCPhOI
3	Жен- ский Female	Мало- бер- цовая кость Fibula	КО CO	IVA	15 лет 6 меся- цев 15 years 6 months	Частичный регресс ² Partial regression ²	3	8/0	–	10	НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева D. Rogachev NMRCPhOI
4	Жен- ский Female	Бедрен- ная кость Femur	КО CO	IVA	16 лет 4 месяца 16 years 4 months	Частичный регресс Partial regression	6	14/14	0, R0	12	Регион Рос- сийской Феде- рации A regional hospital in Russia
5	Жен- ский Female	Бедрен- ная кость Femur	ПОС POS	IVA	14 лет 5 меся- цев 14 years 5 months	– (недоста- точно дан- ных) – (insufficient data)	5	14/0	–	Нет данных No data available	Республика Молдова A hospital in the Republic of Moldova
6	Муж- ской Male	Мало- бер- цовая кость Fibula	КО CO	IVA	17 лет 10 меся- цев 17 years 10 months	Стабильза- ция Stabilization	10	9/3	IV, R0	14	НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева D. Rogachev NMRCPhOI
7	Муж- ской Male	Боль- шебер- цовая кость Tibia	КО CO	IVA	17 лет 6 меся- цев 17 years 6 months	Стабильза- ция Stabilization	8	9/1	I, R0	15	НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева D. Rogachev NMRCPhOI
8	Муж- ской Male	Боль- шебер- цовая кость Tibia	КО CO	IVA	14 лет 8 меся- цев 14 years 8 months	Частичный регресс Partial regression	10	10/0	–	10	НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева D. Rogachev NMRCPhOI
9	Жен- ский Female	Бедрен- ная кость Femur	КО CO	IVA	11 лет 11 меся- цев 11 years 11 months	Частичный регресс Partial regression	10	8/3	III–IV, R0	12	НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева D. Rogachev NMRCPhOI
10	Жен- ский Female	Бедрен- ная кость Femur	КХ CCH	IVA	14 лет 5 меся- цев 14 years 5 months	Прогрессия ³ Progression ³	11	17/16	I–IV, R0, опухо- левые эмболы в сосудах I–IV, R0, tumor emboli in blood vessels	25	Регион Рос- сийской Феде- рации A regional hospital in Russia
11	Муж- ской Male	Бедрен- ная кость Femur	КО CO	IVA	11 лет 4 месяца 11 years 4 months	Частичный регресс Partial regression	9	15/7	0, R0	14	Регион Рос- сийской Феде- рации A regional hospital in Russia
12	Муж- ской Male	Бедрен- ная кость Femur	ТАЭ TOS	IVA	8 лет 6 меся- цев 8 years 6 months	Стабильза- ция Stabilization	10	10/5	IV, R0	20	Регион Рос- сийской Феде- рации A regional hospital in Russia

1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12
13	Мужской Male	Бедренная кость Femur	KO CO	IVA	13 лет 10 месяцев 13 years 10 months	Частичный регресс Partial regression	9	12/9	I, R0	37*	Регион Российской Федерации A regional hospital in Russia
14	Женский Female	Бедренная кость Femur	KO CO	IVA	16 лет 9 месяцев 16 years 9 months	Прогрессия ³ Progression ³	7	7/3	I-II, R0	14	НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева D. Rogachev NMRCPhOI
15	Мужской Male	Бедренная кость Femur	П high grade High grade s	IVB**	16 лет 3 месяца 16 years 3 months	Частичный регресс Partial regression	3	5/0	–	Нет данных No data available	Регион Российской Федерации A regional hospital in Russia
16	Мужской Male	Большеберцовая кость Tibia	KO CO	IVA	12 лет 7 месяцев 12 years 7 months	Стабилизация Stabilization	4	9/4	III-IV, R0	14	НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева D. Rogachev NMRCPhOI
17	Мужской Male	Большеберцовая кость Tibia	KX CCH	IVA	12 лет 11 месяцев 12 years 11 months	Стабилизация Stabilization	4	4/2	IV, R0	22	НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева D. Rogachev NMRCPhOI
18	Мужской Male	Бедренная кость Femur	KO CO	IVA	11 лет 7 месяцев 11 years 7 months	Стабилизация Stabilization	7	17/0	–	14	НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева D. Rogachev NMRCPhOI

Примечание. КФ – конвенциональная ОС, фибробластический вариант; КХ – конвенциональная ОС, хондробластический вариант; КО – конвенциональная ОС, остеобластический вариант; ПОС – периостальная ОС; ТАЭ – телеангиоэктатическая ОС; П high grade – поверхностная ОС high grade; * – задержка в тайминге в связи с проведением эндопротезирования после билатеральной торакотомии; ** – опухолевый тромбоз наружной подвздошной и бедренной вен; ¹ – отсутствие динамики со стороны размеров и/или количества очагов в легких при сравнении инициальной и последующих компьютерных томограмм ОГК с внутривенным контрастным усилением; ² – уменьшение размеров и/или количества очагов в легких при сравнении инициальной и последующих компьютерных томограмм ОГК с контрастным усилением; ³ – увеличение размеров и/или количества очагов в легких при сравнении инициальной и последующих компьютерных томограмм ОГК с контрастным усилением.

Notes. CF – conventional osteosarcoma (OS), fibroblastic subtype; CCH – conventional OS, chondroblastic subtype; CO – conventional OS, osteoblastic subtype; POS – periosteal OS; TOS – telangiectatic OS; high grade s – high grade surface OS; AJCC – American Joint Committee on Cancer; PCT – polychemotherapy; * – chemotherapy delayed because of endoprosthetic surgery following bilateral thoracotomy; ** – tumor thrombus in the external iliac and femoral veins; ¹ – no changes in the size and/or number of pulmonary lesions on follow-up intravenous contrast-enhanced (CE) chest computed tomography (CCT) scans when compared to baseline; ² – a reduction in size and/or number of pulmonary lesions evident on follow-up CE CCT scans when compared to baseline; ³ – an enlargement and/or increased number of pulmonary lesions evident on follow-up CE CCT scans when compared to baseline.

Далее проведен анализ данных предоперационной визуализации, интраоперационной картины и результатов патоморфологического исследования у 18 пациентов, оперированных первично. В связи с высокой вероятностью недооценки количества очагов в легких на фоне имеющихся послеоперационных изменений по данным КТ и нецелесообразностью оценки патоморфоза в очагах 6 пациентов, оперированных в рецидиве, из анализа они были исключены.

По результатам КТ и последующих операций у 12 (66,7%) из 18 первично оперированных пациентов в рамках протокола количество очагов было недооценено: при обнаруженных на предоперационной КТ 74 очагах суммарно из обоих легких было удалено 148 очагов, из них 55 – метастатического генеза с различной степенью лекарственного патоморфоза (0–III – 94,5%, IV – 5,5% очагов). У пациента №4 с ОС с тотальным поражением бедренной кости на КТ суммарно было выявлено 6 очагов в обоих легких, интраоперационно удалено 14, подтвержден метастатический генез каждого со степенью патоморфоза 0 (100%). У пациента №10 с ОС дистального отдела бедренной кости на КТ суммарно было выявлено 11 очагов в обоих легких, интраоперационно удалено 17, подтвержден метастатический генез 16 из них со степенью патоморфоза I–III (87,5%) и IV (12,5%).

По результатам КТ и последующих операций у 3 (16,7%) пациентов было найдено и удалено эквивалентное количество очагов – 24, из них 7 – метастатического генеза с IV (100,0%) степенью патоморфоза.

У 3 (16,7%) пациентов из выявленных на КТ суммарно 27 очагов интраоперационно было удалено 24 очага, из них 9 – метастатического генеза с I–III (44,4%) и IV (55,6%) степенью патоморфоза.

Таким образом, IV степень посттерапевтического патоморфоза была выявлена лишь в 15 (21,1%) из 71 удаленного метастаза и только у 3 (16,7%) из 18 первично оперированных пациентов в рамках протокола, что говорит об отсутствии полноценного системного контроля над метастатическим процессом в легких после проведенной ПХТ.

В послеоперационном периоде 17 первичным пациентам была инициирована ПХТ согласно протоколу EURAMOS, 1 больному (№10) в связи с констатацией метастатической прогрессии на протокольной терапии был рекомендован перевод на противорецидивную терапию высокодозным ифосфамидом (курсы HD I). Пациентам, оперированным в рецидиве заболевания ($n = 6$), также назначена 2-я линия терапии (курсы HD I). Одиннадцать первичных пациентов продолжили получать протокольную терапию в НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева (интервал между датой проведения билатеральной торакотомии и

датой возобновления терапии составил от 10 до 22 дней, медиана – 12 дней). Семь первичных пациентов, а также 6 больных, оперированных в рецидиве, продолжили получать терапию в региональных специализированных лечебно-профилактических учреждениях (интервал между датой проведения билатеральной торакотомии и датой возобновления терапии составил от 12 до 37 дней, медиана – 20 дней). У 1 пациента отмечена задержка в возобновлении терапии в 37 дней в связи с инверсией этапов лечения и проведением эндопротезирования после билатеральной торакотомии. К сожалению, пандемия новой коронавирусной инфекции внесла свои коррективы и во многом способствовала задержке сроков начала ПХТ у пациентов, получавших лечение в 2020–2021 гг.

Два пациента умерли от прогрессии основного заболевания (пациент №2 – неоперабельный метастатический рецидив с поражением легких; пациент №4 – неоперабельный метастатический рецидив с поражением головного мозга). Три пациента живы с признаками болезни: пациент №6 с неоперабельным метастатическим рецидивом с поражением крестца (длительность наблюдения 23 мес с момента гистологической верификации диагноза); пациент №10 с неоперабельной прогрессией с поражением легких и правой лопатки (длительность наблюдения 18 мес) и пациент №14 с неоперабельной прогрессией с поражением легких (длительность наблюдения 11 мес). У 2 (11,1%) пациентов отмечалась метастатическая прогрессия на терапии и непосредственно после завершения лечения по протоколу EURAMOS в виде увеличения размеров имеющихся (пациент №10) и появления новых очагов в обоих легких (пациент №14) и появления новых очагов в костях скелета (пациент №10). Из 18 первичных пациентов у 6 (33,3%) отмечено развитие рецидива заболевания: метастатического с поражением легких – у 4 (пациенты №2, 4, 10 и 14), с поражением костей скелета – у 1 (пациент №6), с поражением головного мозга – у 1 (пациент №4) и локального – у 1 (пациент №3). Исходы заболевания представлены в *таблице 2*.

ОБСУЖДЕНИЕ РЕЗУЛЬТАТОВ ИССЛЕДОВАНИЯ

Вопрос преимущества агрессивной хирургической тактики, равно как и вопрос оперативного доступа при билатеральном метастатическом поражении легких у детей с ОС по-прежнему остается дискуссионным.

Наиболее общепринятым является проведение этапных, разделенных во времени, билатеральных торакотомий [5, 10, 13, 18–23]. Такой операционный доступ обеспечивает адекватный визуальный осмотр легкого и мануальную пальпацию каждого его

сегмента. Кроме того, этапные билатеральные торакотомии потенциально сопровождаются меньшими хирургическими рисками, связанными с кровотечением и длительным анестезиологическим пособием, а также меньшим числом послеоперационных легочных осложнений [18]. По мнению O. Abbo и соавт., интервал между первой и второй торакотомией, как правило, составляет 2–3 нед [16], по мнению A.E. Zargoug и соавт., – 14–30 дней [12]. Недостатками этапных операций являются необходимость проведения 2 анестезиологических пособий и повторной госпитализации, высокая вероятность задержки проведения контрлатеральной торакотомии из-за возможного медленного восстановления пациента и осложнений, затягивающих течение послеоперационного периода. Это может привести к задержке сроков начала ПХТ и в результате к прогрессии заболевания и к увеличению объема последующей резекции [12, 14, 16].

Некоторые хирурги предпочитают проводить продольную или срединную стернотомию [8, 9, 14, 15]. Преимуществами такого доступа считаются обеспечение двусторонней экспозиции обоих гемитораксов из единого разреза и менее выраженный по сравнению с торакотомным болевой синдром в послеоперационном периоде. У стернотомии есть и ряд противопоказаний, а именно: локализация метастазов в задних отделах легких и связанная с ней неадекватная экспозиция [12], большие и/или множественные метастазы в нижней доле левого легкого, предшествующие операции на грудной клетке. Как правило, вывихивание нижней доли левого легкого в операционную рану сопровождается гемодинамическими и вентиляционными проблемами, в связи с чем этот доступ требует постоянного взаимодействия между хирургом и анестезиологом на протяжении всего оперативного вмешательства [14]. Также следует отметить большую травматичность повторной стернотомии, о чем упоминают в своем исследовании M.T. Harting и M.L. Blakely [11].

В исследованиях W. Torre и O. Abbo авторы отдают предпочтение проведению билатеральной стерноторакотомии по типу «раковины моллюска» у детей с метастазами ОС в легких, демонстрируя возможность адекватного осмотра нижних долей обоих легких из такого операционного доступа [10, 16]. Отмечая преимущество одномоментной ревизии обоих легких, O. Abbo акцентирует внимание на сроках возобновления проведения ПХТ после торакальных операций: после унилатеральной торакотомии лекарственное лечение было начато в среднем через 18,5 дня, после билатеральной стерноторакотомии – через 21,5 дня [16].

Применение «чистой» и видеоассистированной торакоскопии в хирургическом лечении метастати-

Таблица 2
Исходы (первичные пациенты)

Table 2
Outcomes (the patients treated with upfront surgery)

№	Морфологическое подтверждение метастазов в легких Morphological confirmation of lung metastases	Событие Event	Общая длительность наблюдения*, мес Follow-up time*, months	Длительность наблюдения до события**, мес Follow-up time to event**, months	Длительность наблюдения до рецидива в легких***, мес Follow-up time to relapse in the lungs***, months	Исход Outcome
1	Подтверждено Confirmed	–	43	43	36	Жив без признаков болезни Alive, no evidence of disease
2	Исключено Ruled out	Метастатический рецидив с поражением легких и плевры Metastatic relapse with pulmonary and pleural involvement	15	13	8	Смерть Dead
3	Исключено Ruled out	Локальный рецидив (№1), локальный рецидив (№2) Local relapse (№1), local relapse (№2)	39	20 (№1), 25 (№2)	34	Жив без признаков болезни Alive, no evidence of disease
4	Подтверждено Confirmed	Метастатический рецидив с поражением легких, плевры и ребер (№1), метастатический рецидив с поражением головного мозга (№2) Metastatic relapse with involvement of the lungs, pleura and ribs (№1), metastatic relapse with brain involvement (№2)	22	11 (№1), ? (дата неизвестна, №2) 11 (№1), ? (date unknown, №2)	6	Смерть Dead
5	Исключено Ruled out	–	42	42	30	Жив без признаков болезни Alive, no evidence of disease
6	Подтверждено Confirmed	Метастатический рецидив с поражением крестца Metastatic relapse with involvement of the sacrum	23	11	19	Жив с признаками болезни Alive with evidence of disease
7	Подтверждено Confirmed	–	10	10	5	Жив без признаков болезни Alive, no evidence of disease
8	Исключено Ruled out	–	17	17	13	Жив без признаков болезни Alive, no evidence of disease
9	Подтверждено Confirmed	–	17	17	10	Жив без признаков болезни Alive, no evidence of disease
10	Подтверждено Confirmed	Прогрессия: легкие, левая бедренная и левая плечевая кости (№1), легкие, правая лопатка (№2) Progression: lungs, left femur and left humerus (№1), lungs, right scapula (№2)	18	8 (№1), 17 (№2)	7	Жив с признаками болезни Alive with evidence of disease
11	Подтверждено Confirmed	–	12	12	7	Жив без признаков болезни Alive, no evidence of disease
12	Подтверждено Confirmed	–	14	14	8	Жив без признаков болезни Alive, no evidence of disease
13	Подтверждено Confirmed	–	12	12	4	Жив без признаков болезни Alive, no evidence of disease
14	Подтверждено Confirmed	Прогрессия: легкие (№1), легкие (№2) Progression: lungs (№1), lungs (№2)	11	8 (№1), 10 (№2)	5	Жив с признаками болезни Alive with evidence of disease
15	Исключено Ruled out	–	12	12	4	Жив без признаков болезни Alive, no evidence of disease
16	Подтверждено Confirmed	–	8	8	2	Жив без признаков болезни Alive, no evidence of disease
17	Подтверждено Confirmed	–	5	5	2	Жив без признаков болезни Alive, no evidence of disease
18	Исключено Ruled out	–	6	6	1	Жив без признаков болезни Alive, no evidence of disease

Примечание. * – период времени от даты гистологической верификации диагноза до даты последнего осмотра или даты смерти пациента; ** – период времени от даты гистологической верификации диагноза до даты события; *** – период времени от даты проведения билатеральной торакотомии до даты возникновения метастатического рецидива с поражением легких или даты последнего осмотра, или даты смерти пациента.
Notes. * – time from histological verification of the diagnosis to the date of last follow-up or death; ** – time from histological verification of the diagnosis to the date of event; *** – time from the date of bilateral thoracotomy to the date of metastatic relapse with pulmonary involvement, or the date of last follow-up, or the date of death.

ческого поражения легких при ОС крайне ограничено и не преследует куративных целей, а проводится исключительно редко в качестве биопсии для диагностики и стадирования [11, 24].

Среди публикаций на тему хирургического лечения двусторонних метастазов ОС в легких лишь небольшое число посвящено симультанным билатеральным торакотомиям [5, 10, 12, 13]. Преимуществами такого варианта оперативного доступа считаются более низкие анестезиологические риски, более скорое послеоперационное восстановление, а также сокращение времени задержки в назначении ПХТ [12]. Широкий доступ к легочной паренхиме и к плевре каждого гемиторакса во время такого оперативного вмешательства позволяет проводить точный осмотр и пальпацию, что является принципиально важным в хирургии метастазов ОС [10].

Большой интерес, на наш взгляд, представляет исследование специалистов из США, в которое включены 30 пациентов в возрасте до 18 лет с двусторонним очаговым (в том числе метастатическим) поражением легких, которым проведены 13 симультанных и 22 этапные билатеральные торакотомии [12]. Продолжительность госпитализации и нахождения пациентов в ОРИТ, а также длительность дренирования плевральной полости были статистически достоверно меньшими в 1-й группе пациентов. Относительно сроков начала ПХТ отмечено следующее: после симультанных вмешательств лекарственное лечение возобновлено в среднем через 13 дней после операции, после этапных – через 30 дней. В НМИЦ ДГОИ им. Дмитрия Рогачева медиана возобновления химиотерапевтического этапа лечения составила 12 дней, в региональных центрах – 20 дней. Следует отметить, что из 7 пациентов, продолживших лечение по месту жительства, 5 получали и получают терапию в условиях коронавирусной пандемии, что существенно и негативно сказалось на соблюдении тайминга между этапами лечения.

По мнению P.G. Boysen и A.E. Zarroug и соавт., принципиальным в решении вопроса о проведении симультанной билатеральной торакотомии является выполнение тщательного предоперационного обследования с обязательной оценкой функционального резерва легких [12, 25]. Мы считаем, что данное исследование показано пациентам с рецидивом заболевания, в прошлом перенесшим билатеральную торакотомию, перед очередным оперативным вмешательством на легких, а также больным с сердечно-сосудистой и дыхательной недостаточностью в анамнезе или имеющейся на момент планирования операции.

В процессе освоения, а в дальнейшем внедрения методики в практику и накопления опыта нами выявлен единственный несущественный, на наш взгляд, недостаток билатерального торакотомного

доступа – необходимость изменения положения пациента на операционном столе между хирургическими вмешательствами и обработка второго операционного поля.

Лимитирующим фактором в переходе на контрлатеральную сторону служит количество очагов, резецированных во время первой операции. Мы рекомендуем планирование данного оперативного вмешательства при наличии не более 10 очагов в каждом отдельном легком по данным предоперационной мультиспиральной КТ ОГК. Данные рекомендации включены в клинические рекомендации «Злокачественные новообразования костей и суставных хрящей: остеосаркома, саркома Юинга», одобренные на заседании научно-практического совета Министерства здравоохранения Российской Федерации 10.04.2020. Предложенная тактика основана на эмпирическом подходе и небольшом числе наблюдений, что, безусловно, требует продолжения исследований в данной области.

При изучении доступной литературы, посвященной симультанным билатеральным вмешательствам на легких у пациентов с ОС, мы не обнаружили информации о таком важном факте, как недооценка количества очагов по данным предоперационной КТ ОГК. В нашем исследовании у 12 пациентов при обнаруженных на КТ 74 очагах суммарно из обоих легких было удалено 148 очагов, из них 55 – метастатического генеза с преимущественно низкой степенью лекарственного патоморфоза (0–III – 94,5%). Только у 3 пациентов (№6, 12 и 17) подтвержден полный ответ на проведенную ПХТ (патоморфоз IV степени в 100% очагов с обеих сторон), что говорит об отсутствии системного контроля над метастатическим процессом в легких у большинства больных. С учетом полученных данных мы считаем, что максимально быстрое избавление пациента от метастатических очагов, большинство из которых зачастую являются витальными, несмотря на проведенную ПХТ, является критически важным в хирургическом лечении больных с метастазами ОС в легких.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Представленный вариант оперативного вмешательства лишен такого недостатка, как вероятная задержка сроков проведения этапной торакотомии с контрлатеральной стороны из-за возможного медленного восстановления пациента и возникновения послеоперационных осложнений. Мы полагаем, что симультанные билатеральные торакотомии могут минимизировать риск прогрессии и рецидива ОС, что критически важно при выявлении витальных метастазов. Для подтверждения вышесказанного необходимо проведение дальнейших исследований в

данной области, в том числе с оценкой общей, бессобытийной и безрецидивной выживаемости пациентов с ОС как с билатеральным, так и с унилатеральным метастатическим поражением легких.

ИСТОЧНИК ФИНАНСИРОВАНИЯ

Не указан.

КОНФЛИКТ ИНТЕРЕСОВ

Авторы статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о котором необходимо сообщить.

ORCID

Uskova N.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-9424-1646>
Akhaladze D.G. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-1387-209X>
Merkulov N.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0404-6420>
Talypov S.R. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5308-6544>
Rabayev G.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-5691-2522>
Avetisyan K.D. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2755-7293>
Tikhonova M.V. ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-5679-8961>
Konopleva E.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6848-8714>
Remizov A.N. ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-1918-0841>
Slinin A.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-2021-0465>
Karachunskiy A.I. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-9300-198X>
Grachev N.S. ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-4451-3233>

Литература

- Meyers P.A., Heller G., Healey J.H., Huvos A., Applewhite A., Sun M., et al. Osteogenic sarcoma with clinically detectable metastasis at initial presentation. *J Clin Oncol* 1993; 11 (3): 449–53.
- Kager L., Zoubek A., Potschger U., Kastner U., Flege S., Kempf-Bielack B., et al. Primary metastatic osteosarcoma: presentation and outcome of patients treated on neoadjuvant Cooperative Osteosarcoma Study Group protocols. *J Clin Oncol* 2003; 21 (10): 1535–41.
- Bacci G., Rocca M., Salone M., Balladelli A., Ferrari S., Palmerini E., et al. High grade osteosarcoma of the extremities with lung metastases at presentation: treatment with neoadjuvant chemotherapy and simultaneous resection of primary and metastatic lesions. *J Surg Oncol* 2008; 98 (6): 415–20.
- Miller B.J., Cram P., Lynch C.F., Buckwalter J.A. Risk factors for metastatic disease at presentation with osteosarcoma: an analysis of the SEER database. *J Bone Joint Surg Am* 2013; 95 (13): e89.
- Chen F., Miyahara R., Bando T., Okubo K., Watanabe K., Nakayama T., et al. Prognostic factors of pulmonary metastasectomy for osteosarcomas of the extremities. *Eur J Cardiothorac Surg* 2008; 34 (6): 1235–9.
- Ferrari S., Briccoli A., Mercuri M., Bertoni F., Picci P., Tienghi A., et al. Postrelapse survival in osteosarcoma of the extremities: prognostic factors for long-term survival. *J Clin Oncol* 2003; 21 (4): 710–5.
- Bielack S.S., Kempf-Bielack B., Branschke D., Carrle D., Friedel G., Helmke K., et al. Second and subsequent recurrences of osteosarcoma: presentation, treatment, and outcomes of 249 Consecutive Cooperative Osteosarcoma Study group patients. *J Clin Oncol* 2009; 27 (4): 557–65.
- Regal A.M., Reese P., Antkowiak J., Hart T., Takita H. Median sternotomy for metastatic lung lesions in 131 patients. *Cancer* 1985; 55: 1334–9.
- De Oliveira-Filho A.G., Neto L.S., Epelman S. Median sternotomy for the resection of bilateral pulmonary metastases in children. *Pediatr Surg Int* 1998; 13: 560–3.
- Torre W., Rodriguez-Spiteri N., Sierasesumaga L. Current role for resection of thoracic metastases in children and young adults – Do we need different strategies for this population? *Thoracic Cardiovasc Surg* 2004; 52: 90–5.
- Harting M.T., Blakely M.L. Management of osteosarcoma pulmonary metastases. *Semin Pediatr Surg* 2006; 15: 25–9.
- Zarroug A.E., Hamner C.E., Pham T.H., Houghton S.G., Stavlo P., Moir C.R., et al. Bilateral staged versus bilateral simultaneous thoracotomy in the pediatric population. *J Pediatr Surg* 2006; 41: 647–51.
- Häcker F.-M., von Schweinitz D., Gambazzi F. The relevance of surgical therapy for bilateral and/or multiple pulmonary metastases in children. *Eur J Pediatr Surg* 2007; 17: 84–9.
- Fuchs J., Seitz G., Ellerkamp V., Dietz K., Bosk A., Müller I., et al. Analysis of sternotomy as treatment option for the resection of bilateral pulmonary metastases in pediatric solid tumors. *Surg Oncol* 2008; 17: 323–30.
- Tsai J., Mattei P. Median sternotomy for bilateral pulmonary metastasectomy in children. *J Pediatr Surg* 2012; 47:1345–8.
- Abbo O., Guatta R., Pinnagoda K., Joseph J.-M. Bilateral anterior sternothoracotomy (clamshell incision): A suitable alternative for bilateral lung sarcoma. *World J Surg Oncol* 2014; 12: 233.
- Huvos A.G. Osteogenic sarcoma: pathologic assessment of preoperative (neoadjuvant) chemotherapy. Pp. 122–128. In: *Bone tumors: Diagnosis, treatment and prognosis. Second edition.* Philadelphia: W.B. Saunders Co.; 1991.
- Margaritora S., Cesario A., Galetta D., Kawamukai K., Meacci E., Gragnone P. Staged axillary thoracotomy for bilateral lung metastases: an effective and minimally invasive approach. *Eur J Cardiothorac Surg* 1999; 16 (Suppl 1): S37–9.
- Younes R.N., Gross J.L., Deheinzelin D. Surgical resection of unilateral lung metastases: is bilateral thoracotomy necessary? *World J Surg* 2002; 26: 1112–6.
- Abel R.M., Brown J., Moreland B., Parikh D. Pulmonary metastasectomy for pediatric solid tumors. *Pediatr Surg Int* 2004; 20 (8): 630e2.
- Su W.T., Chewing J., Abramson S., Rosen N., Gholizadeh M., Healey J., et al. Surgical management and outcome of osteosarcoma patients with unilateral pulmonary metastases. *J Pediatr Surg* 2004; 39 (3): 418–23.
- Karplus G., McCarville M.B., Smeltzer M.P., Spyridis G., Rao B.N., Davidoff A., et al. Should contralateral exploratory thoracotomy be advocated for children with osteosarcoma and early unilateral pulmonary metastases? *J Pediatr Surg* 2009; 44 (4): 665–71.
- Erginel B., Soysal F.G., Keskin E., Kebudi R., Celik A., Salman T. Pulmonary metastasectomy in pediatric patients. *World J Surg Oncol* 2016; 14: 27.
- Guye E., Lardy H., Piolat C., Bawab F., Becmeur F., Dyon J.-F., et al. Thoracoscopy and solid tumors in children: a multicenter study. *J Laparoendosc Adv Surg Tech A* 2007; 17: 825–9.
- Boysen P.G. Perioperative management of the thoracotomy patient. *Clin Chest Med* 1993; 14 (2): 321–33.