© И.В. Мосин и др., 2024
УДК 616.24-006-085
ББК 55.694.123-5
DOI: 10.31917/2501063

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ЛЕЧЕНИЮ ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННЫХ ОДНОСТОРОННИХ СИНХРОННЫХ И МЕТАХРОННЫХ ОПУХОЛЕЙ ЛЕГКОГО (ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ)

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения «Санкт-Петербургский клинический научно-практический центр специализированных видов медицинской помощи (онкологический) им. Н.П. Напалкова» (Санкт-Петербург, Россия)

И.В. Мосин, С.М. Нуралиев, А.Г. Павлов, В.М. Моисеенко

MODERN APPROACHES TO THE TREATMENT OF PRIMARY MULTIPLE UNILATERAL SYNCHRONOUS LUNG TUMORS (LITERATURE REVIEW)

И.В. Мосин
Доктор медицинских наук, профессор торакальный хирург-онколог, заведующий отделением торакальной онкологии ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова», 197758, Санкт-Петербург, п. Песочный-2, ул. Ленинградская ул., 68 А, Лит. А.
С.М. Нуралиев
Кандидат медицинских наук, торакальный хирург-онколог отделения торакальной онкологии.
А.Г. Павлов
торакальный хирург-онколог отделения торакальной онкологии.
В.М. Моисеенко
Член-корреспондент РАН, доктор медицинских наук, профессор, директор ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова».

I.V. Mosin
MD, Professor, thoracic surgeon-oncologist, head of the department of thoracic oncology of State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov». 197758, Saint Petersburg, Pesochny-2, Leningradskaya ul. 68A, Lit. A.
S.M. Nuraliev
Ph. D, thoracic surgeon-oncologist of the department of thoracic oncology of State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».
A.G. Pavlov
Thoracic surgeon-oncologist of the department of thoracic oncology of State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».
V.M. Moiseenko
Corresponding member of the Russian Academy of Sciences, MD, Professor, Director State Medical Institution «St. Petersburg Clinical Scientific and Practical Center for Specialized Types of Medical Care (Oncological) named after N.P. Napalkov».

Обзорная статья посвящена современным подходам к лечению первично-множественных односторонних синхронных и метахронных опухолей легкого.

Односторонний первично-множественный рак легкого диагностируется относительно редко. Внедрение в клиническую практику современной компьютерной томографии позволило диагностировать периферическую опухоль уже на начальных стадиях. Второй синхронный – как правило, центральный, – рак легкого чаще диагностируется при бронхоскопии.

Несмотря на установленные критерии, дифференциальная диагностика первичной опухоли и внутрилегочного метастаза при синхронном ПМРЛ остается сложной задачей. Нередко гистологические признаки не позволяют отличить первичную опухоль от метастаза. Применение современных молекулярно-генетических методик позволяет решить этот вопрос.

До настоящего времени не существует однозначных рекомендаций по стадированию первично-множественного одностороннего рака легкого. Нет четкого

понимания, на основании каких критериев и по какой классификации стадировать ПМРЛ, а ведь именно от этого зависит вид будущего хирургического вмешательства.

Для лечения ПМРЛ основным видом операции является лобэктомия. Анатомические сегментэктомии и бронхопластические операции не способствуют существенному увеличению частоты местных рецидивов и являются разумной альтернативой при некоторых гистологических типах опухоли и низких функциональных показателях.

Стереотаксическая лучевая терапия является стандартом лечения пациентов с функциональной неоперабельностью или в случае отказа от оперативного вмешательства при ПМРЛ на ранней стадии опухоли.

Кроме того, системная терапия – например, таргетная терапия и иммунотерапия у пациентов с драйверными мутациями, – показали многообещающие результаты.

Ключевые слова: *рак легкого, первично-множественные синхронные и метахронные опухоли, классификация, диагностика, стадирование, стереотаксическая лучевая терапия, таргетная терапия, иммунотерапия, анатомическая сегментэктомия, лобэктомия, бронхопластическая операция.*

The review article focuses on recent approaches to the treatment of primary multiple unilateral synchronous and metachronous lung tumors.

Unilateral primary multiple lung cancer is diagnosed relatively rare. The introduction of modern computed tomography into clinical practice made it possible to diagnose a peripheral tumor at the initial stages.

The second synchronous, usually central lung cancer is more often detected during surgery or during bronchoscopy.

Despite the established criteria, differential diagnosis of primary tumor and intrapulmonary metastasis in synchronous PMRL remains a difficult task. Often histological signs do not allow differentiating the primary tumor from metastasis. The use of next generation genomic sequencing (NGS) makes it possible to distinguish a primary tumor from a metastasis.

To date, there are no unambiguous recommendations for staging primary multiple unilateral lung cancer. There is no clear understanding of what criteria and classification to use to determine the stage of primary multiple cancer, and the type of surgical intervention depends on it.

Based on the 8th classification of staging according to the TNM system, patients with primary multiple lung cancer often need to undergo extensive surgical interventions, up to pneumonectomy. Staging each tumor separately allows us to expand the indications for anatomical segmentectomies and reconstructive plastic surgery.

For the treatment of PMLC, the main type of surgery is an operative manual with lobectomy. Reconstructive plastic surgeries and anatomical segmentectomies have little effect on increase in frequency of local relapses, on worsening of survival rates. However, the methods are a reasonable alternative for some types of tumors and poor functional indicators.

Stereotactic radiation therapy is the standard of treatment for patients who refuse surgery or in patients with functional limitations with early stage primary multiple lung cancer.

Moreover, systemic therapies such as targeted therapy in patients with driver mutations and immunotherapy have shown outstanding results.

Key words: *Lung cancer, primary multiple synchronous and metachronous lung tumors, classification, diagnosis, staging, stereotactic radiation therapy, targeted therapy, immunotherapy, anatomical segmentectomy, lobectomy, bronchoplastic surgery.*

Цель исследования

Анализ мирового опыта современных видов лечения первично-множественных односторонних синхронных и метахронных опухолей легкого.

Материал и методы

Выполнен поиск литературы в научных базах данных PubMed, Medline, Scopus и Web of Science. В итоговую выборку включено более 60 статей, посвященных современным методам диагностики, оптимальному стадированию, определению показаний к различным видам лечения первично-множественных опухолей легкого.

Результаты

В обзоре литературы прослежены определенные сроки возникновения синхронного и метахронного первично-множественного рака легких (ПМРЛ), показано, что молекулярно-генетическое исследование позволяет отличить вторую опухоль от метастатического поражения и рекомендовано использование современной классификации, на основании которой вторая опухоль в том же органе с другим гистологическим типом должна стадироваться как новая опухоль.

Если исходить из 8-го издания Классификации стадирования по системе TNM, пациентам с первично-множественным раком легкого нередко необходимо выполнять обширные оперативные вмешательства, вплоть до пневмонэктомии [1]. Стадирование же каждой опухоли отдельно позволяет расширить показания к анатомическим сегментэктомиям и реконструктивно-пластическим операциям.

Приведены данные, позволяющие сравнить результаты лобэктомии и анатомической сегментэктомии.

Сделано заключение о целесообразности выполнения анатомической сегментэктомии не только при низких функциональных показателях, но и в зависимости от гистологического типа опухоли.

Показана роль стереотаксической лучевой, таргетной и иммунотерапии в лечении ПМРЛ.

Рак легкого является самым распространенным злокачественным новообразованием и занимает первое место в структуре онкологической смертности. Ежегодно по всему миру фиксируют

2,1 млн новых случаев заболевания рака легких, 1,8 млн человек ежегодно погибает от этого недуга [2, 3].

Благодаря достижениям современной медицины в лечении немелкоклеточного рака легких двухлетняя выживаемость у пациентов увеличилась с 34% до 42% [4].

Первично-множественный рак легких (ПМРЛ) впервые был описан H. Beyreuther в 1924 г., и с тех пор в литературе появилось множество сообщений об этой нозологии. Фактическая частота ПМРЛ неизвестна: она варьируется от 0,8% до 14,5% в зависимости от того, была ли она рассчитана на основе данных регистра рака, результатов операций или вскрытий [9]. В 2017 г. их частота составила от 0,8 до 7,6% от всех выявленных случаев рака легкого [4, 5].

К ПМРЛ относят два или более новообразования в одном или обоих легких, выявленных у одного пациента [6].

Современная компьютерная томография высокого разрешения и бронхоскопия, применяемые сегодня в практической медицине, позволили существенно увеличить выявление ПМРЛ у пациентов [5–8].

До сих пор нет однозначного понимания проблемы сроков возникновения синхронного и метахронного рака легких. Одни авторы относят к синхронным опухоли, развившиеся одновременно, а к метахронным – последовательно, через определенный промежуток времени (вплоть до четырех лет). Но в большинстве случаев нет общепризнанных сроков возникновения опухолей, поскольку темпы роста злокачественных новообразований различны и зависят от их локализации, гистологической формы, степени дифференцировки и многих других факторов [6, 7].

В отечественной литературе по времени возникновения различают первично-множественный синхронный рак легкого, когда обе опухоли диагностируются одновременно или с интервалом до трех месяцев, – и первично-множественный метахронный рак легких с интервалом возникновения шесть месяцев. Частота синхронных опухолей колеблется в пределах от 7 до 14%, метахронных – от 1 до 5% среди всех выявленных злокачественных новообразований легких [8].

Большинство авторов в вопросе о сроках возникновения опухолей легких придерживаются рекомендаций Североамериканской ассоциации раковых регистров (NAACCR). Согласно им, синхронными считаются две и более злокачественные опухоли, выявленные одновременно в срок до двух месяцев, метахронными – опухоли, выявленные через промежуток времени, превышающий шестимесячный срок от первично выявленного процесса [9].

Гистологические различия между множественными опухолями являются надежным фактором диагностики ПМРЛ.

Наибольшие сложности в ведении пациентов с ПМРЛ возникают на этапе определения тактики этого ведения: при подтверждении первичной опухоли обычно показано оперативное вмешательство, при выявлении метастаза – лекарственное лечение [10].

В соответствии с 8-м изданием Системы стадирования по TNM, пациентов со второй опухолью в той же доле следует классифицировать как T3 и T4 с локализацией опухоли в другой доле в том же легком. Вторая опухоль в контралатеральном легком расценивается как M1a. Однако это система стадирования может привести к неточной оценке стадии и выполнению операции избыточно расширенного объема или вообще в отказе от операции в пользу химиотерапии или химиолучевого лечения [1, 11]. Исходя из нашего опыта, можно утверждать: каждую опухоль необходимо стадировать отдельно. Мы считаем целесообразным вынести этот вопрос на обсуждение врачебного сообщества для разработки новой классификационной системы. Тем более, что до настоящего времени нет единых рекомендаций по диагностике и лечению ПМРЛ.

В рекомендациях UICC (Международный союз по борьбе с раком), AJCC (Американский объединенный комитет по раку), IASLC (Международная ассоциация по изучению рака легких) до сих пор существуют разногласия из-за индивидуальных различий среди пациентов с ПМРЛ [12].

Опухоли одинаковой гистологической структуры (преимущественно плоскоклеточный рак) выявляются у 60% больных, а у 40% отмечается сочетание различных типов рака легких [13].

Несмотря на все установленные критерии, отличить первичную опухоль при синхронном ПМРЛ от внутрилегочного метастаза по-прежнему сложно.

При «сомнительной» гистологической картине иногда может помочь позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ-КТ) [14, 15].

В последние годы диагностика ПМРЛ значительно улучшилась благодаря развитию новых технологий, особенно при применении секвенирования следующего поколения (Next-generation sequencing – NGS).

В любом случае необходимо проводить развернутое молекулярно-генетическое тестирование, чтобы выявить не только наиболее частые, но и редкие драйверные мутации.

Молекулярные исследования показали, что две опухоли разных гистологических типов, например, плоскоклеточный рак и аденокарцинома, считаются разными первичными опухолями; множественные очаги аденокарциномы in situ (AIS), минимально инвазивной аденокарциномы (MIA) и аденокарциномы со стелющимся типом роста (lepidic) также считаются разными первичными опухолями. Поэтому плоскоклеточная опухоль in situ и аденокарцинома со стелющимся типом роста относятся к различным видам рака легкого [16, 17].

Однако недавние молекулярные исследования показали, что почти все отдельные инвазивные муцинозные аденокарциномы представляют собой ме-

тастазы из одной опухоли, хотя встречаются и редкие исключения из этого правила [18, 19].

В последнее десятилетие во многих исследованиях изучалось использование метода молекулярного анализа для дифференцировки синхронного ПМРЛ и метастазов, включая микросателлитный анализ ДНК, анализ мутаций гена TP53 – (ассоциированный опухолевый синдром, related cancer syndrome) [18, 20]. Среди этих подходов наибольшее внимание исследователей привлекли целевые панели NGS.

Согласно рекомендациям, молекулярному тестированию на мутации EGFR и транслокацию ALK подлежит либо первичная опухоль, либо ее метастазы. NGS же позволяет одновременно исследовать мутации во многих генах, включая онкогенные драйверные мутации.

У пациентов с карциномой легкого, ранее не получавших лечения, драйверные мутации (такие, как EGFR, KRAS, BRAF, ALK и ROS1) обычно возникают в виде стволовых мутаций с небольшой внутриопухолевой гетерогенностью [21].

Другой мутационный профиль в мутациях онкогенного драйвера убедительно указывает на их отдельное клональное происхождение [22].

Таким образом, молекулярно-генетическое исследование с применением геномного секвенирования крупномасштабных панелей NGS, как правило, позволяет отличить первичный рак легкого от метастаза [22, 23].

До настоящего времени не существует однозначных рекомендаций по стадированию ПМРЛ. Нет четкого понимания, на основании каких критериев и по какой классификации стадировать ПМРЛ, а ведь от этого напрямую зависит вид хирургического вмешательства [12].

В International System for Staging of Lung Cancer (Международной системе определения стадии рака легкого), принятой в 1997 г., присвоили дескриптор T4 отдельным опухолевым узлам в одной доле, а дескриптор M1 – опухолевым узлам в другой доле. Следовательно, эти изменения сместили стадию пациентов с ПМРЛ на стадию IIIB или стадию IV [24]. В связи с таким заболеванием пациентам зачастую назначают системную или химиолучевую терапию, а вовсе не хирургическое вмешательство, действительно необходимое им.

В то же время руководство UICC от 2012 г. предполагает, что опухоль в том же органе с различной гистологией должна расцениваться как новая опухоль.

Клинические и морфологические критерии для диагностики ПМРЛ были впервые установлены N. Martini и M.R. Melamed в 1975 г. [25] и затем пересмотрены и модифицированы T. Antakli et al. Согласно всем этим работам, вторая опухоль с гистологическим типом, отличным от первой опухоли, соответствует критериям для диагноза ПМРЛ [26].

Критерии, предложенные N. Martini и M.R. Melamed, до сих пор широко используются для диагностики синхронного и метахронного ПМРЛ.

При этом диагноз в первую очередь основывается на гистологических характеристиках опухолей, таких как морфология, локализация, наличие или отсутствие опухоли in situ, сосудистой инвазии, метастазирования.

Критерии определения второго первичного рака отражены в таблице 1.

Американская коллегия специалистов в области торакальной медицины (ACCP) разработала критерии диагностики с клиническими оценками, включая лимфогенное метастазирование, а также увеличила срок возникновения очагов между метахромными и синхронными ПМРЛ как минимум на 4 года [27–29].

Но если диагностические критерии и сама классификация при метахронном раке были значительно улучшены, то в отношении синхронного ПМРЛ не

Таблица 1.

Критерии определения второго первичного рака по Martini N. и Melamed M. and Antakli T.

Синхронные первично-множественные опухоли легких Опухоли физически различны и расположены на расстоянии друг от друга	
Гистологический тип:	1. Различный. 2. Одинаковый (опухоли расположены в разных сегментах, долях или легких), если: a. происхождение от карциномы in situ в. нет в опухолях общих лимфатических сосудов c. отсутствие внелегочных метастазов на момент постановки диагноза.
Метахронные первично-множественные опухоли легких Появляются в разный временной период	
Гистологический тип:	1. Различный. 2. Одинаковый, если: a. временнóй интервал между возникновением опухолей более 2-х лет б. есть фоновая предопухолевая трансформация в. вторая опухоль возникла в другой доле или другом легком – не связаны общими лимфатическими коллекторами – нет отдаленных внелегочных метастазов

удалось достичь консенсуса между международным раковым союзом (UICC), международной ассоциацией по изучению рака легкого (IASLC) и американским объединенным онкологическим комитетом (AJCC) [30]. В итоге тактика лечения больных с ПМРЛ до настоящего времени находится в стадии разработки. Как правило, показания для того или иного вида лечения устанавливаются индивидуально с учетом множества факторов, учитывающих количество опухолей и их стадию, гистологическое строение, локализацию, общий соматический статус больного и функциональное состояние сердечно-легочной системы [31].

Из-за гетерогенности опухоли и недостаточного понимания клинико-морфологических характеристик ПМРЛ в настоящее время не существует однозначных клинико-диагностических критериев при этом заболевании.

ACCP рекомендует, чтобы диагноз ПМРЛ ставился мультидисциплинарным советом, включающим химиотерапевта, рентгенолога, бронхолога, торакального хирурга, онколога и пульмонолога [28, 32].

Точное определение N-стадии рака легкого является важным аспектом предоперационного обследования пациента и в значительной степени определяет дальнейшую тактику лечения и прогноз заболевания.

Хирургическое лечение остается основным методом лечения ПМРЛ, и его стратегия должна быть тщательно спланирована с учетом особенностей опухоли и статуса пациента [33].

Стадийная классификация ПМРЛ имеет решающее значение для хирургического лечения [34].

Согласно рекомендациям ACCP, пациентам с ПМРЛ (синхронным или метахронным) для достоверного стадирования при обсуждении вопроса о хирургическом лечении рекомендованы медиастиноскопия с биопсией лимфатических узлов средостения, МСКТ грудной клетки и брюшной полости, ПЭТ-КТ всего тела.

Однако стандартная стратегия собственно хирургического лечения ПМРЛ до сих пор не разработана. Именно поэтому лечение ПМРЛ должно основываться на заключении мультидисциплинарной комиссии после тщательного обследования, чтобы исключить N2-3 или M1b [35].

Несмотря на то, что хирургическая резекция выполняется в терапии ПМРЛ чаще всего, дискуссии по некоторым вопросам здесь все еще продолжаются. Объем резекции определяется хирургами, в основном, на основе баланса риска и радикальности операции, однако еще и с учетом биологических особенностей опухоли и общего состояния пациента [36, 37].

Агрессивный хирургический подход может привести к увеличению хирургической летальности у пациентов пожилого и старческого возраста с тяжелой сопутствующей патологией [38]. И оттого основным методом у данной категории больных должна быть хирургическая стратегия, направленная на максимальное сохранение паренхимы легких.

До сих пор при ПМРЛ операцией выбора при первично-множественных опухолях легких является анатомическое удаление второй опухоли с выполнением лоб-билобэктомии или пневмонэктомии [39].

Хорошие результаты хирургического лечения и выживаемости после лобэктомий показаны в ряде работ [35, 40].

В ряде других исследований отмечено, что при наличии опухоли в одном легком анатомическая сегментэктомия может быть адекватным видом лечения наравне с лобэктомией [41, 42].

Показанием к анатомической сегментэктомии при ПМРЛ являются: низкие функциональные показатели или тяжелые сопутствующие заболевания; периферический узел менее 3 см, имеющий вид матового стекла на КТ более чем на 50%; аденокарцинома in situ, минимально инвазивная аденокарцинома и аденокарцинома со стелющимся типом роста [43].

Однако частота местных рецидивов после анатомической сегментэктомии выше, чем после лобэктомий [44].

Пятилетняя выживаемость, согласно литературным данным, была лучше в группе лобэктомий, чем в группе анатомических сегментэктомий (57% и 36% соответственно) [45].

Ряд исследователей проанализировали взаимосвязь между локализацией опухолей, гистологической формой, сосудистой инвазией, регионарным метастазированием в лимфатические узлы и типом оперативного вмешательства.

Анализ показал, что статистически значимым прогностическим фактором при ПМРЛ остается только наличие метастазов в лимфатических узлах. Пятилетняя выживаемость составила 15,5% с метастазами в лимфатических узлах и 52,5% без них, при этом пятилетняя выживаемость при всех синхронных множественных первичных опухолях легких составила 35,5%, а общая хирургическая летальность 1,1%. На этом основании авторы сделали вывод, что агрессивный хирургический подход у пациентов с первично-множественным раком легких оправдан [46, 47].

Современная тенденция в лечении рака легкого состоит в стремлении выполнять органосохраняющие операции, сочетая их с необходимым радикализмом. Бронхопластические операции ставят своей задачей максимально возможное сохранение легочной паренхимы. Был проведен анализ 101 бронхопластической операции при раке легкого, и показана низкая летальность (2%), а также удовлетворительные показатели пяти- и десятилетней выживаемости – 30% и 22% соответственно [48].

Бронхопластические операции в онкологических клиниках сегодня составляют всего 5–8% [49].

В мировой литературе описаны единичные случаи радикального хирургического лечения с бронхопластическим компонентом и сохранением легкого

у больных, которым диагностирован первично-множественный синхронный односторонний рак, – в основном, при низких функциональных показателях. В доступной литературе нет данных о выполнении бронхопластических операций в зависимости от гистологического типа опухоли.

Некоторым пациентам с ПМРЛ хирургическое лечение невозможно из-за слишком низких функциональных показателей со стороны сердечно-легочной системы. В таких случаях возможно применение SBRT (стереотаксическая лучевая терапия) или SABR (стереотаксическая абляционная лучевая терапия).

SBRT или SABR представляют собой новый метод облучения опухоли и могут быть рекомендованы пациентам с нарушениями сердечно-легочной системы или при отказе больного от операции [50].

Местный рецидив и прогрессирование болезни после SBRT на ранней стадии рака составляет от 10% и 30% соответственно [51].

Одним из основных недостатков SBRT является то, что при этом методе лечения невозможна гистологическая верификация медиастинальных лимфатических узлов и вследствие этого происходит некорректное стадирование опухоли.

В таких случаях назначают ПЭТ-КТ, которая имеет значимую специфичность и чувствительность для выявления поражений лимфатических узлов, хотя частота ложноотрицательных результатов при этом методе по-прежнему составляет 13% у пациентов с ПМРЛ при клинической стадии T1-T2N0 [52].

Частота регионарных рецидивов у пациентов с ПМРЛ примерно в два раза выше, чем при одиночном раке легкого, что указывает на риск микрометастазов в регионарных лимфатических узлах каждой опухоли [53].

Это исследование показало, что клиническое применение SBRT при лечении ПМРЛ все еще нуждается в дальнейшем изучении.

Другим потенциальным подходом к лечению пациентов с ПМРЛ в неадьювантном режиме является таргетная терапия – в первую очередь, ингибиторами тирозинкиназы.

Таргетная терапия успешно используется при лечении ПМРЛ при выявлении «драйверных мутаций» [54, 55].

Около таких 45–76% мутаций находят у лиц азиатской расы и некурящих пациентов, что дает возможность использования таргетной терапии при лечении ПМРЛ у этих когорт [56, 57].

В сообщениях о клинических случаях лечения ПМРЛ показано, что при рецидиве заболевания после хирургического вмешательства назначение ингибиторов тирокиназы EGFR (TKI) увеличивает продолжительность жизни данной категории больных [58].

Но в целом эффективность иммунотерапии у пациентов с ПМРЛ после операции остается спорной. Некоторые авторы указывают, что только 8,1% пациентов с положительным PD-1/PD-L1 ответили на лечение [59].

В других исследованиях показана эффективность Атезолизумаба и анти- PD-L1 агента. Более того, было показано, что Атезолизумаб продлевает время безрецидивного периода после хирургического вмешательства и адьювантной химиотерапии у большинства пациентов с экспрессией PD-L1 на ранней стадии ПМРЛ [60–62].

В качестве адьювантной терапии для лечения пациентов с синхронным ПМРЛ также можно применять иммунотерапию.

Заключение

Таким образом, даже несмотря на установленные критерии, дифференциальная диагностика первичной опухоли и внутрилегочного метастаза при синхронном ПМРЛ остается сложной задачей. Нередко гистологические признаки позволяют отличить первичную опухоль от метастаза, но для полной достоверности на современном этапе необходимо выполнять молекулярно-генетическое исследование. Применение секвенирования следующего поколения дает возможность отличить первичную опухоль от метастаза.

Стадирование каждой опухоли по отдельности позволяет расширить показания к анатомическим сегментэктомиям или к бронхопластическим операциям. Имеет смысл вынести вопрос о стадировании опухолей определенного типа на обсуждение научной общественности с целью внесения назревших изменений и дополнений в существующие классификационные системы.

Для лечения ПМРЛ основным видом операции остается лобэктомия. Анатомические сегментэктомии являются разумной альтернативой при некоторых гистологических типах опухоли или при низких функциональных показателях.

Многолетний опыт работы Торакального отделения ГБУЗ «СПбКНпЦСВМП(о) им. Н.П. Напалкова» позволяет установить, что показанием к бронхопластике может являться в первую очередь гистологический тип аденокарциноидных опухолей и их размеры – наряду с функциональным статусом больного. Выполнение бронхопластических операций в зависимости от гистологического типа опухоли может расширить показания к их выполнению.

Стереотаксическая лучевая терапия является стандартом лечения пациентов, которые отказываются от оперативного вмешательства или у пациентов с функциональной неоперабельностью при ПМРЛ на ранней стадии заболевания.

Кроме того, системная терапия, такая как таргетная терапия у пациентов с драйверными мутациями и иммунотерапия показали многообещающие результаты.

Выводы

1. Показанием к анатомической сегментэктомии при ПМРЛ являются: низкие легочные функциональные показатели или тяжелые сопутствующие заболевания, периферический узел менее 3 см и имеющий вид матового стекла на КТ более чем на 50% имеет, аденокарцинома in situ, минимально инвазивная аденокарцинома и аденокарцинома со стелющимся типом роста.

2. Стереотаксическая лучевая терапия представляет собой принципиально новый метод облучения опухоли и может быть рекомендована пациентам с нарушениями сердечно-легочной функции.

3. Таргетная терапия в сочетании с хирургическим вмешательством применима у пациентов с мутацией EGFR, ALK, ROS1 и другими.

4. Иммунотерапия также может быть применима в качестве адьювантной терапии для лечения пациентов с синхронным ПМРЛ.

Список литературы

1. *Rami-Porta R., Bolejack V., Crowley J., et al.* The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer // J Thorac Oncol. – 2015. – Vol. 10. – P. 990–1003.

2. *Asamura H.* Multiple primary cancers or multiple metastases that is the question // Journal of Thoracic Oncology. – 2010. – Vol. 5, № 7. – P. 930–9341.

3. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for cancer in 185 countries /F. Bray et al. // CA: A Cancer Journal for Clinicians. – 2018. – Vol. 68. – P. 394–424.

4. *Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A.* Cancer Statistics, 2021 // CA Cancer J. Clin. – 2021. – Vol. 71. – P. 7–33.

5. *Vazquez M., Carter D., Brambilla E., Gazdar A., Noguchi M., Travis W.D., Huang Y., Zhang L., Yip R., Yankelevitz D.F., Henschke C.I.* Solitary and multiple recected adenocarcinomas after CT screening for lung cancer: histopathologic features and their prognostic implications // Lung Cancer. – 2009. – Vol. 64. – P. 148–154.

6. *Tanvetyanon T.T., Boyle T.A.* Clinical implications of genetic heterogeneity in multifocal pulmonary adenocarcinomas // Journal of Thoracic Disease. – 2016. – Vol. 8, № 1. – P. E 1734–1738.

7. *Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В.* Состояние онкологической помощи населению России в 2017 году. – М. – 2018. – 236 с.

8. *Asamura H.* Multiple primary cancers or multiple metastases, that is the question // J Thorac Oncol. – 2010. – Vol. 5. – P. 930–935.

9. *Chang Y.L., Wu C.T., Lee Y.C.* Surgical treatment of synchronous multiple primary lung cancers: experience of 92 patients // J Thorac Cardiovasc Surg. – 2007 Sep. – Vol. 134, № 3. – P. 630–7. Erratum in: J Thorac Cardiovasc Surg. – 2008 Aug. – Vol. 136, № 2. – P. 542.

10. *Arai J., Tsuchiya T., Oikawa M., et al.* Clinical and molecular analysis of synchronous double lung cancers // Lung Cancer. – 2012. – Vol. 77. – P. 281–287.

11. *Liang Dai, He-Li Yang, Wan-Pu Yan, Zhen Liang, Hong-Chao Xiong, Xiao-Zheng Kang, Yong-Bo Yang, Hao Fu, Meng-Ying Fan, Ke-Neng Chen.* The equivalent efficacy of multiple operations for multiple primary lung cancer and a single operation for single primary lung cancer // Journal of Thoracic Disease. – 2016. – Vol. 8, № 5. – P. 855–861.

12. *Zhang Z., Gao S., Mao Y., et al.* Surgical Outcomes of Synchronous Multiple Primary Non-Small Cell Lung Cancers // Sci. Rep. – 2016. – Vol. 6. – P. 23252.

13. *Ikeda N.* Autofluorescence bronchoscopy // Kyobu Geka. – 2007. – Vol. 60 (8, Suppl.). – P. 707–710.

14. *Sub Y.J., Lee H.J., Sung P., Yoen H., Kim S., Han S., Park S., Hong J.H., Kim H., Lim J., et al.* A Novel Algorithm to Differentiate Between Multiple Primary Lung Cancers and Intrapulmonary Metastasis in Multiple Lung Cancers with Multiple Pulmonary Sites of Involvement // J. Thorac. Oncol. – 2020. – Vol. 15. – P. 203–215.

15. *Liu Y., Tang Y., Xue Z., Jin X., Ma G., Zhao P., Chu X.* SUVmax Ratio on PET/CT May Differentiate Between Lung Metastases and Synchronous Multiple Primary Lung Cancer // Acad. Radiol.- 2020. – Vol. 27. – P. 618–623.

16. *Rami-Porta R., Asamura H., Travis W.D., Rusch V.W.* Lung cancer-major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual // CA Cancer J. Clin. – 2017. – Vol. 67. – P. 138–155.

17. *Nicholson A.G., Torkko K., Viola P., Duhig E., Geisinger K., Borczuk A.C., Hiroshima K., Tsao M.S., Warth A., Lantuejoul S., et al.* Interobserver Variation among Pathologists and Refinement of Criteria in Distinguishing Separate Primary Tumors from Intrapulmonary Metastases in Lung // J. Thorac. Oncol. – 2018. – Vol. 13. – P. 205–217.

18. *Chang J.C., Alex D., Bott M., Tan K.S., Seshan V., Golden A., Sauter J.L., Buonocore D.J., Vanderbilt C.M., Gupta S., et al.* Comprehensive Next-Generation Sequencing Unambiguously Distinguishes Separate Primary Lung Carcinomas From Intrapulmonary Metastases: Comparison with Standard Histopathologic Approach // Clin. Cancer Res. – 2019. – Vol. 25. – P. 7113–7125.

19. *Moore D.A., Sereno M., Das M., Baena Acevedo J.D., Sinnadurai S., Smith C., McSweeney A., Su X., Officer L., Jones C., et al.* In Situ growth in early lung adenocarcinoma may represent precursor growth or invasive clone outgrowth-a clinically relevant distinction // Mod. Pathol. – 2019. – Vol. 32. – P. 1095–1105.

20. *Murphy S.J., Harris F.R., Kosari F., Barreto Siqueira Parrilha Terra S., Nasir A., Johnson S.H., Serla V., Smadbeck J.B., Halling G.C., Karagouga G., et al.* Using Genomics to Differentiate Multiple Primaries From Metastatic Lung Cancer // J. Thorac. Oncol. – 2019. – Vol. 14. – P. 1567–1582.

21. *Yatabe Y., Matsuo K., Mitsudomi T.* Heterogeneous distribution of EGFR mutations is extremely rare in lung adenocarcinoma // J. Clin. Oncol. – 2011. – Vol. 29. – P. 2972–2977.

22. *Mansuet-Lupo A., Barritault M., Alifano M., Janet-Vendroux A., Zarmaev M., Biton J., Velut Y., Le Hay C., Cremer I., Regnard J.F., et al.* Proposal for a Combined Histomolecular Algorithm to Distinguish Multiple Primary Adenocarcinomas from Intrapulmonary Metastasis in Patients with Multiple Lung Tumors // J. Thorac. Oncol. – 2019.

23. *Chi-Lu Chiang, Ping-Chung Tsai, Yi-Chen Yeh* et al. Recent Advances in the Diagnosis and Management of Multiple Primary Lung Cancer // Cancers (Basel). – 2022 Jan 4. – Vol. 14, № 1. – P. 24.

24. *Jiang L., He J., Shi X., Shen J., Liang W., Yang C., He J.* Prognosis of synchronous and metachronous multiple primary lung cancer: systematic review and meta-analysis // Lung Cancer. – 2015. – Vol. 87, № 3. – P. 303–10.

25. *Martini N., Melamed M.R.* Multiple primary lung cancers // J Thorac Cardiovasc Surg. – 1975. – Vol. 70. – P. 606–12.

26. *Antakli T., Schaefer R., Rutherford J., Read R.* Second primary lung cfnctr // Ann. Thorac. Surg. – 1995. – Vol. 59, № 4. – P. 863–868.

27. *Martini N., Melamed M.R.* Multiple primary lung cancer // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 1975. – Vol. 70. – P. 606–612.

28. *Shen K.R., Meyers B.F., Larner J.M., Jones D.R.* Special treatment issues in non-small cell cancer: ACCP evidence-based clinical practive guidelines (2-nd edition) // Chest. – 2007. – Vol. 132 (3 Suppl). – P. 290–305.

29. *Detterbeck F.C., Lewis S.Z., Diekemper R., Addrizzo-Harris D., Alberts W.M.* Executive summary: Diagnosis and management of lung cancer, 3 rd ed: American College of Chest Physicians evidence based clinical practice guidelines // Chest. – 2013. – Vol. 143 (5 Suppl). – P. 7–37.

30. *Fonseca A., Detterberck F.* How many names for a rose: inconsistent classification of multiple foci of lung cancer due to ambiguous rules // Lung Cancer. – 2014. – Vol. 85, № 1. – P. 7–11.

31. *Соколов В.В., Телегина Л.В., Пикин О.В., Волченко Н.Н., Рубцова Р.А.* Современная эндобронхиальная хирургия при первично-множественном раке легкого // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2014. – Т. 6. – С. 46–50.

32. *Alberts W.M.* American College of Chest Physicians. Introduction Diagnosis and management of Lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice gudelines (2-nd edition) // Chest. – 2007. – Vol. 132 (3 Suppl). – P. 20–22.

33. *Chen Chen, Xiaojie Huang, Muyun Peng, Wenliang Liu, Fenglei Yu, Xiang Wang.* Multiple primary lung cancer: a rising challenge // Journal of Thoracic Disease. – 2019. – Vol. 11 (4 Suppl). – P. 523–536.

34. *Lv J., Zhu D., Wang X., Shen Q., Rao Q., Zhou X.* The Value of Prognostic Factors for Survival in Synchronous Multifocal Lung Cancer: A Retrospective Analysis of 164 patients // The Annals of Thoracic Surgery. – 2018. – Vol. 105. – P. 930–936.

35. *Zuin A., Andriolo L., Marulli G., Schiavon M., Nicotra S., Calabrese F., Romanello P., Rea F.* Is Lobectomy really more effective than sublobar resections in the surgical treatment of second primary lung cancer? // European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. – 2013. – Vol. 44, № 2. – P. 120–125.

36. *Yu Y.C., Hsu P.K., Yeh Y.C., et al.* Surgical results of synchronous multiple primary lung cancers: similar to the stage-matched solitary primary lung cancers? // Ann Thorac Surg. – 2013. – Vol. 96. – P. 1966–74.

37. *Li J., Yang X., Xia T., et al.* Stage I synchronous multiple primary non-small cell lung cancer: CT findings and the effect of TNM staging with the 7th and 8th editions on prognosis // J Thorac Dis. – 2017. – Vol. 9. – P. 5335–4.

38. *Jung E.J., Lee J.H., Jeon K., Koh W.J., Suh G.Y., Chung M.P., Kim H., Kwon O.J., Shim Y.M., Um S.W.* Treatment outcomes for patients with synchronous multiple primary non-small cell lung cancer // Lung Cancer. – 2011. – Vol. 73. – P. 237–242.

39. *Heng Zhao, Haitang Yang, Ke Han, Jianlin Xu, Feng Yao, Yang Zhao, Liwen Fan, Haiyong Gu, Zhenya Shen.* Clinical outcomes of patients with metachronous second primary lung adenocarcinomas // Onco Targets and Therapy. – 2017. – Vol. 10. – P. 295–302.

40. *Li J., Yang X., Xia T., Guan Y., Zhong N.* Stage I Synchronous multiple primary non-small cell Lung cancer: CT findings and the effect of TNM stagins with the 7 th and 8 th editions on prognosis // Journal of Thoraric Disease. – 2017. – Vol. 9, № 12. – P. 5335–5344.

41. *Dai L., Yang H.L., Yan W.P., Liang Z., Xiong H.C., Kang X.Z., Yang Y.B., Fu H., Fan M.Y., Chen K.N.* The equivalent efficacy of multiple operations for multiple primary lung cancer and single primary lung cancer // Journal of Thoracic Disease. – 2016. – Vol. 8, № 5. – P. 855–61.

42. *Niu N., Zhou L., Ma X., et al.* Sublobar resection versus lobectomy in treatment of synchronous multiple primary lung cancer // Worid J. Surg, Oncol. – 2023. – Vol. 24; 21, № 1. – P. 135.

43. *Niu N., Zhou L., Ma X., et al.* Sublobar resection versus lobectomy in treatment of synchronous multiple primary lung cancer // Worid J. Surg, Oncol. – 2023. – Vol. 24; 21, № 1. – P. 135.

44. *Shimizu S., Yatabe Y., Koshikawa T., Haruki N., Hatooka S., Shinoda M., Suyama M., Ogawa M., Hamajima N., Ueda R., Takahashi T., Mitsudomi T.* High frequency of clonally related tumors in cases of multiple synchronous lung cancers as revealed by molecular diagnosis // Clinical Cancer Research. – 2000. – Vol. 6, № 10. – P. 3994–9.

45. *Zuin A., Andriolo L.G., Marulli G., Schiavon M., Nicotra S., Calabrese F., Romanello P., Rea F.* Is lobectomy really more effective than sublobar resection in the surgical treatment of second primary lung cancer? // Eur. J. Cardio Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg. – 2013. – Vol. 44. – P. e120–e125.

46. *Chang YL, Wu CT, Lee YC.* Surgical treatment of synchronous multiple primary lung cancer: experience of 92 patients // The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. – 2007. – Vol. 134, № 3. – P. 630–637.

47. *Watanabe T., Tanabashi M., Suzuke E., et al.* Surgical treatment for synchronous multiple primary lung cancer: Is it possible to achieve both curability and preservation of the pulmonary function? // Toracic Cancer. – 2021. – P. 2996–3004.

48. *Faber L., Jensik R., Kittle C.* Results of sleeve lobectomy for bronchogenic carcinoma in 101 patient // Ann Thorac. Surg. – 1984. – Vol. 37, № 4. – P. 279–285.

49. *Рябов А.Б., Трахтенберг А.Х., Пикин О.В. и другие.* Эволюция трахеобронхиальной хирургии // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2017. – Т. 6, № 3. – С. 82–87.

50. *Shinde A., Li R., Kim J., et al.* Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early-stage lung cancer in the elderly // Semin Oncol. – 2018. – Vol. 45. – P. 210–9.

51. *Chi A., Liao Z., Nguyen N.P., et al.* Systemic review of the patterns of failure following stereotactic body radiation therapy in early-stage non-small-cell lung cancer: clinical implications // Radiother Oncol. – 2010. – Vol. 94. – P. 1–11.

52. *Wang J., Welch K., Wang L., et al.* Negative predictive value of positron emission tomography and computed tomography for stage T1-2N0 non-small-cell lung cancer: a meta-analysis // Clin Lung Cancer. – 2012. – Vol. 13. – P. 81–9.

53. *Shintani T., Masago K., Takayama K., et al.* Stereotactic Body Radiotherapy for Synchronous Primary Lung Cancer: Clinical Outcome of 18 Cases // Clin Lung Cancer. – 2015. – Vol. 16. – P. 91–96.

54. *Wang M., Herbst R.S., Boshoff C.* Toward personalized treatment approaches for non-small-cell lung cancer // Nat. Med. – 2021. – Vol. 27. – P. 1345–1356.

55. *Yang C.Y., Yang J.C., Yang P.C.* Precision Management of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer //Ann. Rev. Med. – 2020. – Vol. 71. – P. 117–136.

56. *Liu M., He W.X., Song N., Yang Y., Zhang P., Jiang G.N.* Discrepancy of epidermal growth factor receptor mutation in lung adenocarcinoma presenting as multiple ground-glass opacities // Eur. J. Cardio Thorac. Surg. – 2016. – Vol. 50. – P. 909–913.

57. *Wu C., Zhao C., Yang Y., He Y., Hou L., Li X., Gao G., Shi J., Ren S., Chu H., et al.* High Discrepancy of Driver Mutations in Patients with NSCLC and Synchronous Multiple Lung Ground-Glass Nodules // J. Thorac. Oncol. – 2015. – Vol. 10. – P. 778–783.

58. *Haratake N., Takenoyama M., Edagawa M., Shimamatsu S., Toyozawa R., Nosaki K., Hirai F., Yamaguchi M., Taguchi K., Seto T., et al.* A case of different EGFR mutations in surgically resected synchronous triple lung cancer // J. Thorac. Dis. – 2018. – Vol. 10. – P. E255–E259.

59. *Wu F., Li W., Zhao W., Zhou F., Xie H., Shi J., Yu G., Fan J., Jiang T., Zhou C.* Synchronous ground-glass nodules showed limited response to anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with advanced lung adenocarcinoma // Clin. Transl. Med. – 2020. – Vol. 10. – P. 149.

60. *Wu S., Li D., Chen J., Chen W., Ren F.* Tailing effect of PD-1 antibody results in the eradication of unresectable multiple primary lung cancer presenting as ground-glass opacities: A case report // Ann. Palliat. Med. – 2021. – Vol. 10. – P. 778–784.

61. *Lin X., Qiu G., Li F., Deng H., Qin Y., Xie X., Jiang J., Song Y., Liu M., Zhou C.* Case Report: A Rare Case of Metachronous Multiple Primary Lung Cancers in a Patient With Successful Management by Switching From Anti-PD-1 Therapy to Anti-PD-L1 Therapy // Front. Immunol. – 2021. – Vol. 12. – P. e683202.

62. *Zhang C., Yin K., Liu S.Y., Yan L.X., Su J., Wu Y.L., Zhang X.C., Zhong W.Z., Yang X.N.* Multiomics analysis reveals a distinct response mechanism in multiple primary lung adenocarcinoma after neoadjuvant immunotherapy // J. Immunother. Cancer. – 2021. – P. 9.

References

1. *Rami-Porta R., Bolejack V., Crowley J., et al.* The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revisions of the T Descriptors in the Forthcoming Eighth Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. J Thorac Oncol. 2015; 10: 990-1003.

2. *Asamura H.* Multiple primary cancers or multiple metastases that is the question. Journal of Thoracic Oncology. 2010; 5 (7): 930-9341.

3. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for cancer in 185 countries/F. Bray et al. CA: A Cancer Journal for Clinicians. 2018; 68: 394-424.

4. *Siegel R.L., Miller K.D., Fuchs H.E., Jemal A.* Cancer Statistics, 2021. CA Cancer J. Clin. 2021; 71: 7-33.

5. *Vazquez M., Carter D., Brambilla E., Gazdar A., Noguchi M., Travis W.D., Huang Y., Zhang L., Yip R., Yankelevitz D.F., Henschke C.I.* Solitary and multiple recected adenocarcinomas after CT screening for lung cancer: histopathologic features and their prognostic implications. Lung Cancer. 2009; 64: 148-154.

6. *Tanvetyanon T.T., Boyle T.A.* Clinical implications of genetic heterogeneity in multifocal pulmonary adenocarcinomas. Journal of Thoracic Disease. 2016; 8 (1): E 1734-1738.

7. [*Kaprin A.D., Starinskii V.V., Petrova G.V.* The state of cancer care for the population of Russia in 2017. M. 2018. 236p. (In Russ.)].

8. *Asamura H.* Multiple primary cancers or multiple metastases that is the question. J Thorac Oncol. 2010; 5: 930-935.

9. *Chang Y.L., Wu C.T., Lee Y.C.* Surgical treatment of synchronous multiple primary lung cancers: experience of 92 patients. J Thorac Cardiovasc Surg. 2007 Sep; 134 (3): 630-7. Doi: 10.1016/j.jtcvs.2007.06.001. Erratum in: J Thorac Cardiovasc Surg. 2008 Aug; 136 (2): 542.

10. *Arai J., Tsuchiya T., Oikawa M., et al.* Clinical and molecular analysis of synchronous double lung cancers. Lung Cancer. 2012; 77: 281-287.

11. *Liang Dai, He-Li Yang, Wan-Pu Yan, Zhen Liang, Hong-Chao Xiong, Xiao-Zheng Kang, Yong-Bo Yang, Hao Fu, Meng-Ying Fan, Ke-Neng Chen.* The equivalent efficacy of multiple operations for multiple primary lung cancer and a single operation for single primary lung cancer. Journal of Thoracic Disease. 2016; 8 (5): 855-861.

12. *Zhang Z., GAO S., Mao Y., et al.* Surgical Outcomes of Synchronous Multiple Primary Non-Small Cell Lung Cancers. Sci Rep. 2016; 6: 23252.

13. *Ikeda N.* Autofluorescence bronchoscopy. Kyobu Geka. 2007; 60 (8, Suppl.): 707-710.

14. *Suh Y.J., Lee H.J., Sung P., Yoen H., Kim S., Han S., Park S., Hong J.H., Kim H., Lim J., et al.* A Novel Algorithm to Differentiate Between Multiple Primary Lung Cancers and Intrapulmonary Metastasis in Multiple Lung Cancers with Multiple Pulmonary Sites of Involvement. J. Thorac. Oncol. 2020; 15: 203-215.

15. *Liu Y., Tang Y., Xue Z., Jin X., Ma G., Zhao P., Chu X.* SUVmax Ratio on PET/CT May Differentiate Between Lung Metastases and Synchronous Multiple Primary Lung Cancer. Acad. Radiol. 2020; 27: 618-623.

16. *Rami-Porta R., Asamura H., Travis W.D., Rusch V.W.* Lung cancer-major changes in the American Joint Committee on Cancer eighth edition cancer staging manual. CA Cancer J. Clin. 2017; 67: 138-155.

17. *Nicholson A.G., Torkko K., Viola P., Duhig E., Geisinger K., Borczuk A.C., Hiroshima K., Tsao M.S., Warth A., Lantuejoul S., et al.* Interobserver Variation among Pathologists and Refinement of Criteria in Distinguishing Separate Primary Tumors from Intrapulmonary Metastases in Lung. J. Thorac. Oncol. 2018; 13: 205-217.

18. *Chang J.C., Alex D., Bott M., Tan K.S., Seshan V., Golden A., Sauter J.L., Buonocore D.J., Vanderbilt C.M., Gupta S., et al.* Comprehensive Next-Generation Sequencing Unambiguously Distinguishes Separate Primary Lung Carcinomas From Intrapulmonary Metastases: Comparison with Standard Histopathologic Approach. Clin. Cancer Res. 2019; 25: 7113-7125.

19. *Moore D.A., Sereno M., Das M., Baena Acevedo J.D., Sinnadurai S., Smith C., McSweeney A., Su X., Officer L., Jones C., et al.* In Situ growth in early lung adenocarcinoma may represent precursor growth or invasive clone outgrowth-a clinically relevant distinction. Mod. Pathol. 2019; 32: 1095-1105.

20. *Murphy S.J., Harris F.R., Kosari F., Barreto Siqueira Parrilha Terra S., Nasir A., Johnson S.H., Serla V., Smadbeck J.B., Halling G.C., Karagouga G., et al.* Using Genomics to Differentiate Multiple Primaries From Metastatic Lung Cancer. J. Thorac. Oncol. 2019; 14: 1567-1582.

21. *Yatabe Y., Matsuo K., Mitsudomi T.* Heterogeneous distribution of EGFR mutations is extremely rare in lung adenocarcinoma. J. Clin. Oncol. 2011; 29: 2972-2977.

22. *Mansuet-Lupo A., Barritault M., Alifano M., Janet-Vendroux A., Zarmaev M., Biton J., Velut Y., Le Hay C., Cremer I., Regnard J.F., et al.* Proposal for a Combined Histomolecular Algorithm to Distinguish Multiple Primary Adenocarcinomas from Intrapulmonary Metastasis in Patients with Multiple Lung Tumors. J. Thorac. Oncol. 2019.

23. *Chi-Lu Chiang, Ping-Chung Tsai, Yi-Chen Yeh* et al. Recent Advances in the Diagnosis and Management of Multiple Primary Lung Cancer. Cancers (Basel). 2022 Jan 4; 14 (1): 24.

24. *Jiang L., He J., Shi X., Shen J., Liang W., Yang C., He J.* Prognosis of synchronous and metachronous multiple primary lung cancer: systematic review and meta-analysis. Lung Cancer. 2015; 87(3): 303-10. Doi: 10.1016/j.lungcan.2014.12.013.

25. *Martini N., Melamed M.R.* Multiple primary lung cancers. J Thorac Cardiovasc Surg. 1975; 70: 606-12.

26. *Antakli T., Schaefer R., Rutherford J., Read R.* Second primary lung cfnctr. Ann. Thorac. Surg. 1995; 59(4): 863-868.

27. *Martini N., Melamed M.R.* Multiple primary lung cancer. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 1975; 70: 606-612.

28. *Shen K.R., Meyers B.F., Larner J.M., Jones D.R.* Special treatment issues in non-small cell cancer: ACCP evidence-based clinical practive guidelines (2-nd edition). Chest. 2007; 132 (3 Suppl): 290-305. Doi: 10.1378/chest.07-1382.

29. *Detterbeck F.C., Lewis S.Z., Diekemper R., Addrizzo-Harris D., Alberts W.M.* Executive summary: Diagnosis and management of lung cancer, 3 rd ed: American College of Chest Physicians evidence based clinical practice guidelines. Chest 2013; 143 (5 Suppl): 7-37.

30. *Fonseca A., Detterberck F.* How many names for a rose: inconsistent classification of multiple foci of lung cancer due to ambiguous rules. Lung Cancer. 2014; 85 (1): 7-11.

31. [*Sokolov V.V., Telegina L.V., Pikin O.V., Volchenko N.N., Rubtsova N.A.* Current endobronchial surgery in multiple primary lung cancer. Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gerzena (P.A. Herzen Journal of Oncology). 2014; 3(6): 46-50. (In Russ.)]. Doi: 10.17116/oncolog2014646–50.

32. *Alberts W.M.* American College of Chest Physicians. Introduction Diagnosis and management of Lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice gudelines (2-nd edition). Chest. 2007; 132(3 Suppl): 20-22.

33. *Chen Chen, Xiaojie Huang, Muyun Peng, Wenliang Liu, Fenglei Yu, Xiang Wang.* Multiple primary lung cancer: a rising challenge. Journal of Thoracic Disease. 2019; 11 (4 Suppl): 523-536.

34. *Lv J., Zhu D., Wang X., Shen Q., Rao Q., Zhou X.* The Value of Prognostic Factors for Survival in Synchronous Multifocal Lung Cancer: A Retrospective Analysis of 164 patients. The Annals of Thoracic Surgery. 2018; 105: 930-936.

35. *Zuin A., Andriolo L., Marulli G., Schiavon M., Nicotra S., Calabrese F., Romanello P., Rea F.* Is Lobectomy really

more effective than sublobar resections in the surgical treatment of second primary lung cancer? European Journal of Cardio-Thoracic Surgery. 2013; 44(2): 120-125.

36. *Yu Y.C., Hsu P.K., Yeh Y.C, et al.* Surgical results of synchronous multiple primary lung cancers: similar to the stage-matched solitary primary lung cancers? Ann Thorac Surg. 2013; 96: 1966-74.

37. *Li J., Yang X., Xia T., et al.* Stage I synchronous multiple primary non-small cell lung cancer: CT findings and the effect of TNM staging with the 7th and 8th editions on prognosis. J Thorac Dis 2017; 9: 5335-4.

38. *Jung E.J., Lee J.H., Jeon K., Koh W.J., Suh G.Y., Chung M.P., Kim H., Kwon O.J., Shim Y.M., Um S.W.* Treatment outcomes for patients with synchronous multiple primary non-small cell lung cancer. Lung Cancer. 2011; 73: 237-242.

39. *Heng Zhao, Haitang Yang, Ke Han, Jianlin Xu, Feng Yao, Yang Zhao, Liwen Fan, Haiyong Gu, Zhenya Shen*. Clinical outcomes of patients with metachronous second primary lung adenocarcinomas. Onco Targets and Therapy. 2017; 10: 295-302.

40. *Li J., Yang X., Xia T., Guan Y., Zhong N.* Stage I Synchronous multiple primary non-small cell Lung cancer: CT findings and the effect of TNM stagins with the 7 th and 8 th editions on prognosis. Journal of Thoraric Disease. 2017; 9(12): 5335-5344.

41. *Dai L., Yang H.L., Yan W.P., Liang Z., Xiong H.C., Kang X.Z., Yang Y.B., Fu H., Fan M.Y., Chen K.N.* The equivalent efficacy of multiple operations for multiple primary lung cancer and single primary lung cancer. Journal of Thoracic Disease. 2016; 8(5): 855-61.

42. *Niu N., Zhou L., Ma X., et al.* Sublobar resection versus lobectomy in treatment of synchronous multiple primary lung cancer. Worid J. Surg, Oncol. 2023. 24; 21(1): 135.

43. *Niu N., Zhou L., Ma X., et al.* Sublobar resection versus lobectomy in treatment of synchronous multiple primary lung cancer. Worid J. Surg, Oncol. 2023. 24; 21(1): 135.

44. *Shimizu S., Yatabe Y., Koshikawa T., Haruki N., Hatooka S., Shinoda M., Suyama M., Ogawa M., Hamajima N., Ueda R., Takahashi T., Mitsudomi T.* High frequency of clonally related tumors in cases of multiple synchronous lung cancers as revealed by molecular diagnosis. Clinical Cancer Research. 2000; 6(10): 3994-9.

45. *Zuin A., Andriolo L.G., Marulli G., Schiavon M., Nicotra S., Calabrese F., Romanello P., Rea F.* Is lobectomy really more effective than sublobar resection in the surgical treatment of second primary lung cancer? Eur. J. Cardio Thorac. Surg. Off. J. Eur. Assoc. Cardio-Thorac. Surg. 2013; 44: e120-e125.

46. *Chang Y.L., Wu C.T., Lee Y.C.* Surgical treatment of synchronous multiple primary lung cancer: experience of 92 patients. The Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery. 2007; 134(3): 630-637.

47. *Watanabe T., Tanahashi M., Suzuke E., et al.* Surgical treatment for synchronous multiple primary lung cancer: Is it possible to achieve both curability and preservation of the pulmonary function? Toracic Cancer. 2021: 2996-3004.

48. *Faber L., Jensik R., Kittle C.* Results of sleeve lobectomy for bronchogenic carcinoma in 101 patient. Ann Thorac. Surg. 1984; 37(4): 279-285.

49. [*Ryabov A.B., Trakhtenberg A.Kh., Pikin O.V., et al.* Evolution of tracheobronchial surgery Onkologiya. Zhurnal imeni P.A. Gerzena (P.A. Herzen Journal of Oncology). 2017; 6(3): 82-87 (In Russ.)]. Doi: 10.17116/oncolog2014646–50.

50. *Shinde A., Li R., Kim J., et al.* Stereotactic body radiation therapy (SBRT) for early-stage lung cancer in the elderly. Semin Oncol. 2018; 45: 210-9.

51. *Chi A., Liao Z., Nguyen N.P., et al.* Systemic review of the patterns of failure following stereotactic body radiation therapy in early-stage non-small-cell lung cancer: clinical implications. Radiother Oncol. 2010; 94: 1-11.

52. *Wang J., Welch K., Wang L., et al.* Negative predictive value of positron emission tomography and computed tomography for stage T1-2N0 non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. Clin Lung Cancer. 2012; 13: 81-9.

53. *Shintani T., Masago K., Takayama K., et al.* Stereotactic Body Radiotherapy for Synchronous Primary Lung Cancer: Clinical Outcome of 18 Cases. Clin Lung Cancer. 2015; 16: 91-96.

54. *Wang M., Herbst R.S., Boshoff C.* Toward personalized treatment approaches for non-small-cell lung cancer. Nat. Med. 2021; 27:1345-1356.

55. *Yang C.Y., Yang J.C., Yang P.C.* Precision Management of Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. Ann. Rev. Med. 2020; 71: 117-136.

56. *Liu M., He W.X., Song N., Yang Y., Zhang P., Jiang G.N.* Discrepancy of epidermal growth factor receptor mutation in lung adenocarcinoma presenting as multiple ground-glass opacities. Eur. J. Cardio Thorac. Surg. 2016; 50: 909-913.

57. *Wu C., Zhao C., Yang Y., He Y., Hou L., Li X., Gao G., Shi J., Ren S., Chu H., et al.* High Discrepancy of Driver Mutations in Patients with NSCLC and Synchronous Multiple Lung Ground-Glass Nodules. J. Thorac. Oncol. 2015; 10: 778-783.

58. *Haratake N., Takenoyama M., Edagawa M., Shimamatsu S., Toyozawa R., Nosaki K., Hirai F., Yamaguchi M., Taguchi K., Seto T., et al.* A case of different EGFR mutations in surgically resected synchronous triple lung cancer. J. Thorac. Dis. 2018; 10: E255-E259.

59. *Wu F., Li W., Zhao W., Zhou F., Xie H., Shi J., Yu G., Fan J., Jiang T., Zhou C.* Synchronous ground-glass nodules showed limited response to anti-PD-1/PD-L1 therapy in patients with advanced lung adenocarcinoma. Clin. Transl. Med. 2020; 10: 149.

60. *Wu S., Li D., Chen J., Chen W., Ren F.* Tailing effect of PD-1 antibody results in the eradication of unresectable multiple primary lung cancer presenting as ground-glass opacities: A case report. Ann. Palliat. Med. 2021; 10: 778-784.

61. *Lin X., Qiu G., Li F., Deng H., Qin Y., Xie X., Jiang J., Song Y., Liu M., Zhou C.* Case Report: A Rare Case of Metachronous Multiple Primary Lung Cancers in a Patient With Successful Management by Switching From Anti-PD-1 Therapy to Anti-PD-L1 Therapy. Front. Immunol. 2021; 12: e683202.

62. *Zhang C., Yin K., Liu S.Y., Yan L.X., Su J., Wu Y.L., Zhang X.C., Zhong W.Z., Yang X.N.* Multiomics analysis reveals a distinct response mechanism in multiple primary lung adenocarcinoma after neoadjuvant immunotherapy. J. Immunother. Cancer. 2021: 9.