

САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ ГОСУДАРСТВЕННЫЙ УНИВЕРСИТЕТ

На правах рукописи

ПЕТРОВ АНДРЕЙ СЕРГЕЕВИЧ

**СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА  
РАЗЛИЧНЫХ МЕТОДОВ ОЦЕНКИ ЛИМФОГЕННОГО  
МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО  
РАКА ЛЕГКОГО И ИХ РОЛЬ В ОПТИМИЗАЦИИ  
ТАКТИКИ ЛЕЧЕНИЯ**

14.01.17 – хирургия, 14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени кандидата  
медицинских наук

Санкт-Петербург

2011 г.

Работа выполнена на кафедре госпитальной хирургии Медицинского факультета Федерального государственного образовательного учреждения высшего профессионального образования «Санкт-Петербургский государственный университет» Правительства РФ.

**Научные руководители:**

доктор медицинских наук, профессор  
**Яблонский Петр Казимирович**  
доктор медицинских наук  
**Орлова Рашида Вахидовна**

**Официальные оппоненты:**

доктор медицинских наук  
**Левченко Евгений Владимирович**  
Заведующий отделением торакальной хирургии НИИ  
Онкологии им.Н.Н.Петрова г. Санкт-Петербург

доктор медицинских наук, профессор  
**Мотус Игорь Яковлевич**  
Заведующий лабораторией консервативных и хирургических  
технологий и лечения туберкулеза ФГУ «УНИИФ», г. Екатеринбург

Ведущая организация: ГОУ ВПО «Санкт-Петербургская государственная медицинская академия им. И.И. Мечникова» Федерального агентства по здравоохранению и социальному развитию.

Защита диссертации состоится « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2011 г. в \_\_\_\_ часов на заседании совета Д 212.232.60 по защите докторских и кандидатских диссертаций при Санкт-Петербургском государственном университете по адресу: 199106, г. Санкт-Петербург, В.О., 21 линия, д. 8а, актовъй зал.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке им. М. Горького Санкт-Петербургского государственного университета (199034, Санкт-Петербург, Университетская набережная, д. 7/9).

Автореферат разослан « \_\_\_\_ » \_\_\_\_\_ 2011 г.

Учёный секретарь диссертационного совета  
кандидат медицинских наук, доцент

А. Н. Напалков

### **Актуальность проблемы**

Рак легкого остается одним из наиболее распространенных злокачественных новообразований в нашей стране и во всем мире (Давыдов М.И. и соавт., 2009). Ранняя диагностика заболевания и своевременное радикальное хирургическое вмешательство являются основными предикторами 5-летней выживаемости подобных больных (Стилиди И.С., Тер-Ованесов М.Д., 2000; Барчук А.С., 2003; Naruke T. et al., 2001; Rusch V. et al., 2007). В то же время, корректное определение стадии немелкоклеточного рака легкого (НМРЛ), несмотря на внедрение современных методов лучевой диагностики и метаболической визуализации, остается трудной задачей. Наиболее принципиальным вопросом для определения целесообразности радикального хирургического лечения является оценка метастазирования в регионарные лимфатические узлы (ЛУ) (Лактионов К.К., Давыдов М.И. и соавт., 2006; Тюляндин С.А., Полоцкий Б.Е., 2006; Ferguson M.K., 2003; Robinson L.A. et al., 2007; Steger V. et al., 2009).

До недавнего времени основным неинвазивным методом N-стадирования НМРЛ являлась компьютерная томография (КТ) (Орлов С.В., 2000; Reed C.E., Silvestri G.A., 2000). Однако многочисленные исследования и данные метаанализа показали, что ее чувствительность составляет лишь 51%, а специфичность – 85% (Silvestri G.A. et al., 2007). Именно поэтому на рубеже XX и XXI веков в литературе вновь стал активно обсуждаться вопрос о показаниях к выполнению медиастиноскопии, которая обладает наивысшими показателями информативности в оценке N стадии НМРЛ (Порханов В.А., Поляков И.С., 2003; Левченко Е.В., 2006; Kirschner P.A., 1996; Gdeedo A. et al., 1997; Choi Y. et al., 2003; Kramer H., Groen H., 2003). При этом некоторые авторы предлагали выполнять медиастиноскопию только пациентам с увеличенными по КТ лимфоузлами (Margaritoto S. et al., 2000). Другие исследователи настаивали на ее выполнении у всех потенциально операбельных пациентов с НМРЛ (Hammound Z. et al., 1999; Tahara R. et al., 2000; Daniels J. et al., 2001; Detterbeck F. et al., 2003) или предлагали более сложные алгоритмы определения показаний к медиастиноскопии (Kimura H. et al., 2003; Toker A. et al., 2003).

Внедрение позитронной эмиссионной томографии (ПЭТ), а затем и ПЭТ/КТ (Гоцадзе И.Д., 2007; Hoekstra C. et al., 2003; Vansteenkiste J.F., 2003; Halter G. et al., 2004; Kelly R.F. et al., 2004; Cerfolio R. et al., 2005; Perigaud C. et al., 2009) позволило существенно повысить точность неинвазивной оценки лимфатических узлов средостения у больных раком легкого и вновь оспорить необходимость медиастиноскопии (Kernstine K.H. et al., 2002; Graeter T.P. et al., 2003; Ghosh S. et al., 2006; Schimmer C. et al., 2006; Lee B. et al., 2008; Toba H. et al., 2010; Shrager J., 2010). Вместе с тем, влияние инвазивного стадирования на

отдаленные результаты лечения больных НМРЛ исследовано в единичных работах (Kimura H. et al., 2007; Nakajima T. et al., 2007).

В отечественной литературе публикации, посвященные медиастиноскопии в предоперационном стадировании НМРЛ, встречаются сравнительно редко и датируются в основном 1970-1980 гг. (Жоров И.С., Лукомский Г.И., 1967; Мотус И.Я., 1980; Лукомский Г.И. и соавт., 1987). В настоящее время медиастиноскопия рутинно применяется в единичных российских центрах и клиниках (Мотус И.Я. и соавт., 2007), а работы, сравнивающие диагностическую ценность медиастиноскопии, КТ и ПЭТ, а также исследования, посвященные анализу осложнений после медиастиноскопии и доступности различных групп лимфатических узлов средостения для биопсии, в российской литературе нам не встретились.

### **Цель исследования**

Разработка рационального алгоритма оценки лимфогенного метастазирования у больных с немелкоклеточным раком легкого для улучшения результатов их хирургического лечения.

### **Задачи исследования**

1. Изучить особенности лимфогенного метастазирования немелкоклеточного рака легкого на основании гистологического исследования лимфатических узлов средостения, полученных при видеомедиастиноскопии и систематической лимфодиссекции.
2. Оценить информативность компьютерной томографии, позитронной эмиссионной томографии и видеомедиастиноскопии в определении N стадии немелкоклеточного рака легкого при различной локализации, клинико-анатомической форме и гистологической структуре опухоли.
3. Изучить особенности выполнения видеомедиастиноскопии, частоту и характер осложнений, доступность различных групп лимфатических узлов средостения для биопсии.
4. Определить возможности ряда лучевых и лабораторных методов предоперационной оценки N стадии (КТ, ПЭТ, концентрация CYFRA 21-1) с целью дифференцированного подхода к выполнению видеомедиастиноскопии.
5. Разработать алгоритм предоперационного определения N стадии НМРЛ с учетом отдаленных результатов хирургического лечения больных.

### **Научная новизна**

Впервые в клинической практике выполнено проспективное сравнительное исследование диагностической ценности компьютерной томографии, позитронной эмиссионной томографии и видеомедиастиноскопии в оценке лимфогенного метастазирования НМРЛ, а также проанализированы

отдаленные результаты хирургического лечения больных в зависимости от корректности предоперационного стадирования.

Продемонстрировано, что у больных с периферическим НМРЛ без КТ- и ПЭТ-признаков лимфогенных метастазов, а также у пациентов с периферическим плоскоклеточным раком, неувеличенными по КТ лимфоузлами и нормальным уровнем серологического онкомаркера CYFRA 21-1 неинвазивные методы исследования позволяют надежно исключить наличие метастазов в лимфоузлах средостения.

Впервые на основании данных КТ, ПЭТ, концентрации CYFRA 21-1, клиничко-анатомической формы и гистологической структуры опухоли, анализа отдаленных результатов хирургического лечения предложен оригинальный алгоритм для определения показаний к видеомедиастиноскопии у больных НМРЛ.

### **Практическая значимость**

Показано, что максимальная диагностическая ценность видеомедиастиноскопии достигается путем биопсии 4-5 групп лимфоузлов средостения.

Установлено, что для всех потенциально операбельных пациентов с НМРЛ с увеличенными по КТ лимфоузлами средостения, а также для всех больных с центральными опухолями выполнение видеомедиастиноскопии является обязательным.

Выделена группа больных с периферическим НМРЛ и неувеличенными по КТ лимфоузлами, без накопления РФП в проекции средостения при ПЭТ, а также с плоскоклеточным вариантом опухоли и нормальным уровнем CYFRA 21-1, которым можно не выполнять видеомедиастиноскопию.

Соблюдение алгоритма предоперационного определения степени лимфогенного распространения НМРЛ позволяет уменьшить число пропущенных лимфогенных метастазов, что в свою очередь приводит к улучшению отдаленных результатов хирургического лечения.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. При НМРЛ метастатическое поражение медиастинальных лимфоузлов часто носит множественный характер, а локализация лимфогенных метастазов не всегда соответствует расположению первичной опухоли в легком.
2. Диагностическая ценность КТ в оценке N стадии НМРЛ недостаточна; для повышения информативности неинвазивного стадирования целесообразно выполнение ПЭТ и определение уровня онкомаркера CYFRA 21-1.
3. Наиболее информативным методом предоперационной оценки степени лимфогенного распространения НМРЛ является видеомедиастиноскопия,

максимальные значения диагностической ценности которой достигаются при биопсии 4-5 групп медиастинальных лимфоузлов.

4. Видеомедиастиноскопия показана всем потенциально операбельным больным НМРЛ за исключением пациентов с периферическими опухолями и неувеличенными по данным КТ лимфоузлами средостения, у которых отсутствуют признаки поражения средостенных лимфоузлов при ПЭТ или с плоскоклеточным вариантом рака и нормальной концентрацией CYFRA 21-1.
5. Рациональное использование современных методов N-стадирования позволяет правильно выбрать пациентов для оперативного вмешательства, что позитивно влияет на отдаленные результаты хирургического лечения больных НМРЛ.

#### **Апробация результатов исследования**

Основные положения диссертации доложены на XVIII конгрессе по болезням органов дыхания (Екатеринбург, 2008); на VI научно-практической конференции Северо-Западного федерального округа «Современные возможности терапии рака легкого» (Санкт-Петербург, 2008); на Всероссийской научно-практической конференции «Диагностика и лечение опухолей грудной полости» (Санкт-Петербург, 2008); на I международном конгрессе «Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии» (Санкт-Петербург, 2009); на Всеукраинской научно-практической конференции с международным участием «Современные проблемы торакальной хирургии» (Кировоград, Украина, 2010); на XV, XVI, XVII, XIX международных конгрессах Европейского Респираторного Общества (Копенгаген, Дания, 2005; Мюнхен, Германия, 2006; Стокгольм, Швеция, 2007; Вена, Австрия, 2009).

Положения диссертационного исследования были представлены на конкурсе молодых ученых Санкт-Петербургского Государственного Университета в 2005 году (первое место среди естественно-научных работ).

#### **Реализация результатов исследования**

Результаты исследования внедрены в практику диагностической и лечебной работы Центра интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии «ГУЗ ГМПБ №2» г. Санкт-Петербурга, в лечебно-диагностический процесс хирургического торакального отделения клиники госпитальной хирургии №1 СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова, в работу службы торакальной хирургии клинической больницы №122 им. Л.Г. Соколова ФМБА, а также широко используются в материалах лекций и практических занятий в курсе торакальной хирургии на кафедре госпитальной хирургии медицинского факультета Санкт-Петербургского государственного университета.

### Структура диссертации

Диссертация состоит из введения, обзора литературы, 5 глав, включающих 10 разделов, заключения, выводов, практических рекомендаций и библиографического указателя. Работа изложена на 133 страницах текста, иллюстрирована 31 таблицей, 30 рисунками. Список литературы включает 178 источников, из которых 28 работ отечественных авторов и 150 - зарубежных.

### Материал и методы исследования

В сплошное проспективное исследование были включены материалы обследования, лечения и динамического наблюдения 365 потенциально операбельных пациентов с немелкоклеточным раком легкого, проходивших обследование и лечение в «ГУЗ ГМПБ №2» с 2003 по 2009 гг. Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 1.

**Таблица 1**

**Характеристика больных по полу и возрасту**

Возраст Пол	31-40 лет	41-50 лет	51-60 лет	61-70 лет	> 70 лет	<b>Всего</b>
Мужчины	4	25	100	123	49	<b>301</b>
Женщины	1	8	21	22	12	<b>64</b>
<b>Всего</b>	<b>5</b>	<b>33</b>	<b>121</b>	<b>145</b>	<b>61</b>	<b>365</b>

Как видно из таблицы, среди включенных в исследование больных НМРЛ преобладали мужчины в возрасте от 50 до 70 лет.

Центральный и периферический рак диагностирован у 52% и 48% пациентов соответственно. НМРЛ правого и левого легкого встречался с одинаковой частотой, преобладали опухоли верхних долей (рак верхней доли слева – 31%, верхней доли справа – 24%). У 70% больных диагностирован плоскоклеточный рак.

Большую часть исследуемой группы составили пациенты с I-II стадией НМРЛ, больные с IV стадией не были включены в исследование (таблица 2).

**Таблица 2**

**Распределение больных по стадии заболевания в соответствии с классификацией TNM**

Стадия TNM	Число больных	%
<b>IA</b>	40	<b>11%</b>
<b>IB</b>	121	<b>33%</b>
<b>IIA</b>	7	<b>2%</b>
<b>IIB</b>	58	<b>16%</b>
<b>IIIA</b>	84	<b>23%</b>
<b>IIIB</b>	55	<b>15%</b>
<b>Всего</b>	<b>365</b>	<b>100%</b>

Протокол предоперационного обследования всех пациентов включал общеклиническое обследование, функциональные исследования (ЭКГ, бодиплетизмография, 6-минутный тест, ЭХО-кардиография), рентгенологическое обследование, фибробронхоскопию, ультразвуковое исследование брюшной полости (при необходимости - КТ брюшной полости).

При оценке компьютерных томограмм грудной клетки, выполненных всем пациентам, в качестве критерия метастатического поражения средостенных лимфоузлов использовался их размер более 1 см (Reed С.Е., 2000). У 63 пациентов неинвазивное стадирование было дополнено ПЭТ, при которой признаком метастатического поражения ЛУ являлось повышенное накопление в них радиофармакологического препарата (РФП) по сравнению с фоном. При определении концентрации серологического онкомаркера CYFRA 21-1, произведенного у 84 больных, пороговым считалось значение  $> 3,3$  нг/мл.

Для оценки результатов хирургического лечения в зависимости от набора методов определения N стадии опухоли, больные были разделены на две группы (рис. 1). В группе №1 (n=190) в дополнение к лучевым методам (КТ, ПЭТ) всем пациентам выполнялась видеомедиастиноскопия. В группе №2 (n=175) для оценки N стадии использовались только неинвазивные методы. Сравнимые группы оказались однородны по полу, возрасту, локализации первичной опухоли и клинической стадии заболевания.



Рис. 1. Распределение больных по группам



В случае обнаружения при видеомедиастиноскопии N2-N3, больным назначалась химиолучевая терапия (n=41), 5 пациентам с N2 проведена неоадьювантная химиотерапия (неоХТ). Пациенты, у которых при видеомедиастиноскопии не было выявлено признаков поражения медиастинальных лимфоузлов, и все больные из группы №2 были оперированы, виды хирургических вмешательств представлены в таблице 3.

Таблица 3

<b>Виды хирургических вмешательств у обследованных больных</b>	
<b>Операция</b>	<b>% больных</b>
<b>Пневмонэктомия</b>	<b>27%</b>
<i>Стандартная пневмонэктомия</i>	<i>22%</i>
<i>Комбинированная пневмонэктомия</i>	<i>5%</i>
<b>Билобэктомия</b>	<b>10%</b>
<b>Лобэктомия</b>	<b>59%</b>
<i>Стандартная лобэктомия</i>	<i>48%</i>
<i>Бронхо/ангио-пластическая лобэктомия</i>	<i>8%</i>
<i>Комбинированная лобэктомия</i>	<i>3%</i>
<b>Эксплоративная торакотомия</b>	<b>4%</b>

Помимо анатомической резекции легкого, в объем операции входила систематическая лимфодиссекция, на основании гистологического исследования которой определялась окончательная N стадия.

Статистическая обработка материала выполнялась с использованием программного пакета R (версия 2.4.0) - среды для статистических вычислений - R: A Language and Environment for Statistical Computing (<http://www.r-project.org>); а также с помощью пакета анализа Microsoft Excel 2007. Для сравнения количественных переменных, соответствующих нормальному распределению, использовался t-тест для независимых выборок (критерий Стьюдента). Значимость различия выборочных долей оценивалась с помощью  $\chi^2$ -критерия, критерия  $\chi^2$ . Достоверными считались различия с уровнем значимости ( $p$ ) < 0,05. Для корреляционного анализа рассчитывался коэффициент ранговой корреляции Спирмана (Гланц С., 1999; Зайцев В.М., Лифляндский В.Г., 2000).

Отдаленные результаты хирургического лечения, проанализированные у 262 из 298 (88%) выписанных больных, оценивались на основании данных городского ракового регистра, а также по результатам контрольных осмотров выживших пациентов. Построение кривых выживаемости выполнялось методом Каплана-Мейера, для сравнения кривых выживаемости использовался логарифмический ранговый критерий (Lee E., Wang J., 2003).

### **Результаты исследования**

При гистологическом исследовании операционного и биопсийного материала у 108 из 365 больных (30%) были выявлены метастазы в лимфоузлах средостения (табл. 4). Следует подчеркнуть, что у 40 из 83 больных с N2 констатировано множественное поражение ипсилатеральных лимфоузлов.

Таблица 4

#### **Варианты лимфогенного распространения НМРЛ**

<b>N стадия</b>	<b>Пациенты</b>	<b>%</b>
<b>N0</b>	<b>193</b>	<b>53%</b>
<b>N1</b>	<b>64</b>	<b>17%</b>
<b>N2</b>	<b>83</b>	<b>23%</b>
<b>N3</b>	<b>25</b>	<b>7%</b>
<b>Всего</b>	<b>365</b>	<b>100%</b>

При верхнедолевой локализации рака метастазы в параэзофагеальных лимфоузлах и лимфоузлах нижней легочной связки практически не встречались, чаще других поражались ипсилатеральные трахеобронхиальные и паратрахеальные лимфоузлы. При опухолях нижних долей в первую очередь поражались лимфоузлы 7,8,9 групп, однако достаточно часто метастазы обнаруживались и в лимфоузлах верхнего средостения, в том числе с противоположной стороны, что, безусловно, необходимо учитывать при выборе методов оценки лимфогенного распространения опухоли.

Для сравнения информативности различных методов N-стадирования были рассчитаны параметры специфичности, чувствительности, точности, предположительной ценности положительного ответа (ПЦПО) и предположительной ценности отрицательного ответа (ПЦОО). Информативность КТ представлена в таблице 5.

Таблица 5

#### **Информативность КТ в оценке N стадии НМРЛ**

<b>Параметры</b>	<b>Общее</b>	<b>Центральный рак</b>	<b>Периферический рак</b>	<b>p</b>
Специфичность	<b>66%</b>	<b>62%</b>	<b>69%</b>	p>0,05
Чувствительность	<b>57%</b>	<b>59%</b>	<b>54%</b>	p>0,05
Точность	<b>63%</b>	<b>61%</b>	<b>65%</b>	p>0,05
ПЦПО	<b>43%</b>	<b>45%</b>	<b>40%</b>	p>0,05
ПЦОО	<b>78%</b>	<b>74%</b>	<b>80%</b>	p>0,05

Из таблицы видно, что КТ характеризовалась низкими значениями всех параметров диагностической ценности метода, однако отмечалась тенденция к

более высоким значениям предположительной ценности отрицательного ответа при периферическом раке.

Для ПЭТ были получены достаточно высокие параметры точности и предположительной ценности отрицательного ответа, причем эти показатели оказались достоверно выше у больных с периферическим раком (табл. 6).

Таблица 6

### Информативность ПЭТ в оценке N стадии НМРЛ

Параметры	Общее	Центральный рак	Периферический рак	p
Специфичность	89%	88%	89%	p>0,05
Чувствительность	62%	33%	83%	p<0,05
Точность	83%	70%	87%	p<0,05
ПЦПО	62%	50%	60%	p>0,05
ПЦОО	89%	75%	95%	p<0,05

Рассматривая возможности видеомедиастиноскопии в определении N стадии НМРЛ, следует прежде всего отметить, что данный метод является инвазивным, однако в нашем исследовании летальных исходов или серьезных осложнений зарегистрировано не было; у 9 пациентов (5%) в послеоперационном периоде отмечалось изменение тембра голоса в связи с нарушением подвижности левой голосовой складки.

Параметры диагностической ценности видеомедиастиноскопии при различной локализации, клинико-анатомической форме первичной опухоли представлены в таблице 7.

Таблица 7

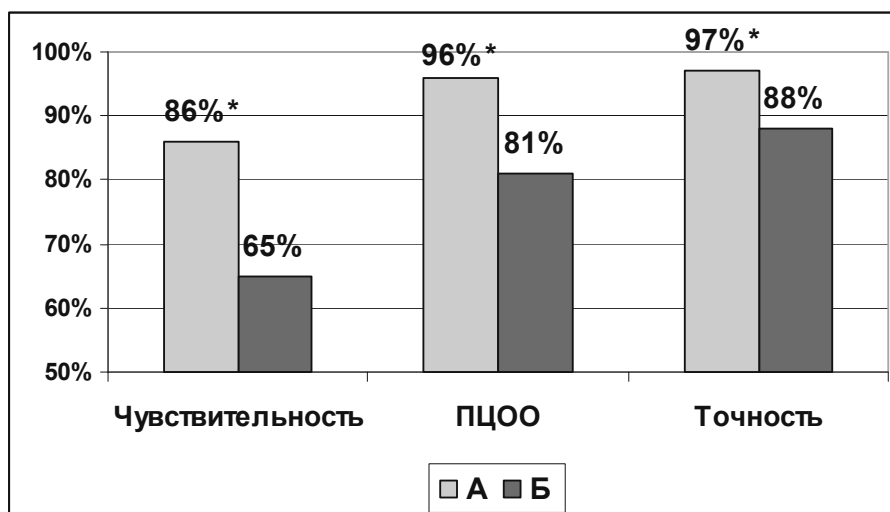
### Информативность видеомедиастиноскопии в определении N стадии НМРЛ

Параметры	Общее	Правое легкое	Левое легкое	p	Центральный рак	Периферический рак	p
Специфичность	100%	100%	100%	p>0,05	100%	100%	p>0,05
Чувствительность	76%	81%	72%	p>0,05	74%	78%	p>0,05
Точность	92%	93%	92%	p>0,05	91%	94%	p>0,05
ПЦПО	100%	100%	100%	p>0,05	100%	100%	p>0,05
ПЦОО	90%	90%	89%	p>0,05	88%	92%	p>0,05

Как видно из таблицы, специфичность и предположительная ценность положительного ответа видеомедиастиноскопии составили 100%, так как в ходе процедуры выполнялась биопсия соответствующих лимфоузлов, а значит, все положительные ответы исследования являлись истинно-положительными.

Остальные параметры диагностической ценности данного метода также оказались достаточно высокими и не зависели от локализации, клинико-анатомической формы и гистологического строения первичной опухоли.

Вместе с тем, выявлена четкая зависимость информативности медиастиноскопии от числа групп лимфоузлов средостения, полученных для гистологического исследования. Наиболее высокие параметры диагностической ценности достигались при биопсии всех 5 групп, доступных для медиастиноскопической биопсии или всех групп, кроме 2L (рис. 2).



**Рис. 2.** Информативность видеомедиастиноскопии при биопсии 4-5 групп лимфоузлов (А) и при биопсии меньшего числа групп медиастинальных лимфоузлов (Б);

\* -  $p < 0,05$  при сравнении А с Б

При сравнительном анализе различных методов оценки лимфогенного распространения НМРЛ следует отметить, что видеомедиастиноскопия превосходила КТ по всем параметрам диагностической ценности. По специфичности, точности, предположительной ценности положительного ответа ПЭТ также уступала видеомедиастиноскопии, однако по параметрам чувствительности и предположительной ценности положительного ответа достоверных различий между этими методами выявлено не было (табл. 8).

**Таблица 8**

#### Диагностическая ценность различных методов определения N стадии НМРЛ

Параметры	КТ	ПЭТ	Видеомедиастиноскопия	р
Специфичность	66%	89%	100%	$p < 0,05^{1,2}$
Чувствительность	57%	62%	76%	$p < 0,05^1$
Точность	63%	83%	92%	$p < 0,05^{1,2}$
ПЦПО	43%	62%	100%	$p < 0,05^{1,2}$
ПЦОО	78%	89%	90%	$p < 0,05^1$

1 – достоверные различия между видеомедиастиноскопией и КТ

2 - достоверные различия между видеомедиастиноскопией и ПЭТ

Как следует из таблицы, предположительная ценность положительного ответа лучевых методов определения N стадии НМРЛ оказалась недопустимо низкой, в связи с чем было установлено, что выявление увеличенных лимфоузлов (по КТ) или повышенного накопления РФП в проекции медиастинальных лимфоузлов (по ПЭТ) требует подтверждения инвазивными методами стадирования.

Предположительная ценность отрицательного ответа КТ также была невысока, так как в 22% случаев у пациентов с неувеличенными по КТ лимфоузлами было выявлено метастатическое поражение лимфоузлов средостения. Доля пропущенных метастазов снижалась почти в 4 раза, если данной категории больных помимо КТ выполнялась видеомедиастиноскопия. Таким образом, и у данной группы пациентов видеомедиастиноскопия позволяет существенно увеличить точность оценки степени лимфогенного распространения опухоли. Однако, отмеченные высокие значения предположительной ценности отрицательного ответа ПЭТ, особенно у пациентов с периферическим раком, позволили сделать предположение, что комбинация лучевых и лабораторных методов исследования может дать возможность исключения лимфогенных метастазов у определенной группы больных (таблица 9).

Таблица 9

**Возможности различных неинвазивных методов исследования в исключении метастазов уровня N2-N3**

<b>Комбинация признаков</b>	<b>N</b>	<b>% N2-3</b>
<b>КТ N0-1</b>	<b>184</b>	<b>22%</b>
<b>Периферический рак + КТ N0-1</b>	<b>73</b>	<b>20%</b>
<b>Периферический рак размерами менее 3 см + КТ N0-1</b>	<b>32</b>	<b>13%</b>
<b>Центральный рак + КТ N0-1 + ПЭТ N0-1</b>	<b>10</b>	<b>33%</b>
<b>Периферический рак + КТ N0-1 + ПЭТ N0-1</b>	<b>24</b>	<b>0%</b>
<b>Периферический плоскоклеточный рак + КТ N0-1 + CYFRA &lt; 3,3</b>	<b>10</b>	<b>0%</b>

Как видно из таблицы, ни у одного больного с периферическим раком без признаков поражения медиастинальных лимфоузлов по данным КТ и ПЭТ метастазов в средостении выявлено не было. Более того, у больных с плоскоклеточным раком для N-стадирования вместо ПЭТ может использоваться гораздо более доступный метод – определение уровня серологического онкомаркера CYFRA 21-1, нормальные значения которого у

больных с периферическим плоскоклеточным раком без лимфоаденопатии по КТ также могут позволить отказаться от выполнения видеомедиастиноскопии.

При анализе непосредственных результатов хирургического лечения больных в исследуемых группах не выявлено различий в длительности операции, послеоперационной летальности, частоте осложнений, что подтверждает безопасность использования видеомедиастиноскопии на предоперационном этапе.

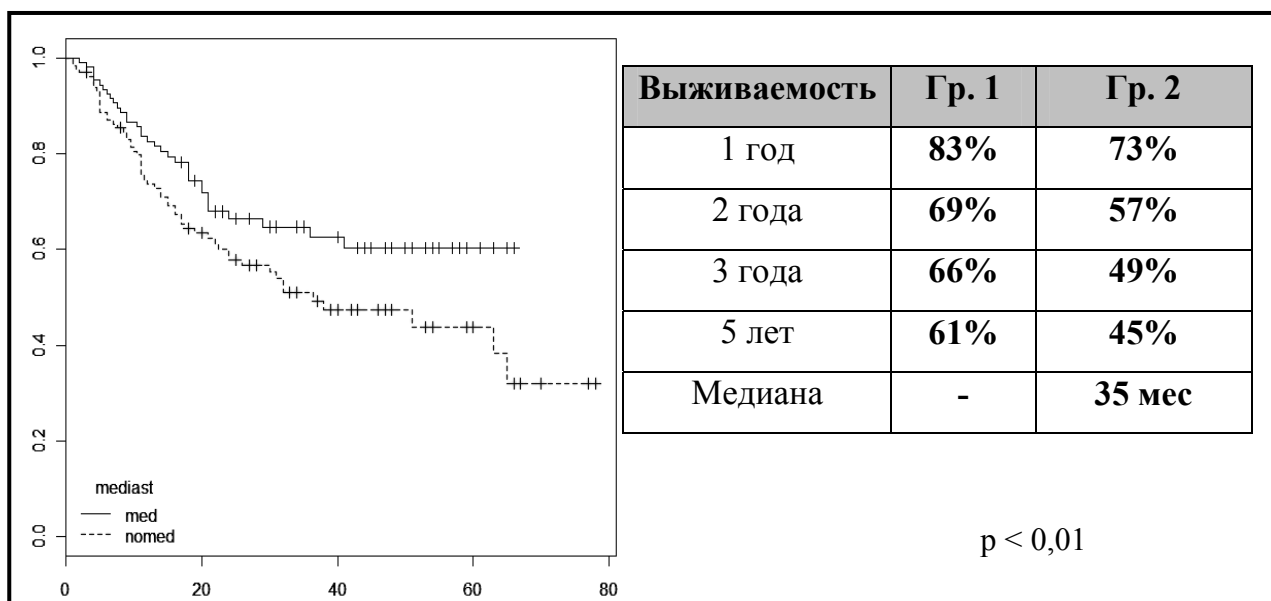
Данные гистологического исследования интраоперационной лимфодиссекции представлены в таблице 10.

Таблица 10

**Результаты лимфодиссекции в исследуемых группах**

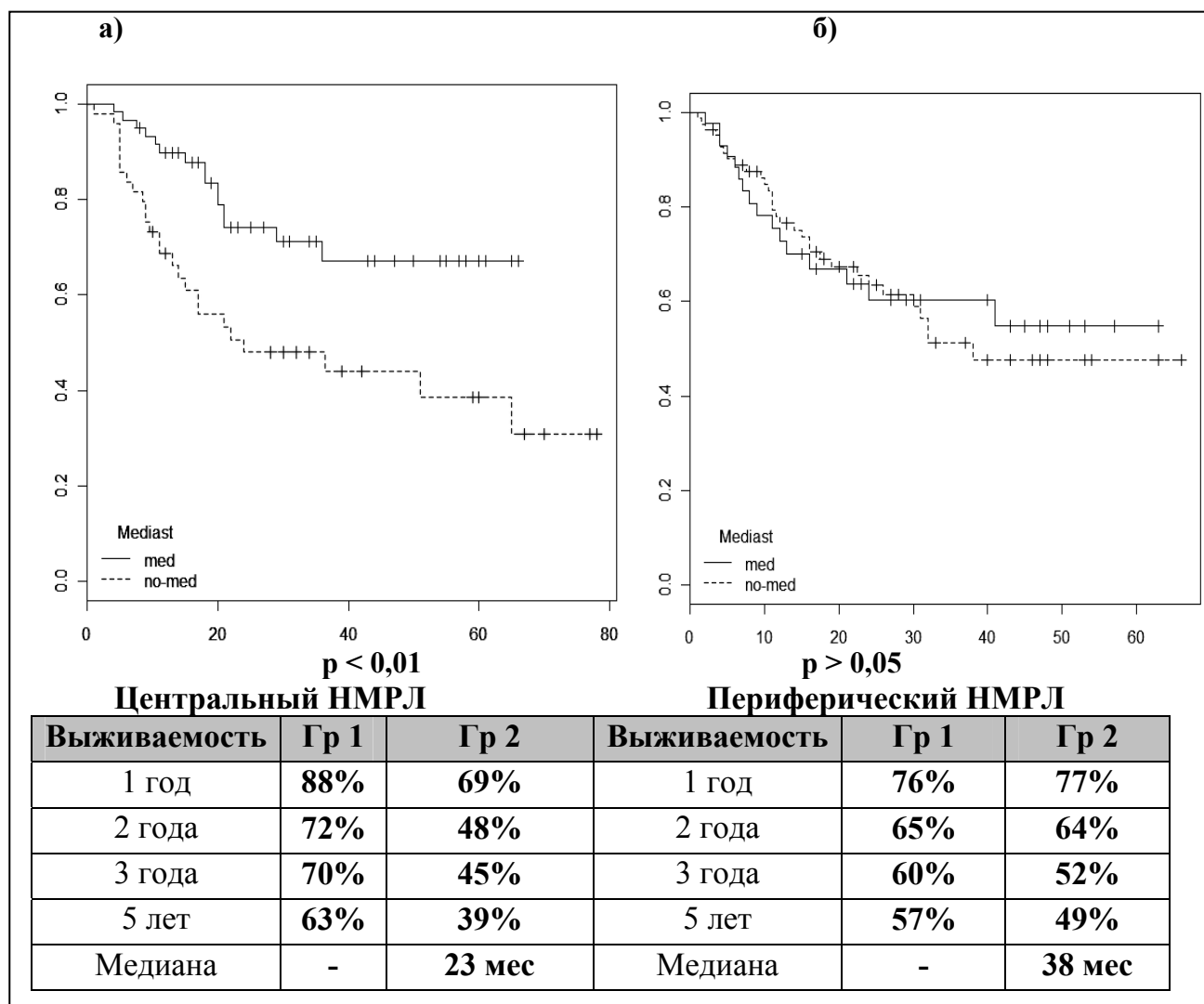
Лимфогенные метастазы	Группа 1	Группа 2	P
Метастатическое поражение наивысшего из удаленных лимфоузлов	5%	14%	$p < 0,05$
pN2-N3 ( все пропущенные метастазы)	10%	27%	$p < 0,05$

Полученные результаты свидетельствуют о достоверно более высокой частоте pN2/N3 в группе №2 по сравнению с группой №1. Также в группе №2 значительно чаще отмечалось метастатическое поражение наивысшего из удаленных лимфоузлов, что является неблагоприятным прогностическим фактором (Rami-Porta R. et al., 2005). Данные закономерности нашли свое отражение и в отдаленных результатах хирургического лечения. Выживаемость пациентов группы №1 была достоверно выше, чем больных группы №2 (рис. 3).



**Рис. 3. Выживаемость оперированных пациентов в исследуемых группах. Здесь и далее: med – Группа 1 – больные, оперированные после видеомедиастиноскопии; nomed – Группа 2 – больные, оперированные без видеомедиастиноскопии**

Интересным представляется тот факт, что при центральном раке различия в выживаемости между группами оказались еще более существенными, в то время как при периферических опухолях достоверных отличий в отдаленных результатах между группами получено не было (рис. 4). Подобная закономерность объясняется тем, что в группе №2 использовались только неинвазивные методы стадирования, которые, как было наглядно продемонстрировано, недостаточно информативны при центральных опухолях.



**Рис. 4. Выживаемость прооперированных пациентов с центральным (а) и периферическим (б) раком в исследуемых группах**

Таким образом, низкая информативность неинвазивных методов стадирования, особенно при центральном НМРЛ, приводит к неправильному отбору больных для хирургического лечения, что ухудшает отдаленные результаты операций. Более высокие параметры выживаемости больных в группе №1, где всем пациентам выполнялась видеомедиастиноскопия,

обусловлены своевременным отказом от хирургического лечения у больных с N2-N3.

На основании параметров диагностической ценности различных методов предоперационного определения N стадии, а также с учетом отдаленных результатов хирургического лечения, был составлен алгоритм предоперационного стадирования (рис. 5).

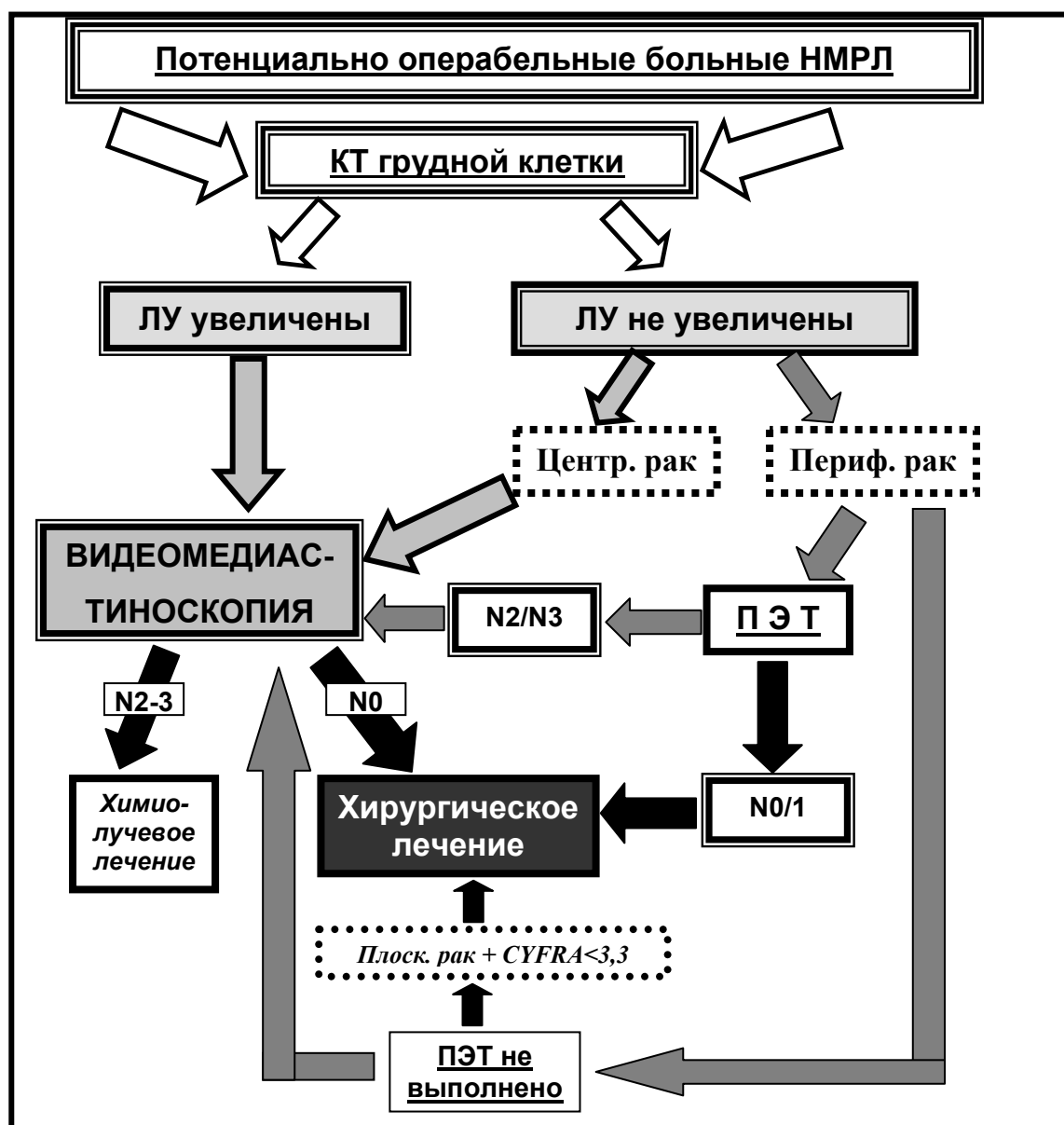


Рис. 5. Алгоритм предоперационного N-стадирования НМРЛ

Как показано на схеме, всем потенциально операбельным больным с НМРЛ необходимо выполнение КТ грудной клетки. В случае выявления увеличенных лимфоузлов показана видеомедиастиноскопия, которая позволяет исключить метастазы в лимфоузлы средостения и выполнить больному



хирургическую операцию, а в случае подтверждения N2-N3 выполнение операции нецелесообразно, и пациенты должны направляться на химиолучевую терапию. Вне зависимости от состояния лимфоузлов, при центральном раке выполнение видеомедиастиноскопии целесообразно всем пациентам.

Более дифференцированного подхода требуют больные с неувеличенными по КТ лимфоузлами и периферическим раком. В данном случае ключевую роль играет ПЭТ, так как положительные ответы позитронной эмиссионной томографии требуют обязательного выполнения видеомедиастиноскопии. В то же время, при отсутствии накопления РФП в средостении, видеомедиастинскопия больным не показана, и они могут быть сразу направлены на хирургическое лечение. Результаты исследования также подтвердили предположение о том, что инвазивное стадирование у больных с периферическим плоскоклеточным раком без лимфоаденопатии средостения по данным КТ и с нормальным уровнем CYFRA 21-1 в плазме крови нецелесообразно. Во всех остальных случаях, в том числе для пациентов, у которых КТ является единственным способом неинвазивной оценки N стадии, видеомедиастиноскопия остается обязательным компонентом предоперационного обследования больных.

При ретроспективном анализе собственных данных оказалось, что предоперационное N-стадирование соответствовало описанному выше алгоритму у 175 прооперированных больных. У 149 пациентов алгоритм соблюден не был, несмотря на наличие показаний к видеомедиастиноскопии (табл. 11).

Таблица 11

**Частота пропущенных лимфогенных метастазов N2-N3 у оперированных пациентов в зависимости от корректности предоперационной оценки N стадии НМРЛ**

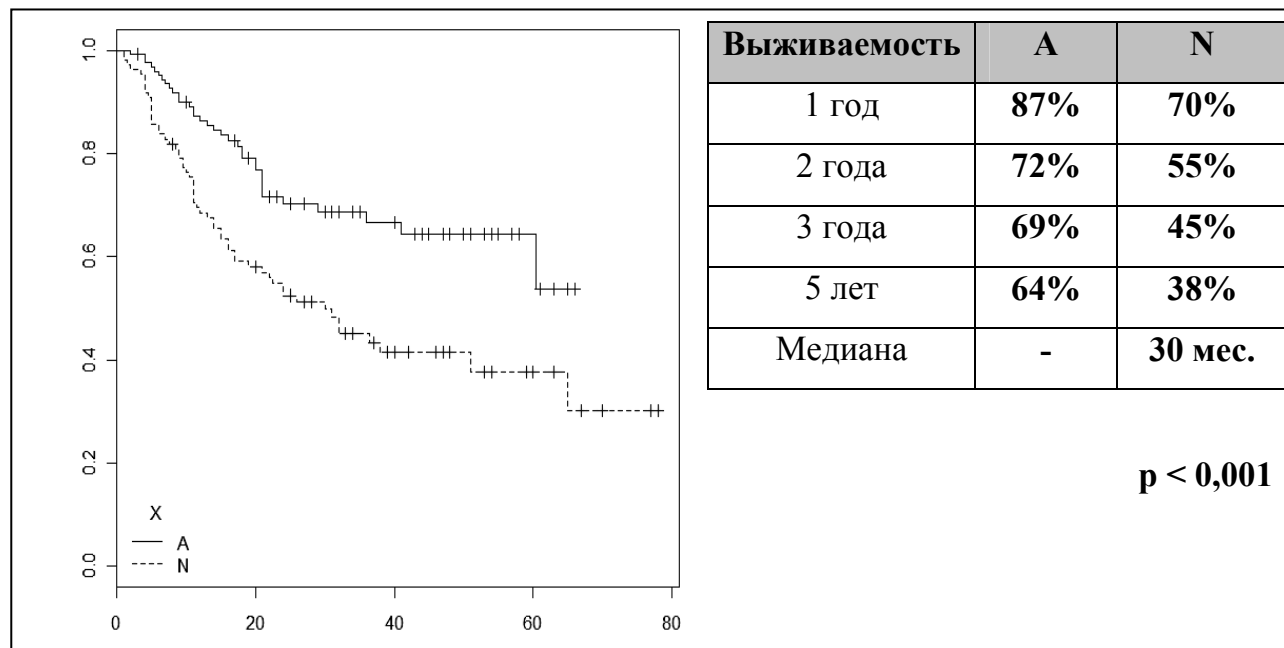
Пациенты	N	число pN2-3	% pN2-3
Стадирование не соответствовало алгоритму	149	42	28,2%*
Стадирование по алгоритму	175	14	8,0%*
<b>Из них:</b>			
Медиастиноскопия с биопсией 5 (4) групп лимфоузлов	105	3	2,9%*

\* - p&lt;0,05

Как видно из таблицы, выполнение предложенного алгоритма позволило бы достоверно уменьшить число пропущенных лимфогенных метастазов, особенно при корректном выполнении медиастиноскопии. Данные

закономерности нашли отражение и в отдаленных результатах хирургического лечения больных (рис. 6).

Представленные на рисунке 6 данные наглядно демонстрируют достоверно более высокую выживаемость больных, у которых степень лимфогенного распространения опухоли оценивалась по предложенному алгоритму.



**Рис. 6. Отдаленные результаты хирургического лечения пациентов в зависимости от соблюдения алгоритма предоперационного стадирования.**

**A – стадирование по алгоритму; N – стадирование не соответствовало алгоритму**

Также необходимо отметить, что у 18% больных с периферическим НМРЛ соблюдение алгоритма позволило бы отказаться от выполнения медиастиноскопии без ущерба для точности стадирования и результатов лечения.

Проведенное исследование подтвердило, что важную роль в определении лечебной тактики у больных НМРЛ играет предоперационное определение степени лимфогенного распространения опухоли, так как N-стадия заболевания определяет как возможность радикальной хирургической операции, так и прогноз больных. Наиболее информативным методом предоперационного определения N стадии является видеомедиастиноскопия, однако для определения показаний к ее выполнению необходим дифференцированный подход с учетом клинко-анатомической формы, гистологического строения опухоли, данных КТ, ПЭТ, концентрации серологического онкомаркера CYFRA 21-1.

## **ВЫВОДЫ**

1. Немелкоклеточный рак легкого характеризуется множественным поражением лимфоузлов средостения, не всегда соответствующим локализации первичной опухоли в легком, что необходимо учитывать при оценке N стадии заболевания, которая играет важную роль в определении тактики лечения пациентов и прогноза заболевания.
2. Компьютерная томография является обязательным методом обследования больных с НМРЛ, однако ее информативность в оценке степени лимфогенного распространения опухоли недостаточна, в то время как выполнение ПЭТ позволяет повысить точность неинвазивного стадирования, особенно у больных с периферическим НМРЛ.
3. Видеомедиастиноскопия является универсальным, безопасным и наиболее информативным методом предоперационного определения N стадии НМРЛ независимо от локализации первичной опухоли, при условии биопсии 4-5 групп медиастинальных лимфоузлов.
4. Достоверное исключение лимфогенных метастазов в средостении возможно у пациентов с периферическим немелкоклеточным раком легкого без КТ- и ПЭТ- признаков метастатического поражения регионарных лимфоузлов, а также у больных с периферическим плоскоклеточным раком без увеличения медиастинальных лимфоузлов и нормальным уровнем CYFRA 21-1 в плазме крови.
5. Рациональное использование современных методов предоперационного стадирования в соответствии с предложенным алгоритмом позволяет оптимизировать отбор больных для хирургического лечения и, как следствие, улучшает отдаленные результаты лечения оперированных пациентов с НМРЛ.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. На этапе предоперационного обследования всем больным с НМРЛ необходимо выполнять КТ грудной клетки, однако для корректной оценки степени лимфогенного распространения НМРЛ не следует ориентироваться только на данные КТ, так как этот метод характеризуется низкими параметрами диагностической ценности.

2. При выполнении видеомедиастиноскопии рекомендуется выполнение биопсии всех 5 доступных групп лимфоузлов средостения или всех, кроме 2L.
3. Всем потенциально операбельным пациентам с НМРЛ и увеличенными лимфоузлами средостения по данным КТ, а также всем больным с центральными опухолями рекомендуется выполнение видеомедиастиноскопии.
4. Больным с периферическим НМРЛ и неувеличенными по КТ лимфоузлами целесообразно выполнение ПЭТ и исследование концентрации CYFRA 21-1 в плазме крови, так как в случае отсутствия накопления РФП в проекции средостения или при плоскоклеточном варианте опухоли и нормальном уровне CYFRA 21-1 видеомедиастиноскопию можно не выполнять.

#### **СПИСОК ОПУБЛИКОВАННЫХ НАУЧНЫХ РАБОТ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

1. Петров А. С., Пищик В. Г., Павлушков Е. В., Решетов А. В., Орлова Р. В., Яблонский П. К. Возможности компьютерной томографии и медиастиноскопии в предоперационном N-стадировании немелкоклеточного рака легкого // Вестник Санкт-Петербургского Университета. – 2009. – Сер. 11. – №1. – С.138-144.
2. Тлостанова М.С., Рыжкова Д.В., Станжевский А.А., Петров А.С. Стандартная и двухфазная ПЭТ с 18F-ФДГ в дифференциальной диагностике одиночных метаболически активных образований легких // Лучевая диагностика и терапия. – 2010. – №3 (1) – С.39-44.
3. Yablonsky P., Pischik V., Petrov A., Nuraliev S. Comparison of standard mediastinoscopy and chest CT for precise staging of lung cancer // European Respiratory Journal. – 2005. – Vol. 26, suppl. 49. – P.171-172.
4. Yablonsky P., Pischik V., Petrov A. Features of N-staging in left-sided non-small cell lung cancer // European Respiratory Journal. – 2006. – Vol. 28, suppl. 50 – P.719.
5. Petrov A., Pavlushkov E., Pischik V., Yablonsky P. N-staging in CT N0-N1 non-small cell lung cancer patients: is there any place for mediastinoscopy? // European Respiratory Journal. – 2007. – Vol. 30, suppl. 51. – P.611.

6. **Petrov A., Pischik V., Tlostanova M., Atyukov M., Yablonsky P. Mediastinoscopy versus CT and PET in preoperative N-staging of lung cancer // European Respiratory Journal. – 2009. – Vol. 34, suppl. 53. – P.824.**
7. Петров А.С. Значение медиастиноскопии в стадировании рака легкого // Сборник тезисов научной конференции молодых исследователей, посвященной 10-летию медицинского факультета СПбГУ. – Санкт-Петербург, 2005 – С.60-62.
8. Петров А.С., Пищик В.Г., Павлушков Е.В., Яблонский П.К. Значение медиастиноскопии в оценке лимфогенного метастазирования немелкоклеточного рака легкого // Материалы XI Российского онкологического конгресса. – Москва, 2007. – С.194.
9. Петров А.С. Предоперационное N-стадирование рака легкого у пациентов без КТ-признаков метастатического поражения лимфатических узлов средостения // «Проблемы хирургии в современной России»: материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Санкт-Петербург, 2007 – С.131-132.
10. Петров А.С., Пищик В.Г., Тлостанова М.С., Павлушков Е.В., Орлова Р.В., Яблонский П.К. Сравнительная оценка различных методов предоперационного N-стадирования немелкоклеточного рака легкого // «Диагностика и лечение опухолей грудной полости»: Материалы Всероссийской научно-практической конференции. – Санкт-Петербург, 2008 – С. 17-20.
11. Яблонский П.К., Пищик В.Г., Петров А.С. Возможности КТ, ПЭТ и медиастиноскопии в N-стадировании немелкоклеточного рака легкого // Актуальные направления современной кардио-торакальной хирургии: тезисы 1-го международного конгресса. – Санкт-Петербург, 2009 – С. 108.
12. Яблонский П.К., Петров А.С., Тлостанова М.С., Пищик В.Г. Особенности предоперационного N-стадирования пациентов с НМРЛ без признаков лимфогенного метастазирования по данным КТ // Торакальная хирургия: сборник научных работ, часть 1. – Кировоград, Украина, 2010. – Вып. 1. – С. 142-143.