

УДК 616.24-006.6-0-036.6

РОЛЬ ТРАНСПИЩЕВОДНОЙ ТОНКОИГОЛЬНОЙ ПУНКЦИИ ПОД КОНТРОЛЕМ ЭНДОСОНОГРАФИИ В СТАДИРОВАНИИ РАКА ЛЕГКОГО ПО N-КРИТЕРИЮ

М. С. Бурдюков, И. Н. Юричев, К. Ю. Тополь, О. В. Чистякова, А. М. Нечипай, И. Е. Тюрин, Б. И. Долгушин, К. К. Лактионов, Г. В. Унгиадзе, В. Л. Уткина
Российский онкологический научный центр им. Н. Н. Блохина, Москва, Россия

ROLE OF TRANSESOPHAGEAL FINE NEEDLE PUNCTURE UNDER ENDOSONOGRAPHIC CONTROL IN THE STAGING OF LUNG CANCER USING THE N-CRITERIA

M. S. Burdyukov, I. N. Jurichev, K. Yu. Topol, O. V. Chistyakova, A. M. Nechipay, I. E. Tyurin, B. I. Dolgushin, K. K. Laktionov, G. V. Ungiadze, V. L. Utkina
Russian Cancer Research Center named after N. N. Blokhin

© Коллектив авторов, 2015 г.

Рак легкого — актуальная проблема здравоохранения, по показателю смертности лидирует среди других онкологических заболеваний, несмотря на определенные успехи химиолучевой терапии в сочетании с хирургией. Основными способами повышения эффективности лечения являются ранняя диагностика, а также всестороннее обследование, цель которого — выявление, морфологическая верификация и комплексная оценка распространенности опухолевого поражения. Эндосонография из просвета пищевода с тонкоигольной пункцией (ЭУС-ТИП) — методика, которая только начинает использоваться как инструмент уточняющей диагностики в стадировании рака легкого по N-критерию, критичному при решении вопроса о резектабельности опухоли. С учетом немногочисленных данных о возможностях данной методики, о ее роли и месте в диагностическом алгоритме у пациентов, страдающих раком легкого, было предпринято настоящее исследование. Цель исследования: установить роль и место ЭУС и ЭУС-ТИП в алгоритме обследования больных, страдающих раком легкого с явлениями лимфаденопатии средостения. Задачи исследования: оценить возможности ЭУС и ЭУС-ТИП в визуализации, оценке характера лимфаденопатии средостения, провести сравнительный анализ эффективности ЭУС+ЭУС-ТИП в сравнении с компьютерной томографии (КТ) и данными морфологического исследования операционного материала. Результаты: чувствительность и специфичность ЭУС-ТИП в верификации лимфаденопатии составили 80% и 100%, прогностическая ценность положительного результата (PV+) — 100%, прогностическая ценность отрицательного результата (PV-) — 88%. Заключение: эндоскопическая ультрасонография (ЭУС и ЭУС-ТИП) в диагностическом алгоритме позволяет обнаруживать, классифицировать группы лимфатических узлов, морфологически верифицировать характер лимфаденопатии.

Ключевые слова: рак легкого, эндосонография, ЭУС, тонкоигольная пункция, стадирование.

Background: lung cancer is a relevant problem of public health which takes first place among other cancer diseases according to its lethality rate in spite of certain success of chemo- and radiotherapy in combination with surgery. Basic techniques of effectiveness increase are early detection as well as overall examination which aim is detection, morphological verification and comprehensive assessment of the extent of tumorous lesions. Endosonography from esophagus lumen with fine-needle puncture is a technique which is only starting to be used as an instrument of specializing diagnostics in lung cancer staging by N-criterion which is critical when deciding on tumor resectability. The following research was carried out taking into consideration few in number data about opportunities of this technique, its role and place in the diagnostic procedure with patients suffering from lung cancer. Research objective: to determine the role and the place of EUS-FNA in the examination procedure of patients suffering from lung cancer with development of lymphadenopathy of mediastinum. Research tasks: to assess the opportunities of EUS and EUS-FNA in visualization and assessment of the type of lymphadenopathy of mediastinum, to carry out comparative analysis of EUS and EUS-FNA effectiveness in comparison to computer-aided tomography and operating material morphological examination data. Results: the sensitivity and specificity of EUS-FNA in verification of lymphadenopathy make 80 per cent and 100 per cent, predicted positive value is 100 per cent, predicted negative value is 88 per cent.

Key words: lung cancer, endosonography, EUS, fine needle puncture, staging.

Введение. В 2008 году в России зарегистрировано 56 767 новых случаев рака легкого. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения рак легкого занимает

первое место (20,4%), женского населения — 9-е место (3,9%). С 2003 по 2008 г. абсолютное число вновь выявленных случаев рака легкого снизилось на 5,5% у мужчин и увеличилось на 6,8% у женщин.

Рак легкого — ведущая причина смертности от злокачественных заболеваний населения России. В 2008 году в России от рака легкого умерли 51 364 человека. В структуре смертности мужчин рак легкого

выполнено хирургическое вмешательство, в ходе которого проведено морфологическое исследование всех групп удаленных лимфатических узлов. Изучалась выживаемость больных в зависимости от стадии заболевания, установленной с учетом N-критерия распространенности опухоли легкого. Продолжительность жизни статистически достоверно отличалась в зависимости от группы анализа

Таблица 1

Классификация рака легкого по TNM

Tx	Недостаточно данных для оценки первичной опухоли или опухоль доказана только наличием опухолевых клеток в мокроте или промывных водах из бронхов, но не выявляется инструментальными методами визуализации
T0	Первичная опухоль не определяется
Tis	Карцинома in situ
T1	Опухоль менее 3 см в наибольшем измерении, окруженная легочной тканью или висцеральной плеврой, по данным бронхоскопии без видимой инвазии проксимальнее долевого бронха (без поражения главного бронха)
T1a	Опухоль менее 2 см в наибольшем измерении
T1b	Опухоль более 2 см, но менее 3 см в наибольшем измерении
T2	Опухоль более 3 см, но менее 7 см в наибольшем измерении или опухоль любого размера, прорастающая висцеральную плевру или сопровождающаяся ателектазом, или обструктивной пневмонией, распространяющейся на корень легкого, но не захватывающей все легкое. Проксимальный край опухоли располагается не менее чем в 2 см от карины
T2a	Опухоль более 3 см, но менее 5 см в наибольшем измерении
T2b	Опухоль более 5 см, но менее 7 см в наибольшем измерении
T3	Опухоль >7 см или любого размера, непосредственно переходящая на: грудную стенку (включая опухоли верхней борозды), диафрагму, диафрагмальный нерв, медиастинальную плевру, перикард, или опухоль, доходящая до карины менее чем на 2 см, но без вовлечения карины, или опухоль с сопутствующим ателектазом или обструктивной пневмонией всего легкого, или наличие отдельных опухолевых узлов (узла) в первично пораженной доле легкого
T4	Опухоль любого размера, непосредственно переходящая на средостение, сердце, крупные сосуды, трахею, возвратный нерв, пищевод, тела позвонков, карину; или наличие отдельных опухолевых узлов (узла) в другой доле первично пораженного легкого
Nx	Недостаточно данных для оценки регионарных лимфатических узлов
N0	Нет признаков метастатического поражения регионарных лимфатических узлов
N1	Имеется поражение перибронхиальных и(или) лимфатических узлов корня легкого на стороне поражения, внутрилегочных лимфатических узлов, включая непосредственное распространение опухоли на лимфатические узлы
N2	Имеется поражение лимфатических узлов средостения на стороне поражения или бифуркационных лимфоузлов
N3	Имеется поражение лимфатических узлов средостения или корня легкого на противоположной стороне, прескаленных или надключичных лимфатических узлов на стороне поражения или на противоположной стороне
Mx	Недостаточно данных для определения отдаленных метастазов
M0	Нет признаков отдаленных метастазов
M1	Наличие отдаленных метастазов
M1a	Наличие отдельных опухолевых узлов (узла) в контралатеральном легком; опухоль с диссеминацией по плевре, злокачественным плевральным или перикардиальным выпотом
M1b	Другие отдаленные метастазы

го занимает первое место (27,8%), женщин — четвертое место (6,5%). Число умерших от рака легкого в России с 2003 по 2008 г. уменьшилось на 3,9% у мужчин и увеличилось на 0,2% у женщин [1].

В мета-анализ данных международных исследований [2] вошли наблюдения 38 265 пациентов, страдающих раком легкого с доказанным отсутствием отдаленных метастазов (M0). Общая когорта была подразделена на группы в зависимости от факта наличия и особенностей (N0, N1, N2, N3) метастатического поражения лимфатических узлов средостения. 28 371 пациенту из этого числа было

и составила 40 месяцев в группе N0, против 23, 14 и 9 месяцев в группах N1, N2, N3, соответственно ($p > 0,0001$).

Показано, что на уровень смертности больных раком легкого безусловно влияет стадия заболевания на момент его выявления. Одним из важных показателей распространенности (стадии) заболевания является наличие локорегионарных метастазов (N-стадирование). Выявление и оценка распространенности по N-критерию, прецизионное стадирование рака легкого позволяют прогнозировать течение и длительность заболевания.

Стадирование рака легкого. В зависимости от установленной объективными методами диагностики распространенности заболевания индивидуально уточняют соответствие последней Т-, N- и M-критериям стадирования и на основании этих критериев определяют стадию заболевания в соответствии с Международной классификацией злокачественных опухолей (7-й пересмотр) (табл. 1) [3].

Лимфатические узлы, поражение которых относят к N2, состоят из верхних медиастинальных (2-я правая, 2-я левая, 3-я передняя, 3-я задняя, 4-я правая и 4-я левая группы), нижних медиастинальных (7-я, 8-я, 9-я), аорто-пульмональных (5-я) и параортальных (6-я) групп [4] (рисунок).

Для оценки влияния лечения на выживаемость пациентов была пересмотрена классификация стадий заболевания в зависимости от распространения опухолевого поражения (табл. 2).

Тактика ведения пациентов в зависимости от распространенности заболевания. До настоящего времени у большинства пациентов, впервые обратившихся за медицинской помощью по поводу рака легкого, заболевание диагностируют на III и IV стадиях, когда фактически отсутствует возможность выполнить радикальную хирургическую операцию [5].

Абсолютными противопоказаниями к хирургическому лечению являются поражения T3 и T4 с N2 и N3 распространенностью [6].

В исследовании, опубликованном в 1988 г. японскими авторами, доказано улучшение 5-летней

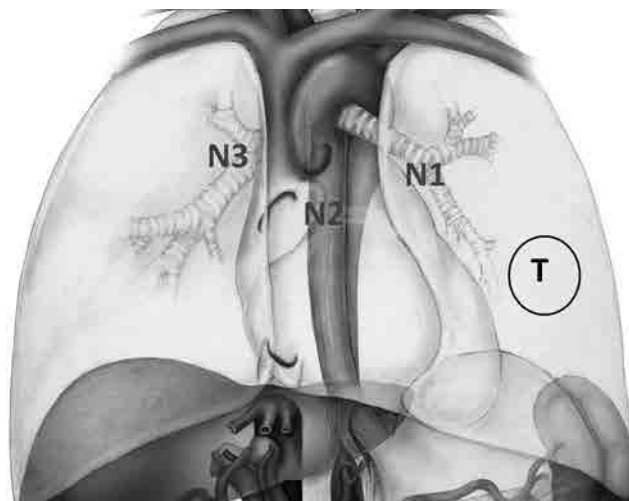


Рисунок. Графическое отображение стадирования групп пораженных лимфатических узлов (N1, N2, N3) в зависимости от их расположения. При локализации опухоли в правом легком метастатическое поражение прикорневых лимфатических узлов на одноименной стороне поражения классифицируются как N1, увеличенные лимфатические узлы средостения — N2, поражение прикорневых лимфатических узлов противоположного (контралатерального) легкого — N3.

С учетом того, что III стадия рака легкого относится к пограничной в отношении возможности выполнения хирургического вмешательства, принято ее подразделять на подгруппы А и В.

В подгруппе А распространенность заболевания складывается из следующих параметров: местнораспространенный опухолевый процесс с вовлечением

Таблица 2

Различия 6-й и 7-й (пересмотренной и дополненной) классификаций рака легкого по TNM

6-я редакция	7-я редакция	N0	N1	N2	N3
Т/М-критерии					
T1 (=2 см)	T1a	IA	IIA	IIIA	IIIB
T1 (>2 см =3 см)	T1b	IA	IIA	IIIA	IIIB
T2 (>3 см =5 см)	T2a	IB	IIA	IIIA	IIIB
T2 (>5 см =7 см)	T2b	IIA	IIIB	IIIA	IIIB
T2 (>7 см)		IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T3 (>7 см с инвазией в окружающие органы)	T3	IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (мтс в одноименной доле)		IIIB	IIIA	IIIA	IIIB
T4 (>7 см с прорастанием в соседние органы)	T4	IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
M1 (мтс в одноименном легком)		IIIA	IIIA	IIIB	IIIB
T4 (мтс в плевру)		IV	IV	IV	IV
M1 (мтс в контралатеральном легком)	M1a	IV	IV	IV	IV
M1 (мтс отдаленные)	M1b	IV	IV	IV	IV

выживаемости после выполнения радикальной лимфодиссекции средостения [7].

Однако роль хирургии у пациентов с N2 распространенностью продолжает оставаться предметом дискуссий [8–10]. На протяжении долгих лет для онкологов и торакальных хирургов вопрос об оптимальной тактике у этой категории пациентов остается открытым.

внелегочных структур или наличие лимфатических узлов средостения без отдаленных метастазов [T1–2 N2M0, T3N1–2M0, T4 (два лимфатических узла на одноименной стороне поражения) N0–1, M0]; в подгруппе В — T4N2M0 и T1–4N3M0. Распространенность N3 — свидетельство наличия метастатического поражения лимфоколлектора

на контралатеральной стороне по отношению к опухоли легкого, контралатеральных бифуркационных, одноименных или контралатеральных лимфоузлов лестничной мышцы, контралатеральных надключичных лимфоузлов [11].

В тех случаях, когда у пациентов имеется пограничное состояние (метастатическое поражение N2 лимфоузлов средостения), где хирургическое вмешательство может оказаться возможным, — необходимо проведение тщательного дообследования [12].

Сочетание хирургического вмешательства с химиотерапией. S. S. Burdett [13] проведен мета-анализ, направленный на оценку роли неоадьювантной терапии в лечении пациентов с немелкоклеточным раком легкого I—III стадии, который показал, что применение химиотерапии перед операцией статистически значимо увеличивает выживаемость: 0,82 (95% CI: 0,69—0,97) $p=0,022$.

Похожие результаты были получены и в другом исследовании, различия статистически были доказаны только у пациентов с III стадией заболевания, где результаты были хуже — 0,73 (95% CI: 0,51—1,07; $p=0,1$), однако назначение перед хирургическим вмешательством препаратов платины позволило увеличить выживаемость [14].

Berghmans и соавт. и Nakamura и соавт. продемонстрировали эффективность проведения курса химиотерапии перед оперативным лечением, где эффект неоадьювантной химиотерапии был статистически значимым по сравнению с контрольной (отсутствие предоперационной химиотерапии) группой при анализе выживаемости на 1-м и 3-м году, однако статистически значимых различий в 5-летней выживаемости продемонстрировано не было. Оба исследования сделали акцент на достоверных различиях результатов неоадьювантной терапии у пациентов с распространенностью заболевания IIIA по сравнению с пациентами IIIB распространенности [15, 16].

Так или иначе, но у пациентов с распространенностью заболевания N2 результаты хирургического лечения не могут считаться удовлетворительными, так как при выполнении операции с резекцией в объеме R0, полной радикальности можно достичь только в 35% случаев [17].

Сочетание хирургического вмешательства с радио- и химиотерапией. Рандомизированные контролируемые исследования, направленные на сравнение эффективности хирургического лечения с эффективностью радиохимиотерапии у пациентов с IIIA стадией заболевания не продемонстрировали преимуществ хирургического подхода в повышении общей выживаемости. В этой связи в настоящее время существует мнение о том, что хирургический подход к лечению больных этой (IIIA) группы не является первой линией выбора лечебной тактики [18]. Основываясь на этом факте, в случаях заболевания с N2-распространенностью опухолевого поражения и потенциально выполнимом хирурги-

ческом вмешательстве предлагается альтернативный выбор между операцией и химиолучевой терапией.

С середины 80-х годов XX века адьювантная радиотерапия является допусаемым методом лечения при N2-распространенности рака легкого [19]. Однако, как показало проспективное рандомизированное исследование английской группы по изучению рака легкого, отсутствует статистически значимое влияние на выживаемость адьювантной лучевой терапии, проводимой после радикальной резекции на 2-й и 3-й стадиях заболевания при плоскоклеточном раке, несмотря на улучшение качества диагностики и мониторинга наличия местного рецидива. К тому же, мета-анализ, проведенный на большой когорте пациентов [20, 21], не продемонстрировал эффект проведения лучевой терапии, а показал только отрицательное влияние на выживаемость. В то же время у пациентов с 1-й и 2-й стадией заболевания при N0—1 локорегионарном распространении удалось добиться эффекта и отсутствия побочных явлений лучевой терапии по сравнению с группой пациентов с 3-й стадией рака легкого. И поэтому было высказано предположение, что вопрос о необходимости проведения послеоперационной радиотерапии должен обсуждаться после завершения курса адьювантной химиотерапии у пациентов с радикально выполненной операцией по поводу немелкоклеточного рака легкого на стадии IIIA-N2 [22].

Диагностические возможности КТ и ЭУС в визуализации лимфаденопатии средостения.

Роль КТ при N1—3. КТ является эффективным методом обследования пациентов с раком легкого. Важным критерием злокачественности лимфаденопатии является размер ЛУ не менее 1 см. Диагностическая ценность КТ в определении лимфаденопатии варьирует в пределах 57—95% [23, 24]. Эту вариативность можно объяснить различающейся возможностью визуализации разных групп ЛУ. Так, лучше визуализируются правые паратрахеальные ЛУ, хуже — подбифуркационные [25]. У части пациентов (около 15%), где по данным КТ размеры ЛУ не превышали 1 см, по результатам морфологического исследования операционного материала обнаружена метастатическая лимфаденопатия [26, 27]. В исследованиях, целью которых было выявление метастатического поражения лимфатических узлов с помощью КТ и ПЭТ, показано, что чувствительность и специфичность методов составляет 60 и 80, 84 и 89%, соответственно [28]. Наличие или отсутствие злокачественной лимфаденопатии — один из ключевых моментов, влияющих на принятие решения о хирургическом вмешательстве, однако КТ-исследование без морфологической верификации характера лимфаденопатии носит субъективный характер и на его результатах не следует основывать выбор метода лечения: безусловно важно цитологическое подтверждение характера лимфаденопатии [29].

Роль ЭУС-ТИП при раке легкого. В настоящее время, помимо различных видов медиастиноскопии, в линейке методов уточняющей диагностики представлены методики транспищеводного и трансбронхиального ультразвукового исследования средостения с возможностью выполнения тонкоигольной пункции для морфологической верификации диагноза и проведения дифференциальной диагностики характера лимфаденопатии при немелкоклеточном раке легкого [30].

Авторы, основываясь на анализе собственных данных, пришли к выводу, что использование медиастиноскопии и ЭУС-ТИП оказалось оптимальным сочетанием в их диагностическом алгоритме: ЭУС позволяет оценить и выявить лимфаденопатию в коллекторах, прилежащих к пищеводу и левой паратрахеальной зоне (L2 и L4), в коллекторах аортопульмонального окна (5 группа), бифуркационной зоны (7 группа), заднего средостения (8 и 9 группы). Ограничением для ЭУС являются группы R2 и R4, которые сложно визуализировать из-за влияния воздушных артефактов, вызванных предлежанием ткани легкого на пути распространения ультразвуковой волны к данной зоне. И поэтому применение медиастиноскопии является методом выбора для оценки лимфатических узлов данной зоны (R2 и R4). В этой связи авторы делают вывод, что комбинация ЭУС-ТИП и медиастиноскопии позволяет лучше (36%) оценить наличие опухолевой инвазии или наличия лимфаденопатии по сравнению с медиастиноскопией (20%) и ЭУС-ТИП (28%), примененных в самостоятельном варианте. Использование сочетания этих методик позволило снизить количество эксплоративных торакотомий на 16% [31].

Несмотря на небольшие показатели частоты осложнений и летальности после выполнения медиастиноскопии (2% и 0,08% соответственно), роль этого метода отходит на второй план по мере развития менее инвазивных и более безопасных, не уступающих по своей диагностической ценности методик, таких как эндобронхиальное ультразвуковое исследование (ЭБУС) с возможностью выполнения тонкоигольной пункции (ЭБУС-ТИП), а также транспищеводное ультразвуковое исследование (ЭУС) с возможностью выполнения тонкоигольной пункции (ЭУС-ТИП) [32]. ЭБУС и ЭБУС-ТИП приобретает все более широкое распространение в клинической практике [33–35]. С учетом сохранения своей актуальности методика выполнения трансбронхиальной пункции под эндоскопическим контролем демонстрирует себя как более чувствительный метод (69% против 36%) [36]. В общей когорте пациентов, которым требуется морфологическая верификация патологических состояний средостения, чувствительность ЭБУС-ТИП составляет 89%, а отрицательное предсказательное значение достигает 91% [37].

Другим альтернативным медиастиноскопии методом является ЭУС-ТИП [38, 39], обладающий

минимальным риском развития осложнений, позволяющий визуализировать подавляющее большинство лимфатических узлов верхнего и заднего средостения и получить из них образцы ткани для морфологического исследования. Помимо пункционной биопсии лимфатических узлов средостения, с помощью ЭУС-ТИП возможно получение биопсийного материала для морфологического исследования тканей, расположенных за пределами грудной клетки (метастазы в печени, левом надпочечнике, лимфатических узлах поддиафрагмальной и чревной областей) [40–42]. Чувствительность и специфичность ЭУС-ТИП по данным G. A. Silvestri (2013) составляют 89 и 100% соответственно. В настоящее время ЭБУС-ТИП и ЭУС-ТИП позволяют провести фактически полное исследование средостения и получить исчерпывающую диагностическую информацию [43–45]. В мета-анализе данных, полученных в ходе обследования 811 пациентов с раком легкого, в 33% наблюдений выполнено сочетанное исследование с применением ЭУС-ТИП и ЭБУС-ТИП, чувствительность и специфичность которого составили 91 и 100% соответственно [43].

Цель исследования: установить роль и место ЭУС и ЭУС-ТИП в алгоритме обследования больных, страдающих раком легкого с явлениями лимфаденопатии средостения.

Задачи исследования: оценить возможности ЭУС и ЭУС-ТИП в визуализации, оценке характера лимфаденопатии средостения, получении адекватных для морфологического исследования образцов ткани дискредитированных лимфатических узлов; провести сравнительный анализ эффективности ЭУС+ЭУС-ТИП и компьютерной томографии (КТ) в выявлении и оценке характера лимфаденопатии средостения; провести анализ диагностической эффективности ЭУС-ТИП в сравнении с данными морфологического исследования операционного материала; выработать рациональный алгоритм обследования пациентов с учетом установленных возможностей ЭУС-ТИП в стадировании рака легкого по N-критерию.

Материалы и методы исследования. В исследование включены все пациенты (табл. 3), которым на базе эндоскопического отделения № 2 НИИ КО, а далее — эндоскопического отделения ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН в период с 2011 по 2013 г. включительно была выполнена ЭУС/ЭУС-ТИП по поводу наличия/подозрения на наличие лимфаденопатии средостения при раке легкого. Опыт выполнения ЭУС и ЭУС-ТИП специалистами ФГБУ «РОНЦ им. Н. Н. Блохина» РАМН при данной локализации опухолевого поражения превышает 5 лет.

Дизайн исследования. Ретроспективное исследование с элементами проспективного анализа данных:

— проспективный анализ данных КТ в базе данных с пересмотром необходимых для исследования

показателей по следующим критериям: выявление и оценка локализации первичного очага, выявление лимфаденопатии и отдаленных метастазов;

Таблица 3

Общая характеристика пациентов

Показатель	Значение
Количество пациентов	72
Пол пациентов (М/Ж)	50/22
Возраст, годы	58±12
Амбулаторно/стационарно	40/32
Тип опухоли:	
Мелкоклеточный рак	6
Немелкоклеточный рак	66
Вид лечения:	
Операция	12
Химиотерапия	60

— ретроспективный анализ данных ЭУС средостения по следующим критериям: выявление лимфаденопатии, оценка принадлежности измененных лимфоузлов (ЛУ) анатомической группе в соответствии с классификацией Mountain-Dresler;

— ретроспективный анализ эффективности ЭУС-ТИП: необходимое для получения информативного биопсийного материала количество пункций, информативность морфологических заключений по биопсийному материалу в идентификации морфологической структуры опухоли;

— оценка чувствительности и специфичности ЭУС-ТИП, путем сопоставления результатов с данными морфологического исследования операционного материала.

Критерии включения:

- 1) пациенты с раком легкого;
- 2) лимфаденопатией и подозрением на рак легкого;
- 3) наличие ЭУС-ТИП и КТ органов грудной клетки.

Критерии исключения:

1) наличие осложнений рака легкого, которые приводят к невозможности проведения полноценного ЭУС-исследования (стриктуры, свищи, деформации пищеварительного тракта);

2) выполнение ЭУС без последовавшей за ней ЭУС-ТИП.

КТ. В группе пациентов, включенных в исследование, выполнен пересмотр всех результатов КТ-исследований, актуальных к моменту проведения ЭУС-ТИП. Пересмотр осуществлялся двумя специалистами в области КТ-диагностики с последующей экспертной оценкой результатов пересмотра профессором, руководителем торакальной группы отдела лучевой диагностики и интервенционной радиологии. Экспертные данные заносились в таблицу Excel для дальнейшей статистической обработки.

КТ-исследования проводились на компьютерных томографах: Siemens Sensation 4, Siemens Emotion 6, Siemens Definition AS, Siemens Sensation 64.

Протокол КТ-исследования: всем пациентам с верифицированным диагнозом рака легкого или с подозрением на рак легкого исследование выполнялось по стандартному протоколу. Сканирование проводилось в спиральном режиме, в условиях болюсного контрастирования (контрастный препарат Омнипак 350 в объеме 100,0 мл), с толщиной реконструируемого среза 1 и 5 мм, с шагом спирали (pitch) 1.0. Для уточнения распространенности первичной опухоли легкого в грудной клетке и для выявления отдаленных метастазов рака легких в печени, надпочечниках и головном мозге, проводилось КТ-сканирование грудной клетки (с захватом надключичных областей), верхнего этажа брюшной полости (с полным «захватом» всего объема печени и обоих надпочечников), сканирование головы (головного мозга). Осуществлялась и оценка костных структур в сканированных областях (грудной клетки, живота и головы) для выявления их метастатического поражения. Исследования проводились в следующих фазах сканирования:

1) сканирование грудной клетки с захватом верхнего этажа брюшной полости и сканирование головы в нативную фазу;

2) сканирование грудной клетки с захватом верхнего этажа брюшной полости в артериальную фазу;

3) сканирование грудной клетки с захватом верхнего этажа брюшной полости и головы в венозную фазу.

Базовая оценка результатов проводилась по данным, получаемым при реконструкции сканов толщиной 5 мм. Уточняющая диагностика с построением плоскостных и трехмерных реконструкций, при необходимости, проводилась по сканам толщиной 1 мм.

ЭУС/ЭУС-тип. Исследование проводилось с использованием ультразвукового центра ALOKA SSD-Alpha 5, ультразвукового эхоэндоскопа с режимом конвексного сканирования Olympus UCT-140P, ультразвуковых игл 22 или 19G: Olympus Ezshot, Boston Scientific Expect, MTW. Сканирование средостения и верхнего этажа брюшной полости осуществлялось у всех пациентов с неизменной анатомией верхних отделов ЖКТ стандартно, согласно описанной методике (Бурдюков М. С. и др., 2012). С учетом длительного периода времени накопления клинического материала, для оптимизации исследований и для повышения качества морфологической диагностики по биопсийному материалу, после выполнения тонкоигольной пункции образования, аспирация материала для морфологического исследования осуществлялась с помощью разных техник: с созданием вакуума с помощью шприца, по методике «мандрен наполовину», а также без использования аспирации и без мандрена. Получаемый биопсийный материал помещался на предметное стекло, где выполнялась его «сортировка» под визуальным контролем — извлечение из массы биологического материала его тканевых фрагментов, внешне отличающихся от кровяных масс.

При достаточном его количестве материал направлялся и на гистологическое, и на цитологическое исследование; при малом количестве материала — только на цитологическое исследование; в части наблюдений морфологическая верификация достигалась дополнительным проведением иммуноцитохимического анализа. Исследование проводилось в плановом порядке, в реальном времени морфолог в операционной не присутствовал. При спорных или неинформативных результатах исследования, а также в случаях, когда требовалось большее, чем было получено в результате ТИП, количество биологического материала для проведения уточняющей диагностики (иммуноцитохимическое, генетическое исследование) — выполнялась повторная ЭУС-ТИП.

Все исследования проводились с предварительной премедикацией: папаверин 2,0, кеторол 1,0, димедрол 2,0 внутримышечно, для оптимизации условий визуализации использовался раствор пеногасителя (эспумизана) per os.

на наличие 36 пациентов с раком легкого центральной локализации, визуализировать опухолевый очаг удалось у 5. При оценке N-критерия оценивалась возможность визуализации увеличенных лимфатических узлов и уточнить их групповую принадлежность по классификации Mountain-Dresler.

При КТ-исследовании удалось визуализировать увеличенные прикорневые лимфатические узлы на одноименной с выявленным первичным опухолевым очагом стороне поражения и расценить их как N1 (локорегионарное метастатическое поражение) у 64 пациентов. При ЭУС-исследовании прикорневые группы лимфатических узлов недоступны для осмотра из-за предлежания являющейся акустическим барьером, препятствующим их визуализации, воздухоносной ткани легкого на пути распространения ультразвуковой волны. При КТ-исследовании увеличенные ЛУ, относящиеся к N2-распространению опухолевого поражения, были выявлены у 58 пациентов; при ЭУС-исследовании — в 50 случаях. Поражение N3

Таблица 4

Сводная таблица характеристика пациентов с РЛ по данным КТ и ЭУС

TNM-критерии	Параметр	КТ			ЭУС		
Первичный очаг (Т-критерий)							
Т	Справа/слева	39/33			—		
	Центральный/периферический	36/37			5/0		
Локорегионарное распространение (N-критерий)							
N	N1	64			—		
	N2	58			50		
	N3	24			29		
Видимые очаги по группам ЛУ		П	Л	Вс	П	Л	Вс
	1	5	4	9	0	0	0
	2	19	19	38	5	8	13
	3	28	7	35	0	0	0
	4	36	31	67	22	44	66
	5	10	17	27	0	2	2
	6	8	16	24	0	0	0
	7		55			63	
	8		22			30	
	10, 11, 12, 13		25			20	
Общее число осмотренных групп ЛУ			322			175	
Отдаленное распространение (M-критерий)							
	Надпочечник л/п		4/7			12/1	
	Кости		8			0	
	Головной мозг		10			0	
	Печень		5			0	
	Легкое		24			0	
	Плевра		8			2	

В табл. 4 представлены данные КТ- и ЭУС-оценки состояния легких и средостения у 72 пациентов по T-, N- и M-критериям. Оценка T-критерия при КТ-исследовании позволила выявить и локализовать первичный очаг. При ЭУС-исследовании, несмотря

на группы увеличенных ЛУ при КТ-исследовании выявлено в 24, при ЭУС — в 29 случаях.

Из-за влияния воздушных артефактов при ЭУС-исследовании невозможно осмотреть все группы увеличенных ЛУ средостения. В то же время при

КТ-исследовании также невозможность оценить все группы ЛУ обусловлена ограниченной разрешающей способностью метода. Однако по данным КТ можно получить исчерпывающую визуальную информацию о состоянии всего лимфоколлектора, а при ЭУС-исследовании визуализировать подавляющее большинство ЛУ, относящихся при стадировании к N2 критерию и выполнить их тонкоигольную пункцию. Так, данные по группам ЛУ и по возможности их визуализации при КТ, представлены в таблице, из которой также видно, что ЭУС позволяет визуализировать 2П, 2Л, 4П, 4Л, 7 и 8 группы лимфатических узлов. При этом визуализация 4П группы возможна при их значительном увеличении, проявляющемся оттеснением ткани легкого и прилеганием к стенке пищевода. Как видно из таблицы, при КТ-исследовании удалось визуализировать 322 очага увеличенных локорегионарных ЛУ у 72 пациентов, при ЭУС-исследовании — 175.

При оценке общей распространенности опухоли по M-критерию возможности ЭУС резко ограничены в силу специфичности метода, и возможности УЗ-сканирования только тех структур, которые прилегают к стенке ЖКТ. Из-за этих особенностей стандартной методики сканирования, в которую не входит исследование печени, ни одно метастатическое поражение печени при ЭУС выявлено не было. При

ния либо проведение дополнительного исследования с захватом данных областей. Результаты диагностики отдаленного метастазирования рака легкого также отображены в табл. 4.

После выполнения КТ и диагностической ЭУС выполнялась ЭУС-ТИП с целью морфологической верификации характера увеличенных лимфатических узлов. У 72 пациентов была выполнена ЭУС-ТИП увеличенных лимфатических узлов, визуализированных в группах 2Л, 4П, 4Л, 7 и 8 (табл. 5).

Таблица 5

Распределение выполненных ЭУС-ТИП в зависимости от группы лимфатических узлов

Показатель	Группа ЛУ				
	2Л	4Л	4П	7	8
Количество ЭУС-ТИП	2	12	10	39	9

Выбор увеличенного лимфатического узла для ТИП осуществлялся из соображений возможности, безопасности выполнения процедуры, а также при его соответствии N2-критерию.

82 тонкоигольных пункции (n=82) лимфатических узлов средостения были выполнены у 72 пациентов (N=72). Результаты и уточненный диагностический вывод после ЭУС-ТИП представлены в табл. 6.

Таблица 6

Результаты морфологического исследования ЭУС-ТИП

№	Уточнение диагноза	Кол-во пациентов	Всего ТИП	Кол-во однократных ТИП	Кол-во повторных ТИП	Кол-во 3-кратных ТИП
1	Аденокарцинома (НМРЛ)	34	17	34	—	—
	Плоскоклеточный (НМРЛ)	10		10	—	—
	Нейроэндокринный (МРЛ)	6		6	—	—
2	Лимфоидная ткань	12		10	2	—
	Саркоидоз	1		—	—	1
4	Элементы крови	9	9	3	14	—
5	Всего	72	82	63	16	3

исследовании надпочечников возможности ЭУС различаются в зависимости от стороны тела, если левый надпочечник является стандартной точкой изучения при выполнении ЭУС-средостения, то для визуализации правого надпочечника необходимо выходить за рамки стандартного протокола исследования, и, как видно из таблицы, правый надпочечник был визуализирован только в одном наблюдении, после предварительно выполненной КТ и высказанном при этом подозрении на его объемное увеличение. При КТ-исследовании надпочечники, легкие, плевра и, частично, печень входят в стандартный протокол исследования и в этом случае возможна визуализация этих органов для выявления их метастатического поражения. Для исследования головного мозга, костей, печени требуется отхождение от стандартного протокола и расширения исследова-

При однократной ЭУС-ТИП получить информативный материал удалось не у всех пациентов, в связи с чем в 8 наблюдениях выполнялась повторная пункция, а в одном случае — трехкратная.

При первичном выполнении ЭУС-ТИП у 72 пациентов в 60 из 63 случаев материал был информативен и достаточен для суждения о диагнозе, из них в 50 поставлен онкологический диагноз, в 10 — доброкачественный характер лимфаденопатии. В 3 случаях были получены элементы крови, этих пациентов повторно для выполнения ЭУС-ТИП не направляли.

Двукратная пункция выполнялась у 8 пациентов. Из них после выполнения повторной ЭУС-ТИП элементы крови получены 6 пациентов, а у двух после выполнения ЭУС-ТИП подтверждена лимфаденопатия доброкачественного генеза. Шесть пациентов после выполнения ЭУС-ТИП и получения

морфологического заключения о наличии в исследуемом материале затрудняющих цитологическую оценку форменных элементов крови повторно, для выполнения ЭУС-ТИП, не обращались.

Трехкратная пункция потребовалась у одного пациента, которому при проведении первой и второй пункции данные морфологического исследования выносили лишь предположение наличия саркоидоза.

12 пациентам после ЭУС-ТИП лимфоузлов средостения в дальнейшем выполнены оперативные вмешательства различного объема с последующим морфологическим исследованием операционного материала. Из числа этих больных по данным цито-/гистологического исследования материала, полученного при ЭУС-ТИП у 4 был диагностирован рак, у 4 — лимфоидная гиперплазия, у 4 — элементы крови. Таким образом, у 4 по результатам ЭУС-ТИП был выставлен онкологический диагноз, у 8 — данных за онкологию не получено. При морфологическом исследовании операционного материала выявлено, что увеличенные лимфатические узлы были во всех 12 случаях: в 5 — их опухолевое поражение, в 7 — лимфоидная гиперплазия.

Результаты исследования. Исследование показало, что КТ является опорным методом исследования пациентов, страдающих раком легкого. При КТ возможна визуализация первичного очага, лимфаденопатии и отдаленных метастазов. По возможности визуализации всех групп лимфатических узлов средостения в абсолютном числе КТ превосходит ЭУС, выполненную из просвета верхних отделов ЖКТ. Так, при обследовании 72 пациентов при КТ выявлено 322 группы увеличенных ЛУ, при ЭУС — 175. КТ позволяет детально визуализировать ЛУ, относящиеся к N1-критерию (10–14 группы ЛУ). Визуализация этих групп ЛУ в подавляющем большинстве исследований при ЭУС не представляется возможной. В этой связи при потенциально операбельном раке легкого целесообразно выполнение КТ-исследования с оценкой локорегионарного метастазирования и при необходимости выполнение диагностической ЭУС средостения с целью подтверждения отсутствия наличия увеличенных лимфатических узлов средостения.

При исследовании групп ЛУ, относящихся к N2-критерию оценки стадии опухолевого поражения, обе методики (КТ и ЭУС) сопоставимы, визуально было проведено стадирование, где при КТ группы ЛУ в данной зоне визуализированы в 58 случаях, при ЭУС — в 50. КТ продемонстрировала себя как методика, лучше чем ЭУС выявляющая 5 и 6 группы увеличенных ЛУ (27/0 и 24/0 соответственно). Однако при оценке возможности КТ и ЭУС-визуализации 2, 4, 7, 8 групп ЛУ при КТ выявлено 182 локуса с увеличенными ЛУ, при ЭУС — 172: 38/13, 67/66, 55/63, 22/30 соответственно, что свидетельствует о сопоставимости диагностической эффективности методик.

При визуализации 2 группы ЛУ КТ выявила по 19 патологических локусов справа и слева, ЭУС — 5 и 8 соответственно. Низкая выявляемость ЛУ данной зоны при ЭУС объясняется относительной сложностью выполнения исследования, связанной с провокацией глотательного рефлекса и с повышенным рвотным рефлексом, возникающими при позиционировании дистального конца эхоэндоскопа в зоне интереса, с индивидуальными анатомическими особенностями — короткой шеей некоторых пациентов, а также положением тела пациента во время исследования. С учетом того, что влияние перечисленных факторов можно контролировать, ЭУС-исследование данной зоны (выше уровня дуги аорты в проекции плечевого ствола, левых сонной и подключичной артерий) технически выполнимы и диагностический результат может быть оптимизирован тщательным и методичным техническим выполнением исследования.

При визуализации 4 группы ЛУ КТ и ЭУС выявили соответственно 67 (36 справа, 31 слева) и 66 (22 справа, 44 слева) патологических локусов. «Неоднородность» результатов при сравнительной оценке выявляемости патологических локусов при КТ и ЭУС возможно обусловлена следующими обстоятельствами:

а) 4П группа ЛУ не является зоной, доступной для качественного ЭУС-сканирования при неизменной регионарной анатомии, а также при наличии незначительно увеличенных и не приводящих к оттеснению легочной ткани лимфатических узлов, визуализация которых крайне затруднительна;

б) при существенном увеличении лимфатических узлов, как и при формировании опухолевого конгломерата достаточного размера, когда ЛУ 4П группы прилежат к стенке пищевода, эти патологические локусы становятся доступными для сканирования из просвета пищевода, что и подтверждено результатами исследования.

При ЭУС-сканировании 4Л группы визуализировано больше по сравнению с КТ патологических локусов, что может быть объяснено преимуществами разрешающей способности метода при выполнении ЭУС-исследования в on-line режиме перед КТ и при подозрении на наличие увеличенных ЛУ данной зоны ЭУС должна выполняться в обязательном порядке.

При исследовании 7 и 8 групп ЛУ полученные данные также сопоставимы: 7 группа — КТ — 55, ЭУС — 63, 8 группа — 22 и 30 патологических локусов соответственно. Несколько лучшие результаты ЭУС визуализации можно также объяснить преимуществами этого исследования, выполняемого в on-line режиме, что позволяет обнаруживать мельчайшие объекты, выводимые в УЗ-окне.

Таким образом, у пациентов с пограничными состояниями, подозрением или наличием лимфаденопатии, соответствующей критерию N2, где решается вопрос о резектабельности опухоли или о про-

ведения адьювантной/неоадьювантной противоопухолевой терапии, после выявления на КТ увеличенных ЛУ необходимо выполнять ЭУС для визуализации / подтверждения наличия увеличенных ЛУ средостения с последующим проведением их тонкоигольной пункции.

Тонкоигольная пункция является важным этапом объективного стадирования рака легкого и констатации характера изменений увеличенных лимфоузлов средостения, что предопределяет выбор адекватной тактики лечения. У 72 пациентов ЭУС-ТИП была проведена с целью констатации факта метастатического поражения лимфоузлов средостения (N2-критерий). У 63 пациентов из 72 удалось получить информативный биопсийный материал. Общая эффективность методики составила 87,5%. У 50 (79%) из 63 пациентов было подтверждено наличие опухолевого поражения ЛУ средостения, у 12 (19%) — изменения ЛУ были обусловлены лимфоидной гиперплазией, в одном наблюдении (2%) лимфаденопатия была вызвана саркоидозом.

У 9 (13,5%) пациентов пункционный материал был неинформативным (представлен форменными элементами крови, затрудняющими идентификацию при цитологическом исследовании иных клеточных структур), в связи с чем лимфаденопатии не был уточнен. Из этих пациентов у 3 ЭУС-ТИП выполнена однократно, у 6 — двукратно. Из них 4 пациента в последующем подверглись хирургическому вмешательству и морфологическому исследованию резецированного материала, где опухолевых клеток в увеличенных лимфатических узлах найдено не было.

При проведении сравнения результатов ЭУС, морфологического исследования биопсийного материала, полученного путем ЭУС-ТИП и морфологического исследования операционного материала (N=12), чувствительность и специфичность эндосонографии как метода визуализации увеличенных лимфоузлов составила по 100% соответственно, чувствительность ЭУС-ТИП в морфологической верификации результатов ЭУС — 80%, специфичность — 100%, прогностическая ценность положительного результата (PV+) — 100%, прогностическая ценность отрицательного результата (PV-) — 88%.

Выводы. КТ — важный метод обследования, который должен проводиться у всех пациентов с раком легкого с целью выявления лимфаденопатии средостения. При отрицательных результатах исследования необходимо выполнение ЭУС средо-

стения для подтверждения отсутствия лимфаденопатии и выбора тактики лечения. При положительном результате КТ-исследования выполнение ЭУС средостения необходимо для обнаружения ЛУ, доступных для последующей ЭУС-ТИП с целью морфологической верификации диагноза, при отрицательных данных морфологического исследования пункционного материала — решение вопроса о хирургическом вмешательстве, либо о применении иных методов противоопухолевого лечения. При ЭУС средостения возможна визуализация 4Л, 7, 8 групп ЛУ, а также ЛУ 4П группы (при их значительном увеличении), ЛУ 2Л и 2П групп с условием безусловно тщательного и методичного выполнения исследования с использованием оптического увеличения ультразвукового изображения при визуализации зон расположения этих групп ЛУ.

Таким образом, эндоскопическая ультрасонография из просвета верхних отделов желудочно-кишечного тракта является методикой, которая занимает клинически значимое место в алгоритме обследования больных раком легкого. В подавляющем большинстве случаев, как показывает проведенное исследование, удается визуализировать и морфологически верифицировать характер изменений лимфатических узлов средостения, относимых к N-2 критерию локорегионарного метастазирования рака легкого с целью выбора рациональной тактики лечения больных. С учетом безопасности, относительной простоты выполнения, лучшей переносимости в сравнении с другими инвазивными исследованиями (медиастиноскопия), возможности выполнения в амбулаторных условиях, отсутствия в подавляющем большинстве случаев необходимости оказания анестезиологического пособия ЭУС и ЭУС-ТИП можно рекомендовать как рутинные в ходе обследования пациентов, страдающих раком легкого.

Для оптимизации диагностического алгоритма, ЭУС и ЭУС-ТИП необходимо выполнять после КТ-исследования органов грудной клетки с оценкой факта наличия и уточнения локализации первичного опухолевого очага, обнаружения лимфаденопатии средостения, топической локации увеличенных ЛУ согласно классификации Mountain-Dresler. Эндоскопическая ультрасонография (ЭУС и ЭУС-ТИП) в диагностическом алгоритме позволяет обнаруживать, классифицировать визуализированные лимфатические узлы, морфологически верифицировать характер лимфаденопатии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Давыдов М. И., Аксель Е. М. // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН. — 2010. — Т. 21, № 2 (80), прил. 1.
2. Rami-Porta R. The revised TNM staging system for lung cancer / R. Rami-Porta, J. J. Crowley, P. Goldstraw // Ann. Thorac. Cardiovasc Surg. — 2009. — Vol. 15. — P. 4–9.
3. Rusch V. The IASLC lung cancer staging project: proposals for the revision of the N descriptors in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer / V. Rusch, J. Crowley, D. J. Giroux et al. // J. Thorac Oncol. — 2007. — Vol. 2. — P. 603–612.

4. *Marshall H. M.* The science behind the 7th edition Tumour, Node, Metastasis staging system for lung cancer / H. M. Marshall, S. C. Leong, R. V. Bowman et al. // *Respirology*.— 2012.— Vol. 17.— P. 247–260.
5. *Maher A. R.* Treatment of metastatic non-small cell lung cancer: a systematic review of comparative effectiveness and cost-effectiveness / A. R. Maher, I. M. Miake-Lye, J. M. Beroes et al.— Washington (DC): Department of Veterans Affairs (US), 2012.— Oct. VA Evidence-based Synthesis Program Reports.
6. *Silvestri G. A.* Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines / G. A. Silvestri, A. V. Gonzalez, M. A. Jantz et al. // *Chest*.— 2013.— Vol. 143.— P. e211S–50S.
7. *Naruke T.* The importance of surgery in non-small cell carcinoma of the lung with mediastinal lymph node metastasis / T. Naruke, T. Goya, R. Tsuchiya et al. // *Ann Thorac Surg*.— 1988.— Vol. 46.— P. 603–610.
8. *Weder W.* Pneumonectomy is a valuable treatment option after neoadjuvant therapy for stage III non-small-cell lung cancer / W. Weder, S. Collaud, W. E. Eberhardt et al. // *J. Thorac Cardiovasc Surg*.— 2010.— Vol. 139.— P. 1424–1430.
9. *Veeramachaneni N. K.* Management of stage IIIA non-small cell lung cancer by thoracic surgeons in North America / N. K. Veeramachaneni, R. H. Feins, B. J. Stephenson et al. // *Ann. Thorac Surg*.— 2012.— Vol. 94.— P. 922–926.
10. *Van Meerbeek J. P.* Randomized controlled trial of resection versus radiotherapy after induction chemotherapy in stage IIIA-N2 non-small-cell lung cancer / J. P. Van Meerbeek, G. W. Kramer, P. E. Van Schil et al. // *J. Natl. Cancer Inst*.— 2007.— Vol. 99.— P. 442–450.
11. *Sculier J. P.* Nonsmall cell lung cancer / J. P. Sculier // *Eur. Respir. Rev*.— 2013.— Vol. 22.— P. 33–36.
12. *Gilligan D.* Preoperative chemotherapy in patients with resectable non-small cell lung cancer: results of the MRC LU22/NVALT 2/EORTC 08012 multicentre randomised trial and update of systematic review / D. Gilligan, M. Nicolson, I. Smith et al. // *Lancet*.— 2007.— Vol. 369.— P. 1929–1937.
13. *Burdett S. S.* Chemotherapy and surgery versus surgery alone in non-small cell lung cancer. *Cochrane Database* / S. S. Burdett, L. A. Stewart, L. Rydzewska // *Syst. Rev*.— 2007.— Vol. (3).— CD006157.
14. *Detterbeck F.* What to do with «Surprise» N2?: intraoperative management of patients with non-small cell lung cancer / F. Detterbeck // *J. Thorac Oncol*.— 2008.— Vol. 3.— P. 289–302.
15. *Berghmans T.* Survival improvement in resectable non-small cell lung cancer with (neo)adjuvant chemotherapy: results of a meta-analysis of the literature / T. Berghmans, M. Paesmans, A. P. Meert et al. // *Lung Cancer*.— 2005.— Vol. 49.— P. 13–23.
16. *Nakamura H.* Role of preoperative chemotherapy for non-small cell lung cancer: a meta-analysis / H. Nakamura, N. Kawasaki, M. Taguchi et al. // *Lung Cancer*.— 2006.— Vol. 54.— P. 325–329.
17. *Hanna J. M.* Contraindications of video-assisted thoracoscopic surgical lobectomy and determinants of conversion to open / J. M. Hanna, M. F. Berry, T. A. D'Amico // *J. Thorac. Dis*.— 2013.— Vol. 5 (Suppl. 3).— P. S182–S189.
18. *Lim E.* Guidelines on the radical management of patients with lung cancer / E. Lim, D. Baldwin, M. Beckles et al. // *Thorax*.— 2010.— Vol. 65, Suppl. 3.— P. iii1–iii27.
19. *Kirsh M. M.* Mediastinal metastases in bronchogenic carcinoma: influence of postoperative irradiation, cell type and location / M. M. Kirsh, H. Sloan // *Ann. Thorac. Surg*.— 1982.— Vol. 33.— P. 459–463.
20. *Kirsh M. M.* Effects of postoperative mediastinal radiation on completely resected stage II and III epidermoid cancer of the lung. The lung cancer study group / M. M. Kirsh, H. Sloan // *N. Engl. J. Med*.— 1986.— Vol. 315.— P. 1377–1381.
21. *Kirsh M. M.* Postoperative radiotherapy for non-small cell lung cancer. PORT meta-analysis trialists group / M. M. Kirsh, H. Sloan // *Cochrane Database Syst Rev*.— 2005.— Vol. 18.— P. CD002142
22. *Saynak M.* Current status of postoperative radiation for non-small-cell lung cancer / M. Saynak, D. S. Higginson, D. E. Morris et al. // *Semin Radiat Oncol*.— 2010.— Vol. 20.— P. 192–200.
23. *Le Pêchoux C.* Role of postoperative radiotherapy in resected non-small cell lung cancer: a reassessment based on new data / C. Le Pêchoux // *Oncologist*.— 2011.— Vol. 16.— P. 672–681.
24. *Aronchick J. M.* CT of mediastinal lymph nodes in patients with non-small cell lung carcinoma // *Radiol. Clin. North Am*.— 1990.— Vol. 28.— P. 573–581.
25. *Staples C. A.* Mediastinal nodes in bronchogenic carcinoma: comparison between CT and mediastinoscopy / C. A. Staples, N. L. Müller, R. R. Miller et al. // *Radiology*.— 1988.— Vol. 167.— P. 367–372.
26. *Lee N.* Patterns of internal echoes in lymph nodes in the diagnosis of lung cancer metastasis / N. Lee, K. Inoue, R. Yamamoto, H. Kinoshita // *World J. Surg*.— 1992.— Vol. 16.— P. 986–993.
27. *Izbicki J. R.* Accuracy of computed tomographic scan and surgical assessment for staging of bronchial carcinoma. A prospective study / J. R. Izbicki, O. Thetter, O. Karg et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg*.— 1992.— Vol. 104.— P. 413–420.
28. *Richey H. M.* Thoracic CT scanning in the staging of bronchogenic carcinoma / H. M. Richey, J. I. Matthews, R. A. Helsel, H. Cable // *Chest*.— 1984.— Vol. 85 (February).— P. 218–221.
29. *Tolozza E. M.* Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence / E. M. Tolozza, L. Harpole, F. Detterbeck, D. C. McCrory // *Chest*.— 2003.— Vol. 123.— P. 157S–166S.
30. *Fernández-Esparrach G.* New Endoscopic Ultrasound (EUS) Applications in Lung Cancer: Evaluation of Patients With Negative Mediastinal CT and Re-Staging After Neoadjuvant Treatment / G. Fernández-Esparrach, O. Sendino, A. Ginès // *Arch. Bronconeumol*.— 2011.— Vol. 47, N 08.— P. 410–414.
31. *Annema J. T.* Endoscopic ultrasound added to mediastinoscopy for preoperative staging of patients with lung cancer / J. T. Annema, M. I. Versteegh, M. Veselic et al. // *JAMA*.— 2005.— Vol. 294.— P. 931–936.
32. *Annema J. T.* Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer and its impact on surgical staging c // *J. Clin. Oncol*.— 2005.— Vol. 23.— P. 8357–8361.
33. *Kiser A. C.* General aspects of surgical treatment / A. C. Kiser, F. C. Detterbeck // F. C. Detterbeck, M. P. Rivera, M. A. Socinski et al. eds. *Diagnosis and Treatment of Lung Cancer: an Evidence-Based Guide for the Practicing Clinician*.— Philadelphia, PA: WB Saunders, 2001.— P. 133–147.
34. *Rusch V. W.* The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the

- TNM classification for lung cancer / V. W. Rusch, H. Asamura, H. Watanabe et al. // *J. Thorac. Oncol.* — 2009. — Vol. 4. — P. 568–577.
35. *Asamura H.* Lobe-specific extent of systematic lymph node dissection for non-small cell lung carcinomas according to a retrospective study of metastasis and prognosis / H. Asamura, H. Nakayama, H. Kondo et al. // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1999. — Vol. 117 (6). — P. 1102–1111.
36. *Wallace M. B.* Minimally invasive endoscopic staging of suspected lung cancer / M. B. Wallace, J. M. Pascual, M. Raimondo et al. // *JAMA.* — 2008. — Vol. 299. — P. 540–546.
37. *Herth F. J.* Combined endoscopic-endobronchial ultrasound-guided fine-needle aspiration of mediastinal lymph nodes through a single bronchoscope in 150 patients with suspected lung cancer / F. J. Herth, M. Krasnik, N. Kahn et al. // *Chest.* — 2010. — Vol. 138. — P. 790–794.
38. *Ohnishi R.* Combined endobronchial and endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for mediastinal nodal staging of lung cancer / R. Ohnishi, I. Yasuda, T. Kato et al. // *Endoscopy.* — 2011. — Vol. 43. — P. 1082–1089.
39. *Larsen S. S.* Endoscopic ultrasound guided biopsy versus mediastinoscopy for analysis of paratracheal and subcarinal lymph nodes in lung cancer staging / S. S. Larsen, P. Vilmann, M. Krasnik et al. // *Lung Cancer.* — 2005. — Vol. 48. — P. 85–92.
40. *Wallace M. B.* Endoscopic ultrasound in lung cancer patients with a normal mediastinum on computed tomography / M. B. Wallace, J. Ravenel, M. I. Block et al. // *Ann. Thorac Surg.* — 2004. — Vol. 77. — P. 1763–1768.
41. *Larsen S. S.* Endoscopic ultrasound guided biopsy performed routinely in lung cancer staging spares futile thoracotomies: Preliminary results from a randomised clinical trial / S. S. Larsen, P. Vilmann, M. Krasnik et al. // *Lung Cancer.* — 2005. — Vol. 49. — P. 377–385.
42. *Annema J. T.* Endoscopic ultrasound added to mediastinoscopy for preoperative staging of patients with lung cancer / J. T. Annema, M. I. Versteegh, M. Veselić et al. // *JAMA.* — 2005. — Vol. 294. — P. 931–936.
43. *Бурдюков М. С.* Методические рекомендации по выполнению эндоскопической ультрасонографии из просвета верхних отделов желудочно-кишечного тракта в режиме конвексного сканирования и тонкоигольной пункции под ее контролем / М. С. Бурдюков, А. М. Нечипай, И. Н. Юричев и др. // *Клиническая эндоскопия.* — 2012. — № 4. (36). — С. 2–27.
44. *Silvestri G. A.* Methods for staging nonsmall cell lung Cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines / G. A. Silvestri, A. V. Gonzalez, M. A. Jantz et al. // *Chest.* — 2013. — Vol. 143. — P. e211S–50S.
45. *Detterbeck F. C., Boffa D. J., Tanoue L. T.* // *Chest.* — 2009. — Vol. 136 (1). — P. 260–271.
46. *Goldstraw P.* The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours / P. Goldstraw, J. Crowley, K. Chansky et al. // *Thorac Oncol.* — 2007. — Vol. 2 (8). — P. 706–714.

Поступила в редакцию: 22.10.2014 г.

Контакт: Бурдюков Михаил Сергеевич, burdyukov@rambler.ru



Российская Академия Наук

Институт Мозга Человека

В Институте мозга человека открыт набор в аспирантуру по следующим специальностям:

- лучевая диагностика, лучевая терапия;
- нервные болезни;
- нейрохирургия;
- медицинская психология;
- физиология;
- патологическая физиология.

Обучение проводится в очной, заочной форме, на бюджетной и коммерческой основе. Также проводится набор в ординатуру по специальности:

- рентгенология.

Контактная информация:

Телефон отдела аспирантуры: +7 (812) 234-93-43
<http://www.ihb.spb.ru>