

Эндобронхиальная ультрасонография с аспирационной биопсией лимфоузлов средостения и видеоассистированная медиастиральная лимфаденэктомия в выявлении «скрытого» N2-N3 метастазирования у больных немелкоклеточным раком легкого

А.А. Скороход^{1,2}, А.Р. Козак¹, И.В. Васильев¹, А.О. Нефедов¹, И.А. Зайцев¹, М.А. Атюков², А.С. Петров^{2,3}, П.К. Яблонский^{1,3}

¹ Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии

² Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург

³ Санкт-Петербургский государственный университет

Endobronchial ultrasonography with aspiration biopsy of the mediastinal lymph nodes and video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy in detecting "occult" N2-N3 metastasis in patients with non-small cell lung cancer

A. Skorokhod^{1,2}, A. Kozak¹, I. Vasil'ev¹, A. Nefedov¹, I. Zajcev¹, M. Atyukov², A. Petrov^{2,3}, P. Yablonskiy^{1,3}

¹ St. Petersburg Research Institute of Phthisiopulmonology

² City multidisciplinary hospital № 2, St. Petersburg

³ St. Petersburg State University

© Коллектив авторов, 2020 г.

Резюме

В отборе пациентов с немелкоклеточным раком легкого для хирургического лечения важным условием является оценка состояния медиастиральных лимфоузлов. Особую проблему составляют больные с неувеличенными по данным МСКТ лимфоузлами средостения. Частота их «скрытого» pN2-N3 поражения может достигать 22–41%. **Цель исследования** заключалась в изучении возможностей эндобронхиальной ультрасонографии с тонкоигольной аспирационной

биопсией (ЭБУС/ТАБ) лимфоузлов средостения и видеоассистированной медиастиральной лимфаденэктомии (ВАМЛА) в выявлении «скрытого» N2-N3 метастазирования у больных НМРЛ. **Материалы и методы исследования.** В исследование включены материалы обследования и лечения 51 пациента с НМРЛ. Критериями включения явились: центральная локализация опухоли, периферические опухоли стадии cT2 и выше, стадия cN1, отсутствие медиастиральной лимфаденопатии по данным МСКТ. Всем больным выполнена

ЭБУС/ТАБ. При подтверждении стадии N2-N3 по данным планового морфологического исследования пациент направлялся на неоадьювантную терапию. При отрицательных результатах выполняли радикальную операцию. При неадекватных результатах аспирационной биопсии выполняли ВАМЛА со срочным морфологическим исследованием одного выборочного лимфоузла из станций 4R, 4L, 7. При исключении их метастатического поражения в том же наркозе выполняли анатомическую резекцию легкого с систематической лимфодиссекцией. **Результаты.** Общий уровень pN2-N3 поражения составил 18,6% (9/51). Метастазы в лимфоузлы средостения статистически преобладали в группе больных со стадией cN1 — 40% случаев (6/15). Факт метастатического поражения лимфоузлов не зависел от адекватности аспирационного биоптата. Метастатическое поражение лимфоузлов, удаленных при ВАМЛА, было выявлено постфактум по результатам планового гистологического исследования. Чувствительность ВАМЛА составила 71%, а ПЦОО — 91%. Показатели чувствительности и ПЦОО ЭБУС/ТАБ составили 11 и 84% соответственно. **Заключение.** Стадия cN1 является фактором крайне высокого риска «скрытого» метастазирования. Для исключения регионарного поражения неувеличенных медиастинальных лимфоузлов ЭБУС/ТАБ недостаточно. Необходимым условием применения ВАМЛА в рамках N-стадирования пациентов с высоким риском «скрытого» метастазирования является применение ее в качестве самостоятельной операции с обязательным плановым исследованием всех удаленных лимфатических узлов.

Ключевые слова: НМРЛ, инвазивное стадирование, «скрытые» метастазы, N-стадия рака легкого, ЭБУС/ТАБ, ВАМЛА

Summary

The condition of the mediastinal lymph nodes is an important factor in the selection of patients with non-small cell lung cancer for surgical treatment. Of particular concern are patients with not enlarged mediastinal lymph nodes

according to CT-scan. The frequency of their "occult" pN2-N3 lesions can reach 22–41%. The aim of the study was to assay the possibilities of endobronchial ultrasonography with transbronchial needle aspiration (EBUS/TBNA) of mediastinal lymph nodes and video-assisted mediastinal lymphadenectomy (VAMLA) in detecting "occult" N2-N3 metastasis in patients with NSCLC. **Materials and methods:** 51 patients with proved NSCLC were included in this study. Inclusion criteria were: central tumor localization, peripheral cT2 tumors of more, cN1 stage, absence of mediastinal lymphadenopathy according to CT-scan. All patients performed EBUS/TBNA. Upon confirmation of the N2-N3 stage according to the data of a planned morphological study, the patient was referred to neoadjuvant therapy. With negative results, radical lung resection was performed. With inadequate results of an aspiration biopsy, VAMLA was performed with a frozen section study of one selective lymph node from stations 4R, 4L, 7. If their metastatic lesion was excluded in the same anesthesia, anatomical lung resection with systematic lymphodissection was performed. **Results.** The overall level of pN2-N3 lesion was 18.6% (9/51). Metastases to the mediastinal lymph nodes statistically prevailed in the group of patients with cN1 stage — 40% of cases (6/15). The fact of metastatic lesion of the lymph nodes did not depend on the adequacy of the aspiration biopsy. A metastatic lesion of the lymph nodes removed during VAMLA was revealed after the fact according to the results of a planned histological examination. The sensitivity of VAMLA was 71%, and PNV — 91%. Sensitivity and PNV of EBUS/TAB were 11% and 84%, respectively. **Conclusion.** cN1-stage is a factor of extremely high risk of "occult" metastasis. To exclude a regional lesion of not enlarged mediastinal lymph nodes, EBUS/TBNA is not enough. A necessary condition for the use of VAMLA in the framework of N-staging of patients with a high risk of "occult" metastasis is its use as an independent operation, with a mandatory planned study of all removed lymph nodes.

Keywords: NSCLC, invasive staging, occult nodal metastasis, N-stage lung cancer, EBUS/TBNA, VAMLA

Введение

Тактика лечения и прогноз при немелкоклеточном раке легкого (НМРЛ) зависят от установленной стадии. При отборе пациентов для хирургического лечения важным условием является исключение метастатического поражения медиастинальных лимфоузлов [1].

В соответствии с общепринятыми протоколами пациенты с увеличенными и/или метаболически активными медиастинальными лимфоузлами при НМРЛ относятся к группе высокого риска N2-N3 метастази-

рования. Этим больным, согласно G.A. Silvestri и соавт. (2013) и P. De Leyn и соавт. (2014), рекомендуется выполнение инвазивного стадирования, что позволяет избежать напрасной резекции легкого при стадиях N2 и N3 [2, 3]. Однако даже при отсутствии метаболической активности и увеличения медиастинальных лимфоузлов в ряде случаев у больных с НМРЛ уровень «скрытого» pN2-N3 поражения может достигать 22–41% [4]. В группу риска, согласно протоколам N-стадирования, входят случаи центральной локализации опухоли (независимо от ее размера), опухоли более

3 см в диаметре (сT2 стадия и выше, независимо от локализации), а также случаи с вовлечением корневых лимфоузлов (стадия cN1) [2, 3, 5].

В то же время для оценки N-стадии при неувеличенных лимфоузлах диагностические возможности рекомендованных методов ограничены. Так, было показано, что чувствительность ПЭТ/КТ может снижаться до 32,4% [6]. И поэтому большинство руководств акцентируют внимание на необходимости применения инвазивных методов стадирования в данной группе больных. В качестве первого этапа рекомендуется эндобронхиальная ультрасонография с тонкоигольной аспирационной биопсией лимфоузлов средостения (ЭБУС/ТАБ) [2, 3, 5]. Однако частота получения адекватного материала при выполнении аспирационной биопсии из лимфоузлов нормального размера составляет в среднем 65% [7]. Чувствительность метода в этом случае составляет лишь 36,7–60% [8]. Не выявленные до этапа резекции легкого метастазы в данном случае обуславливают худший отдаленный прогноз в сравнении с пациентами стадий pN0–N1 [4].

Ситуацию усугубляет отсутствие единой позиции авторов в оценке результатов эндоскопической трансbronхиальной пункции медиастинальных лимфатических узлов. Оказалось, что даже в экспертных центрах частота так называемых «неадекватных» ответов в этой группе больных достигает 50%. И ряд исследователей готовы приравнять неадекватные ответы к отрицательным и направить пациента на хирургическое лечение [9, 10]. Другие настаивают на необходимости применения хирургических методов N-стадирования для проверки даже отрицательных результатов эндоскопического метода, рекомендуя видеоассистированную медиастинальную лимфаденэктомию (ВАМЛА) [11].

Представляло интерес провести сравнительное исследование информативности ЭБУС/ТАБ и ВАМЛА в оценке N-стадии у пациентов с высоким риском «скрытого» метастазирования, а также определить факторы риска «скрытого» N-метастазирования, доступные для выявления с помощью мультиспиральной компьютерной томографии, как наиболее распространенного метода.

Материалы и методы исследования

В нерандомизированное сплошное когортное исследование включены материалы обследования и лечения 51 пациента с НМРЛ, проходивших лечение в Центре торакальной хирургии Санкт-Петербургского НИИ фтизиопульмонологии и в Центре интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии Городской многопрофильной больницы № 2 г. Санкт-Петербурга с апреля 2017 по июнь 2019 г. [3]. Критериями вклю-

чения являлись: центральная локализация опухоли (эндоскопическая картина поражения проксимальнее бронха 3 порядка), периферические опухоли более 3 см в диаметре (стадия сT2 и выше), увеличение корневых лимфоузлов (стадия cN1), отсутствие медиастинальной лимфаденопатии по данным МСКТ (диаметр лимфоузлов средостения не превышал 10 мм по короткой оси в аксиальном сечении КТ-скана), что соответствовало руководству ESTS (2014). Работа одобрена локальным Этическим комитетом СПб НИИ фтизиопульмонологии.

Стандартный протокол клинического исследования больных включал: общие анализы крови и мочи, оценку биохимических показателей и коагулограммы, электрокардиографию, спирометрию с оценкой диффузионной способности легких, мультиспиральную компьютерную томографию груди и живота (томограф Toshiba Aquilion Prime 160), видеобронхоскопию.

Таблица 1

Характеристика пациентов, включенных в исследование (n=51, средний возраст 64±8 лет)

Характеристика		Количество	
		абс. число	%
Мужчины		37	73
Левосторонний рак		31	61
Центральный рак		24	47
Верхне-/среднедолевая локализация		25 (2)	49 (4)
Нижнедолевая локализация		24	47
сT-стадия	T1	7	13,5
	T2	24	47
	T3	13	26
	T4	7	13,5
cN-стадия	N0	36	71
	N1	15	29
Клиническая стадия (VIII издание TNM)	IA	5	10
	IB	12	23
	IIA	5	10
	IIB	18	35
	IIIA	11	22
Гистология	Плоскоклеточный	26	51
	Аденокарцинома	19	37
	Диморфный	2	4
	Немелкоклеточный (без уточнения)	4	8

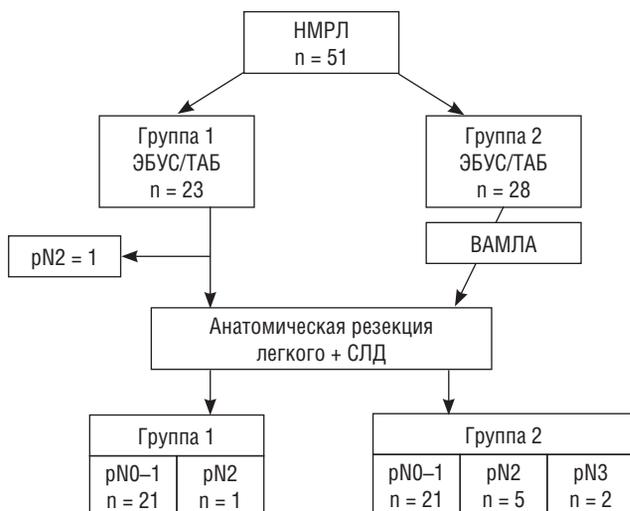


Рис. 1. Дизайн-схема исследования. НМРЛ — немелкоклеточный рак легкого; ЭБУС/ТАБ — эндобронхиальная ультрасонография с тонкоигольной аспирационной биопсией; ВАМЛА — видеоассистированная медиастинальная лимфаденэктомия; СЛД — систематическая лимфодиссекция

Клиническая стадия заболевания оценивалась в соответствии с VIII изданием международной анатомической классификации TNM на основании данных мультиспиральной компьютерной томографии с внутривенным болюсным контрастированием и видеоbronхоскопии.

Характеристики включенных пациентов представлены в табл. 1.

Из таблицы видно, что мужчины составили 73%, несколько чаще имелась левосторонняя локализация опухоли (61%). Преобладали пациенты со стадиями cT2 и T3 — 73%, размер опухоли у которых был более 3 см (в случае периферической локализации — 63%) и/или она имела распространение на главный бронх. Одна треть пациентов имела увеличение «корневых» лимфоузлов — стадию cN1. Всем пациентам, включенным в исследование, было показано применение инвазивных методов N-стадирования. В гистологической структуре преобладал плоскоклеточный рак в половине случаев.

Пациенты были разделены на две группы в зависимости от полученных результатов аспирационной биопсии и применяемых методов инвазивного N-стадирования (рис. 1). Всем пациентам первично выполнялась ЭБУС/ТАБ. После получения результата планового морфологического исследования пациенты с выявленными метастазами направлялись на неoadъювантное лечение; пациенты с отрицательным результатом пункции — на хирургическое лечение; при получении неадекватных результатов пункции хотя бы из одной ипсилатеральной станции пациенту выполняли ВАМЛА и анатомическую резекцию легкого в одном наркозе.

Методика эндобронхиальной ультрасонографии

Биопсия выполнялась в соответствии с рекомендациями European Society of Gastrointestinal Endoscopy, European Respiratory Society и European Society of Thoracic Surgeons [12].

Исследование производилось в условиях многокомпонентной общей анестезии. Вентиляция легких обеспечивалась через ларингеальную маску, в канал которой вводился ультразвуковой бронхоскоп (EB 1970 UK; HOYA Pentax, Tokyo, Japan). Ультрасонография выполнялась с применением сканера EUB 5500 (Hitachi Medical Systems; Hitachi, Ltd, Japan). Визуализировались последовательно группы 2R, 4R, 7, 4L, 2L, фиксировались размеры по двум осям.

При помощи иглы для трансbronхиальной аспирации размером 22G выполнялась пункция лимфатических узлов, подлежащих к бронхиальной стенке. Во всех случаях пунктировали минимум три станции лимфоузлов средостения: нижние паратрахеальные (4R и 4L группы) и бифуркационная (группа 7), в каждой из которых трижды пунктировали по одному лимфоузлу в соответствии с рекомендациями Международного общества бронхологов и интервенционных пульмонологов [13]. Пункция верхних паратрахеальных лимфоузлов выполнялась, если их диаметр превышал 5 мм. Среднее время вмешательства составило 38 ± 12 мин. Каких-либо осложнений ЭБУС/ТАБ не отмечено.

Аспират из каждой станции фиксировался в формалине, по принятой в клинике методике создавался цитоблок и выполнялась морфологическая диагностика [14]. Для оценки результатов морфологического исследования аспирата использовались следующие критерии:

- 1) неадекватный материал — отсутствие в аспирате лимфоидной ткани или опухолевых клеток;
- 2) адекватный материал:
 - а) отрицательный результат — отсутствие в морфологическом материале признаков опухоли при наличии лимфоцитов и/или ткани лимфоузла;
 - б) положительный результат — наличие в морфологическом материале опухолевых клеток [15].

Общее количество исследованных станций лимфоузлов при ЭБУС/ТАБ составило 169 (в среднем $3,4 \pm 0,4$ на каждого пациента). Пункция лимфоузлов 2R и 2L выполнена в 9 и 7 случаях соответственно.

Методика видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии

Операция выполнялась под общей анестезией с эндотрахеальной интубацией в условиях билатеральной легочной вентиляции. Манипуляции произ-

водились через хирургический видеомедиастиноскоп Linder-Dahan (Richard Wolf, Knittlingen, Germany) в соответствии с методикой, описанной В. Witte [16]. Среднее время вмешательства составило 122 ± 23 мин, кровопотеря не превышала 20 мл. В трех случаях отмечено развитие пареза левого гортанного нерва, в двух из них парез носил временный характер и разрешился в течение 2–4 нед после операции. Других осложнений, летальных исходов не отмечено.

Все удаленные при ВАМЛА лимфоузлы подсчитывались, распределялись по контейнерам в соответствии с номерами групп и направлялись на плановое гистологическое исследование. Бифуркационные и нижние паратрахеальные станции лимфоузлов были исследованы у всех пациентов. Лимфатические узлы группы 2R были удалены в 27 случаях (96%). Несмотря на ревизию верхней левой паратрахеальной зоны у каждого пациента, лимфоузлы станции 2L встречались лишь в 29% (8/28). Объем выполняемой медиастинальной лимфодиссекции при ВАМЛА представлен на диаграмме (рис. 2).

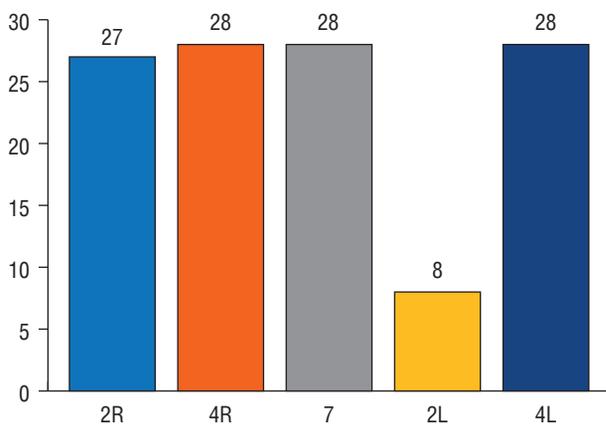


Рис. 2. Объем выполненной медиастинальной лимфодиссекции при видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомию

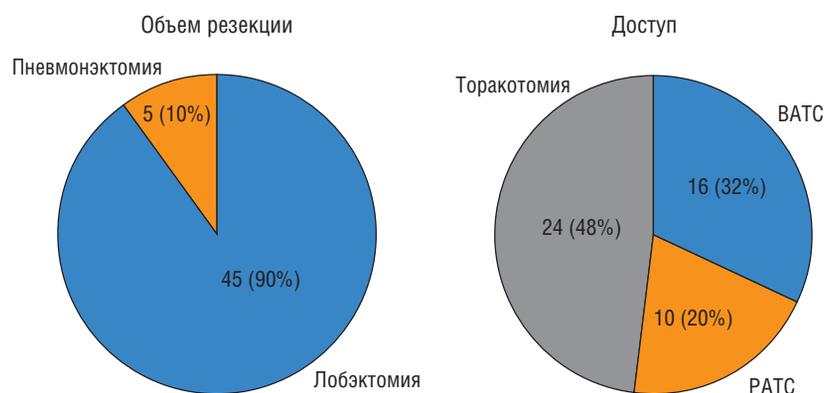


Рис. 3. Объем резекции легкого и хирургический доступ

На этапе ВАМЛА на срочное гистологическое исследование направляли по одному лимфоузлу из станций 4R, 7 и 4L. При отрицательном ответе выполняли анатомическую резекцию легкого с систематической лимфодиссекцией в планируемом объеме в том же наркозе.

Анатомическая резекция легкого выполнялась преимущественно в объеме лобэктомии — 90% случаев, 5 больным (10%) выполнили пневмонэктомию. В половине случаев применяли открытый доступ, видео- и робот-ассистированные доступы использовали соответственно в 32 и 20% (рис. 3). Систематическая лимфодиссекция включала ревизию удаленных при ВАМЛА зон, а также удаление лимфатических узлов уровня N1, параэзофагеальных (станция 8), превазкулярных (станция 3а) и ретротрахеальных (станция 3р) лимфоузлов, области аортопульмонального окна (станции 5 и 6) и нижней легочной связки (станция 9) в соответствии с номенклатурой IASLC, 2009.

Статистический анализ

Ответы ЭБУС/ТАБ и ВАМЛА расценивались как истинно положительные (ИП), ложноположительные (ЛП), истинно отрицательные (ИО) и ложноотрицательные (ЛО) после соотнесения с результатом интраоперационной лимфодиссекции (как окончательного метода N-стадирования). Случаи выявления клеток опухоли при эндосонографической биопсии приняты за истинно положительный результат, равно как и факт выявления метастазов при плановом исследовании в лимфоузлах, удаленных на этапе ВАМЛА. На основании полученных данных рассчитывались показатели диагностической информативности методов:

- чувствительность = $\text{ИП}/(\text{ИП} + \text{ЛО}) \times 100\%$;
- специфичность = $\text{ИО}/(\text{ИО} + \text{ЛП}) \times 100\%$;
- прогностическая ценность положительного ответа (ПЦПО) = $\text{ИП}/(\text{ИП} + \text{ЛП}) \times 100\%$;

- прогностическая ценность отрицательного ответа (ПЦОО) = $ИО / (ИО + ЛО) \times 100\%$;
- точность = $(ИП + ИО) / (ИП + ИО + ЛП + ЛО) \times 100\%$.

Диагностическая информативность ЭБУС/ТАБ оценивалась в 1-й и 2-й группах, а ВАМЛА — во 2-й группе. Факторы риска метастазирования изучены методом логистической регрессии с прямым пошаговым анализом. Для сравнения количественных переменных двух независимых выборок использовался U-критерий Манна–Уитни. Значимость различия выборочных долей оценивалась с помощью критерия χ^2 . Достоверными считались различия с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты

Оценка риска N2-N3 метастазирования в неувеличенные медиастинальные лимфоузлы в зависимости от размера первичной опухоли, T и N клинических стадий заболевания, клинической стадии по системе TNM VIII пересмотра, морфологического типа и кли-

нико-анатомической формы рака легкого представлено в табл. 2.

Из таблицы видно, что ни клинико-анатомическая форма опухоли, ни ее морфологический тип, ни диаметр и стадия сT не оказывали влияния на вероятность «скрытого» pN2-N3 метастазирования. Единственным фактором, достоверно повышающим риск pN2-N3 поражения, оказалась стадия сN1, определяемая по данным МСКТ. Соотношение стадий сN0 и сN1 и окончательной pN-стадии рака легкого представлено на рис. 4.

На диаграмме показано, что в группе пациентов со стадией сN1 уровень поражения pN2 и pN3 статистически значимо преобладал в сравнении с группой со стадией сN0 ($p < 0,05$).

В 1-й группе методом ЭБУС/ТАБ только у одного пациента выявлены метастазы N2 уровня, причем одновременно в станциях 4R и 7. Он был направлен на неoadьювантное лечение. Неадекватные и отрицательные результаты метода распределились поровну и составили по 49% (рис. 5). Всем пациентам

Таблица 2

Частота N2-N3 метастазирования в группах исследованных больных

Фактор		pN0-N1		pN2-N3		p
		абс. число	%	абс. число	%	
Клинико-анатомическая форма	Центральный рак	21	87,5	3	12,5	$p > 0,05$
	Периферический рак	21	77,8	6	22,2	
Клиническая стадия	IA	5	100	0	0	$p > 0,05$
	IB	10	83,3	2	16,7	
	IIA	4	80	1	20	
	IIB	15	83,3	3	16,7	
	IIIA	8	72,7	3	27,3	
сT-стадия	T1	6	85,7	1	14,3	$p > 0,05$
	T2	19	79,2	5	20,8	
	T3	11	84,6	2	15,4	
	T4	6	85,7	1	14,3	
сN-стадия	N0	33	91,7	3	8,3	$p = 0,007$
	N1	9	60	6	40	
Гистологический тип	Плоскоклеточный	23	88,5	3	11,5	$p > 0,05$
	Аденокарцинома	15	78,9	4	21,1	
	Диморфный	1	50	1	50	
	Немелкоклеточный рак легкого	3	75	1	25	
Размер опухоли	Максимальный диаметр опухолевого узла в мм	46,2±24		38,3±17		$p > 0,05$

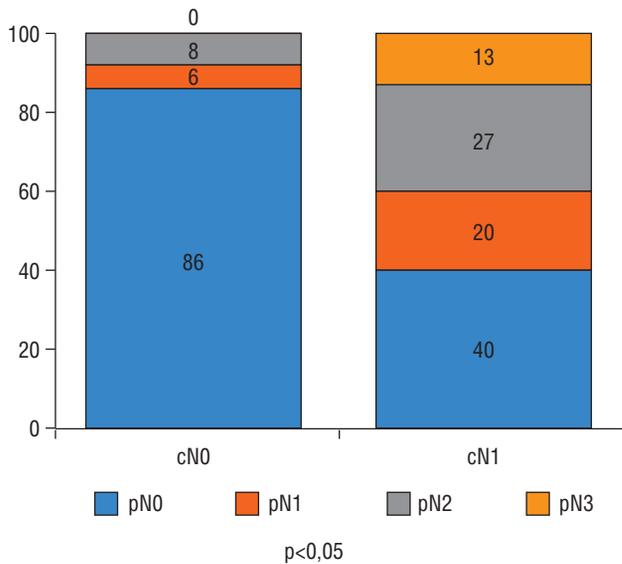


Рис. 4. Окончательная pN-стадия в зависимости от cN-картины (%)



Рис. 5. Результаты аспирационной биопсии

с отрицательными результатами ЭБУС/ТАБ (n=22) выполнена резекция легкого в планируемом объеме. 28 пациентов, результат пункции ипсилатеральных станций у которых признан неадекватным, составили 2-ю группу исследования.

Число случаев метастазов pN2-N3, выявленных различными методами, представлено в табл. 3. Из таблицы видно, что в 1-й группе выявлено 2 случая стадии pN2, а во 2-й группе — 7.

При срочном гистологическом исследовании лимфоузлов на этапе ВАМЛА метастазы не были выявлены и всем 28 пациентам выполнена резекция легкого. Тем не менее по результатам планового гистологического исследования у 5 пациентов было обнаружено вторичное поражение в станциях лимфоузлов, удаленных при ВАМЛА. Клиническая характеристика этих пациентов представлена в табл. 4.

Как видно из таблицы, поражение лимфоузлов в пределах одной станции имело избирательный характер, зачастую вовлекая только отдельные лимфоузлы. Кроме того, поражение станций отмечалось как при отрицательных результатах аспирационной биопсии, так и при неадекватных.

Систематическая лимфодиссекция позволила дополнительно выявить 2 случая стадии pN2 во 2-й группе за счет изолированного поражения недоступных

Таблица 3

Сравнительная оценка эффективности использованных методов стадирования рака легкого у обследованных больных

Метод	Группа	
	1-я (n=23)	2-я (n=28)
Эндобронхиальная ультрасонография с тонкоигольной аспирационной биопсией	1	0
Видеоассистированная медиасти-нальная лимфаденэктомия	Не выполнялась	5
Систематическая лимфодиссекция	1*	2*
Всего pN2-N3	2	7

* Метастазы были выявлены за пределами доступных станций лимфоузлов.

Таблица 4

Клиническая характеристика пациентов с N2-N3 стадией рака легкого, установленной по результатам ВАМЛА

Пациент	Локализация опухоли (доля)	Клиническая стадия	Количество пораженных/удаленных лимфоузлов в станции					Окончательная стадия
			2R	4R	7	2L	4L	
1	Левая нижняя	cT2N0	0/2	0/3**	1/7*	3/3	4/6*	pT2N2
2	Правая верхняя	cT3N1	1/2	3/13**	0/10*	0/0	0/2*	pT3N2
3	Правая нижняя	cT2N1	0/3	3/4*	0/7**	0/0	0/2*	pT2N2
4	Левая нижняя	cT2N1	0/2	1/9**	1/8**	0/0	0/6*	pT2N3
5	Правая нижняя	cT1N1	0/4	0/8**	1/5*	0/0	2/3*	pT2N3

* Получен неадекватный результат аспирационной биопсии; ** получен отрицательный результат аспирационной биопсии.

Таблица 5

Результаты послеоперационного стадирования больных (pN-стадия)

Стадия	Количество больных	
	абс. число	%
pN0	37	72,5
pN1	5	9,8
pN2	7	13,7
pN3	2	4,9
Всего	51	100

для ВАМЛА и ЭБУС/ТАБ станций лимфоузлов (параэзофагеальные и лимфоузлы нижней легочной связки). Пропущенных метастазов в доступных зонах ВАМЛА не было.

Результаты окончательного стадирования оперированных больных представлены в табл. 5.

Из таблицы видно, что частота выявления стадии рака легкого pN2-N3 во всех группах достигла 18,6% (9/51).

Информативность рассматриваемых методов N-стадирования представлена в табл. 6.

Как видно из таблицы, чувствительность ВАМЛА в выявлении N2-N3 поражения при отсутствии увеличения медиастинальных лимфоузлов составила 71%, а предположительная ценность отрицательного ответа (ПЦОО) — 91%. Показатели чувствительности и ПЦОО ЭБУС/ТАБ составили 11 и 84% соответственно. При исключении случаев поражения недоступных станций чувствительность и ПЦОО метода ЭБУС/ТАБ несколько повысились и составили 16 и 90% соответственно. В то же время при анализе только доступных станций ВАМЛА продемонстрировала способность с абсолютной точностью оценить состояние лимфоузлов бифуркационной и паратрахеальных групп.

Обсуждение

Выявление «скрытых» N2-N3 стадий рака легкого при неувеличенных медиастинальных лимфоузлах остается серьезной проблемой. С одной стороны, как хорошо известно из публикаций M. Riquet и соавт. (2017), именно стадия N определяет прогноз выживаемости у больных операбельным раком легкого, с другой — частота N2-N3 по оценке разных авторов колеблется в широком диапазоне. Многие авторы исследовали прогностическую значимость различных факторов «скрытого» метастазирования при неувеличенных лимфатических узлах средостения. Так, согласно публикации A. Bille и соавт. (2017), наибольшей предрасположенностью к «скрытому» pN2-поражению обладают аденокарцинома и доказанная инвазия опухоли в сосуд [17]. S.J. Gao и соавт. (2017) продемонстрировали, что опухоли стадии T2 имели больший уровень pN2 по сравнению с T1 — 11,8 против 3,6%. Центральные опухоли в их работе по сравнению с периферической локализацией имели в 4 раза больший риск метастазирования — 17,5 и 4,4% соответственно [18]. К аналогичным выводам пришли R. Kanzaki и соавт. (2010), так как в их исследовании опухоли более 3 см в диаметре верхне-/среднедолевой локализации чаще давали регионарные метастазы [19]. В исследовании мы не обнаружили статистически значимого влияния ни гистологического типа, ни размера первичной опухоли на частоту «скрытого» метастазирования. Не обнаружили склонности к «скрытому» метастазированию в нашей работе и опухоли центральной локализации.

Клиническая N1 (cN1) стадия рака легкого согласно рекомендациям ESTS является важным прогностическим признаком «скрытого» N2-N3 метастазирования, и наше исследование подтвердило этот вывод. Так, частота поражения pN2-N3 у больных со стадией cN1 оказалась 40% (6/15). Напротив, при стадии cN0 по данным МСКТ уровень «скрытого» pN2 в нашем исследовании составил всего 8% (3/36). Это совпадает с данными литературы о вероятном риске регионарного

Таблица 6

Параметры диагностической информативности изучаемых методов

Параметр информативности	Эндобронхиальная ультрасонография с тонкоигольной аспирационной биопсией, %	Видеоассистированная медиастинальная лимфаденэктомия, %
Чувствительность	11	71
Специфичность	100	100
Предположительная ценность положительного ответа	100	100
Предположительная ценность отрицательного ответа	84	91
Точность	84	92

метастазирования N2-N3 при стадии cN0, составляющем около 10% [2]. Таким образом, мы подтвердили имеющиеся данные о стадии cN1 как независимом факторе крайне высокого риска метастазирования в регионарные лимфоузлы средостения ($p=0,007$). Дальнейшего изучения потребует вероятность pN3 метастазирования у больных со стадией cN1. В нашей работе выявлено 2 таких случая после билатеральной лимфаденэктомии при ВАМЛА.

Результаты нашей работы подтвердили выводы M. Shingyoji и соавт. (2014), которые показали крайне невысокую чувствительность ЭБУС/ТАБ по отношению к неувеличенным лимфоузлам, составившую в их исследовании лишь 35,0%. Наше исследование показало, что чувствительность ЭБУС/ТАБ была еще ниже — всего 11%, но прогностическая ценность отрицательного результата составила 84%. Все это свидетельствует о том, что выполнение ЭБУС/ТАБ у подобных больных не может быть достаточным. Немаловажным следует считать и замечание M. Shingyoji и соавт. (2014) о том, что биопсия неувеличенных лимфоузлов требует наличия специальных технических навыков и опыта у врача [20].

Этот вопрос приобретает еще большую значимость при получении так называемых «неадекватных» аспирационных биоптатов. Так, в нашем исследовании их оказалась половина (49%). По мнению M.I. Block и соавт. (2014), если исследование выполняется опытным специалистом, то неадекватный результат может быть приравнен к отрицательному [21]. К аналогичным выводам пришли K. Yasufuku и соавт. (2011). Аспирационная биопсия из лимфатических узлов менее 5 мм часто являлась неинформативной. Вместе с тем ни в одном случае авторам не удалось выявить метастазы в этих узлах при патологическом исследовании [22]. К сожалению, в нашей работе метастазы в средостенные лимфоузлы выявлялись как при отрицательных, так и при неадекватных результатах аспирационной биопсии. Важно подчеркнуть, что в нашем центре с 2013 г. накоплен самый большой в стране опыт ЭБУС/ТАБ при различных заболеваниях и состояниях лимфатических узлов средостения (более 500 случаев) [23]. Все это позволило нам прийти к заключению о необходимости подтверждения N-стадии рака легкого в группе риска, независимо от результатов ЭБУС/ТАБ. Аналогичную точку зрения высказывали C. Dooms и соавт. (2015), изучая роль медиастиноскопии с биопсией лимфоузлов после ЭБУС/ТАБ в группе пациентов со стадией cN1. Точность выявления метастазов N2 и N3 с помощью хирургического метода стадирования в их исследовании выросла практически в 2 раза — с 38 до 73% [24].

Вероятно, невысокая чувствительность ЭБУС/ТАБ связана не только с техническими трудностями пункции неувеличенных лимфоузлов. Согласно представ-

лениям E. Garelli и соавт. (2016) «скрытое» метастазирование — это довольно широкое понятие, которое включает в себя: классическое метастатическое поражение лимфоузла, микрометастатическое поражение (скопления клеток опухоли от 0,2 до 2 мм), присутствие изолированных опухолевых клеток (скопления менее 0,2 мм) [25]. Все это может обуславливать сложность морфологической диагностики и затруднять выявление метастазов с помощью тонкоигольной пункции. В задачи нашего исследования не входила оценка размера метастаза в лимфоузле, однако нам удалось продемонстрировать разное количество лимфоузлов в пределах одной станции и хаотичность их поражения. Эти факты, возможно, также могли стать причиной малой информативности ЭБУС/ТАБ.

Таким образом, в нашем исследовании ВАМЛА продемонстрировала очевидные преимущества в выявлении N2-N3 стадии рака легкого в группах высокого риска «скрытого» метастазирования. Чувствительность метода не зависела ни от размера медиастинальных лимфоузлов, ни от их количества. Сама методика выполнения ВАМЛА предполагает удаление всех доступных узлов в пределах паратрахеальных и бифуркационных станций, что должно минимизировать количество пропущенных метастазов. К такому же выводу пришли S. Call и соавт. (2016), рекомендуя применение ВАМЛА у больных с высоким риском регионарного метастазирования [11].

Судя по отсутствию публикаций в русскоязычной литературе, наш опыт является пионерским и может быть важным для популяризации методики видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии. При соблюдении рекомендованной техники выполнения, еще до этапа резекции легкого можно оценить истинное состояние всех лимфоузлов групп 2, 4 и 7 и выполнить требования Национальных клинических рекомендаций (2018) и международных руководств [2–4]. Однако наш опыт показал, что хаотичность вовлечения лимфоузлов в этих станциях, отсутствие каких-либо макроскопических признаков поражения лимфоузла, а возможно, и несовершенство методики интраоперационного морфологического исследования не позволяют полагаться на данные срочного гистологического исследования лишь одного лимфоузла из каждой группы. И поэтому важным условием применения ВАМЛА для максимально точного N-стадирования НМРЛ является изучение всех удаленных лимфатических узлов при плановом гистологическом исследовании.

Выводы

1. Стадия cN1 — ведущий фактор риска «скрытого» метастазирования у больных немелкоклеточным раком легкого.

2. Эндобронхиальной ультрасонографии с тонкоигольной аспирационной биопсией недостаточно для исключения регионарного поражения неувеличенных медиастинальных лимфоузлов.
3. Видеоассистированная медиастинальная лимфаденэктомия является адекватным методом оценки состояния неувеличенных лимфоузлов средостения.
4. Необходимым условием применения видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии в рамках N-стадирования пациентов с высоким риском «скрытого» метастазирования является применение ее в качестве самостоятельной операции с обязательным плановым исследованием всех удаленных лимфатических узлов.

Список литературы

1. Яблонский П.К., Петров А.С., Земцова И.Ю., Атюков М.А. Отдаленные результаты хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого при pN0-N1. Вопросы онкологии 2017; 63 (1): 99–103 [Yablonskiy P.K., Petrov A.S., Zemcova I.Yu., Atyukov M.A. Long-term results of surgical treatment of patients with non-small cell lung cancer with pN0-N1. Voprosy onkologii 2017; 63 (1): 99–103 (In Russ.)].
2. Silvestri G.A., Gonzalez A.V., Jantz M.A., Margolis M.L., Gould M.K., Tanoue L.T., Harris L.J., Detterbeck F.C. 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. Chest 2013 May; 143 (5 Suppl.): e211S-e250S. doi: 10.1378/chest.12-2355. PubMed PMID: 23649440.
3. De Leyn P., Dooms C., Kuzdzal J., Lardinois D., Passlick B., Rami-Porta R., Turna A., Van Schil P., Venuta F., Waller D., Weder W., Zielinski M. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer. Eur. J. Cardiothorac Surg. 2014 May; 45 (5): 787–798. doi: 10.1093/ejcts/ezu028. Epub 2014 Feb 26. PubMed PMID: 24578407.
4. Riquet M., Pricopi C., Mangiameli G., Arame A., Badia A., Le Pimpec Barthes F. Occult pN2 disease in lung cancer patients: a wide range of diseases endangering the long term prognosis. J. Thorac. Dis 2017; 9 (8): 2271–2275. doi: 10.21037/jtd.2017.07.23.
5. Postmus P.E., Kerr K.M., Oudkerk M., Senan S., Waller D.A., Vansteenkiste J., Escriva C., Peters S., ESMO Guidelines Committee. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann. Oncol. 2017 Jul 1; 28 (suppl_4): iv1-iv21. doi: 10.1093/annonc/mdx222. PubMed PMID: 28881918.
6. Billé A., Pelosi E., Skanjeti A., Arena V., Errico L., Borasio P., Mancini M., Ardisson F. Preoperative intrathoracic lymph node staging in patients with non-small-cell lung cancer: accuracy of integrated positron emission tomography and computed tomography. Eur. J. Cardiothorac. Surg. 2009 Sep; 36 (3): 440–445. doi: 10.1016/j.ejcts.2009.04.003. Epub 2009 May 22. Review. PubMed PMID: 19464906.
7. Naur T.M.H., Konge L., Clementsen P.F. Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration for Staging of Patients with Non-Small Cell Lung Cancer without Mediastinal Involvement at Positron Emission Tomography-Computed Tomography. Respiration 2017; 94 (3): 279–284. doi: 10.1159/000477625. Epub 2017 Jul 6. PubMed PMID: 28683462.
8. Ong P., Grosu H., Eapen G.A., Rodriguez M., Lazarus D., Ost D., Jimenez C.A., Morice R., Bandi V., Tamara L., Cornwell L., Green L., Zhu A., Casal R.F. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for systematic nodal staging of lung cancer in patients with N0 disease by computed tomography and integrated positron emission tomography-computed tomography. Ann. Am. Thorac. Soc. 2015 Mar; 12 (3): 415–419. doi: 10.1513/AnnalsATS.201409-429OC. PubMed PMID: 25584815.
9. Herth F.J., Eberhardt R., Krasnik M., Ernst A. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer. Chest 2008 Apr; 133 (4): 887–891. doi: 10.1378/chest.07-2535. Epub 2008 Feb 8. PubMed PMID: 18263680.
10. Block M.L., Tarrazzi F.A. Invasive mediastinal staging: endobronchial ultrasound, endoscopic ultrasound, and mediastinoscopy. Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. 2013 Autumn; 25 (3): 218–227. doi: 10.1053/j.semtcvs.2013.10.001. Epub 2013 Oct 7. Review. PubMed PMID: 24331144.
11. Call S., Obiols C., Rami-Porta R., Trujillo-Reyes J.C., Iglesias M., Saumench R., Gonzalez-Pont G., Serra-Mitjans M., Belda-Sanchis J. Video-Assisted Mediastinoscopic Lymphadenectomy for Staging Non-Small Cell Lung Cancer. Ann. Thorac Surg. 2016 Apr; 101 (4): 1326–1333. doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.10.073. Epub 2016 Jan 21. PubMed PMID: 26806169.
12. Vilmann P. et al. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer — European Society of Gastrointestinal Endoscopy — ESGE. Guideline 2015: 545–559.
13. Van Der Heijden E.H.F.M. et al. Guideline for the acquisition and preparation of conventional and endobronchial ultrasound-guided trans-bronchial needle aspiration specimens for the diagnosis and molecular testing of patients with known or suspected lung cancer. Respiration. 2014; 88 (6): 500–517.
14. Кудряшов Г.Г., Васильев И.В., Зайцев И.А. Использование трансbronхиальной аспирации лимфатических узлов средостения под контролем ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике туберкулезного лимфаденита у больных с лимфаденопатией средостения. Медицинский альянс 2017; (2) [Kudryashov G.G., Vasil'ev I.V., Zajcev I.A. Ispol'zovanie transbronhial'noj aspiracii limfaticheskikh uzlov sredosteniya pod kontrolem ultrazvukovogo issledovaniya v differencial'noj diagnostike tuberkuleznogo limfadenita u bol'nyh s limfadenopatiej sredosteniya. Medicinskij al'yans 2017; (2) (In Russ.)].
15. Ost D.E., Ernst A., Lei X., Feller-Kopman D., Eapen G.A., Kovitz K.L., Herth F.J.F., Simoff M., AQUIRE Bronchoscopy Registry. Diagnostic yield of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: results of the AQUIRE Bronchoscopy Registry. Chest 2011 Dec; 140 (6): 1557–1566. doi: 10.1378/chest.10-2914.
16. Witte B., Wolf M., Huertgen M., Toomes H. Video-assisted mediastinoscopic surgery: clinical feasibility and accuracy of mediastinal lymph node staging. Ann. Thorac. Surg. 2006 Nov; 82 (5): 1821–1827. PubMed PMID: 17062255.
17. Bille A., Woo K.M., Ahmad U., Rizk N.P., Jones D.R. Incidence of occult pN2 disease following resection and mediastinal lymph node dissection in clinical stage I lung cancer patients. Eur. J. Cardiothorac Surg. 2017 Apr 1; 51 (4): 674–679. doi: 10.1093/ejcts/ezw400. PubMed PMID: 28200091; PubMed Central PMCID: PMC5848815.

18. Gao S.J., Kim A.W., Puchalski J.T., Bramley K., Detterbeck F.C., Boffa D.J., Decker R.H. Indications for invasive mediastinal staging in patients with early non-small cell lung cancer staged with PET-CT. *Lung Cancer* 2017 Jul; 109: 36–41. doi: 10.1016/j.lungcan.2017.04.018. Epub 2017 Apr 25. PubMed PMID: 28577947.
19. Kanzaki R., Higashiyama M., Fujiwara A., Tokunaga T., Maeda J., Okami J., Kozuka T., Hosoki T., Hasegawa Y., Takami M., Tomita Y., Kodama K. Occult mediastinal lymph node metastasis in NSCLC patients diagnosed as clinical N0–1 by preoperative integrated FDG-PET/CT and CT: Risk factors, pattern, and histopathological study. *Lung Cancer* 2011 Mar; 71 (3): 333–337. doi: 10.1016/j.lungcan.2010.06.008. Epub 2010 Jul 8. PubMed PMID: 20619479.
20. Shingyoji M., Nakajima T., Yoshino M., Yoshida Y., Ashinuma H., Itakura M., Tatsumi K., Iizasa T. Endobronchial ultrasonography for positron emission tomography and computed tomography-negative lymph node staging in non-small cell lung cancer. *Ann. Thorac Surg.* 2014 Nov; 98 (5): 1762–1767. doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.05.078. Epub 2014 Aug 20. PubMed PMID: 25149044.
21. Block M.I., Harris C.L., Toloza E.M., Klapman J.B., Vignesh S., Rodriguez K., Kaszuba F.J. Minimally invasive mediastinal staging of non-small-cell lung cancer: emphasis on ultrasonography-guided fine-needle aspiration. *Cancer Control* 2014 Jan; 21(1): 15–20. Review. PubMed PMID: 24357737.
22. Yasufuku K., Pierre A., Darling G., de Perrot M., Waddell T., Johnston M., da Cunha Santos G., Geddie W., Boerner S., Le LW., Kes-havjee S. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc Surg.* 2011 Dec; 142 (6): 1393–400. e1. doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.08.037. Epub 2011 Oct 2. PubMed PMID: 21963329.
23. Vasilyev I., Kudryashov G., Blum N., Yakushenko N., Vitugov D., Kozak A., Avetisyan A., Yablonsky P. EBUS-TBNA as first step procedure for differential diagnosis of mediastinal lymphadenopathy in country with high prevalence of tuberculosis. *European respiratory journal* 2014; 44 (58): 3723.
24. Doooms C., Tournoy K.G., Schuurbiens O., Decaluwe H., De Ryck F., Verhagen A., Beelen R., van der Heijden E., De Leyn P. Endosonography for mediastinal nodal staging of clinical N1 non-small cell lung cancer: a prospective multicenter study. *Chest* 2015 Jan; 147 (1): 209–215. doi: 10.1378/chest.14-0534. PubMed PMID: 25211526.
25. Garelli E., Renaud S., Falcoz P.E., Weingertner N., Olland A., Santelmo N., Massard G. Microscopic N2 disease exhibits a better prognosis in resected non-small-cell lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac Surg.* 2016 Aug; 50 (2): 322–328. doi: 10.1093/ejcts/ezw036. Epub 2016 Feb 25. PubMed PMID: 26920941.

Поступила в редакцию 13.03.2020 г.

Сведения об авторах:

Скореход Андрей Андреевич — врач-торакальный хирург Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; врач-торакальный хирург СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2; 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5; e-mail: skorokhod_aa@bk.ru; ORCID 0000-0002-1819-7206;

Козак Андрей Романович — кандидат медицинских наук, врач-торакальный хирург, заведующий туберкулезным легочно-хирургическим отделением № 2 Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: andrkozak@mail.ru; ORCID: 0000-0003-2126-4606;

Васильев Игорь Владимирович — кандидат медицинских наук, врач-торакальный хирург, ведущий научный сотрудник, руководитель отдела интервенционной пульмонологии Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: iv.vasilev@spbniif.ru; ORCID: 0000-0003-2168-5793;

Нефедов Андрей Олегович — кандидат медицинских наук, врач-онколог, торакальный хирург, старший научный сотрудник Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: herurg78@mail.ru; ORCID 0000-0001-6228-182X;

Зайцев Иван Александрович — врач-торакальный хирург, онколог Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; e-mail: pluton13@gmail.com; ORCID: 0000-0002-5990-486X;

Атюков Михаил Александрович — кандидат медицинских наук, врач-торакальный хирург, заведующий торакальным хирургическим отделением СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2; 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5; e-mail: mifodiy77@mail.ru; ORCID: 0000-0001-6686-6999;

Петров Андрей Сергеевич — кандидат медицинских наук, доцент кафедры госпитальной хирургии медицинского факультета СПбГУ; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; врач-торакальный хирург СПб ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2; 194354, Санкт-Петербург, Учебный пер., д. 5; e-mail: petrovan15@mail.ru; ORCID: 0000-0001-8422-1342;

Яблонский Петр Казимирович — доктор медицинских наук, профессор, директор Санкт-Петербургского научно-исследовательского института фтизиопульмонологии; 191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4; декан медицинского факультета, заведующий кафедрой госпитальной хирургии Санкт-Петербургского государственного университета; 199034, Санкт-Петербург, Университетская наб., д. 7-9; e-mail: glhirurg2@mail.ru; ORCID 0000-0003-4385-9643.