

*А.И. Арсеньев, С.Н. Новиков, А.С. Барчук, С.В. Канаев, А.А. Барчук, С.А. Тарков,
А.О. Нефедов, К.А. Костицын, К.Э. Гагуа, А.В. Нефедова, Н.Ю. Аристидов*

Неинвазивные и инвазивные методы первичной и уточняющей диагностики рака лёгкого

ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России

В статье проведен анализ данных литературы и обобщен собственный опыт использования диагностических алгоритмов при раке легкого. Все диагностические методы можно разделить на неинвазивные, малоинвазивные и инвазивные. Неинвазивными методами являются: общеклиническое обследование; лучевые методы анатомической, функциональной и мультимодальной визуализации; цитологическое исследование мокроты, анализ состава выдыхаемого воздуха, диагностика на основе определения различных маркеров крови и мокроты. К малоинвазивным методам относятся эндоскопические исследования, чрескожная тонкоигльная и трепан-биопсия лёгких. Инвазивные методы включают диагностическую видеоторакоскопию и лапароскопию, медиастиноскопию, парастернальную медиастиноскопию; диагностическую торакотомию. При формировании индивидуального диагностического плана для каждого пациента необходимо тщательно анализировать эффективность, безопасность, информативность, чувствительность, специфичность, точность и целесообразность использования тех или иных методов, имеющихся в широком арсенале современных диагностических средств. Оптимизация методов диагностики рака лёгкого, в том числе ранней, является одним из приоритетных направлений современной онкологии, а многие аспекты рационального подхода к разрешению этой актуальной проблемы остаются нерешёнными и требуют дальнейшего изучения.

Ключевые слова: рак лёгкого; неинвазивная диагностика; малоинвазивные методы, трансторакальная трепан-биопсия, медиастиноскопия

Введение

Заболеваемость раком легкого (РЛ) в мире превышает 1 300 000 человек, приводя к ежегодной гибели 183000 в Европе, 160000 в США,

что позиционирует его медико-социальную актуальность. В РФ РЛ находится на втором месте в общей структуре онкологических заболеваний (11,6%) и на первом (20,4%) среди злокачественных опухолей у мужчин. Пятилетняя выживаемость за последние полвека не меняется, не превышая 15-20%, а эффективность лечения РЛ находится в прямой зависимости от распространённости опухоли на момент начала реализации клинических мероприятий. Ранняя диагностика РЛ до настоящего времени остаётся не решённой проблемой, а более 2/3 заболевших начинают специализированное лечение, имея III-IV стадии опухолевого процесса [1, 15, 19, 23]. Определённые надежды связываются с внедрением скрининга РЛ, целью которого является выявление заболевания на ранних стадиях у бессимптомных участников, а критерием его эффективности является снижение смертности в группе риска, при тщательном контроле и мониторинге надлежащего качества. Так, в исследовании эффективности низкодозной компьютерной томографии (НДКТ) NELSON установлено, что скрининг РЛ снижает риск смерти у мужчин на 26%, у женщин — на 39%, а его внедрение позволит выявлять заболевание на I — II стадиях у 60% пациентов [1, 15, 18, 22].

Алгоритмы диагностики рака лёгкого

Существует две основных клиничко-анатомических формы опухолей лёгкого — центральная (70–75%) и периферическая (25–30%). Обеим формам РЛ свойственны свои клинические и диагностические признаки, особенно на ранних стадиях, что определяет и спектр проводимых мероприятий. Диагностика РЛ включает несколько основных этапов: 1) первичная диагностика опухоли лёгкого — определение локализации и клиничко-анатомической формы; 2) уточняющая диагностика — определение степени распространения опухолевого процесса (TNM); 3) морфологическая верификация; 4) определение молекулярно-генетических, прогностических и

предиктивных факторов; 5) определение функционального статуса. К основным методам диагностики РЛ относятся: 1) клиническая; 2) лучевая; 3) эндоскопическая; 4) хирургическая; 5) лабораторная и 6) функциональная диагностика.

По степени инвазивности, все диагностические методы можно объединить в 3 группы: 1) неинвазивные; 2) малоинвазивные (син. — минимально инвазивные) и 3) инвазивные.

К неинвазивным диагностическим методам относятся: 1) общеклиническое обследование; 2) лучевые методы анатомической визуализации (рентгенологические методики, в том числе мультислайсная компьютерная томография — МСКТ; магниторезонансная томография — МРТ; ультрасонография); 3) лучевые эмиссионные методы функциональной (молекулярной) визуализации (однофотонная эмиссионная компьютерная томография — ОФЭКТ; двухфотонная позитронно-эмиссионная томография — ПЭТ; радиоизотопное сканирование костей, печени, головного мозга и т.д.); 4) лучевые мультимодальные методы, сочетающие возможности первых двух; 5) цитологическое исследование мокроты; 6) анализ состава выдыхаемого воздуха; 7) определение различных маркеров крови и мокроты [12, 14, 17].

К малоинвазивным методам диагностики относятся: 1) лучевые контрастные исследования; 2) стандартное бронхологическое исследование (фибробронхоскопия — ФБС) с получением материала для морфологического исследования (щипцевая биопсия, браш-биопсия, смыв); 3) специализированные бронхологические исследования (в аутофлуоресцентном и NBI режимах, со спектрометрией, эндобронхиальная ультрасонография — ЭБУС -с чрестрахеальной и чресbronхиальной биопсией регионарных лимфоузлов; 4) эндозофагеальная ультрасонография — ЭУС — с чреспилевоодной биопсией регионарных лимфоузлов; 5) чрескожная тонкоигольная аспирационная биопсия (ТАБ); 6) чрескожная трансторакальная трепан-биопсия лёгких (ТТБ) с рентгенологической, МСКТ, ультразвуковой, стереотаксической роботизированной навигацией; 7) тонкоигольная аспирационная, эксцизионная и инцизионная биопсия подозрительных и поражённых периферических лимфоузлов; 8) трепан-биопсия и пункционная биопсия костного мозга;

К методам инвазивной диагностики относятся: 1) диагностическая видеоторакоскопия (ВТС); 2) медиастиноскопия (МС); 3) парастернальная медиастиномия; 4) ригидная бронхоскопия; 5) диагностическая торакотомия (как предельный диагностический метод); 6) диагностическая лапароскопия (для исключения распространения опухолевого процесса на брюшную полость).

Неинвазивная диагностика рака легкого. Большинство первичных диагнозов РЛ устанавливается при рентгенологических исследованиях органов грудной полости. Примерно у 30-40% больных центральный РЛ выявляется гиповентиляцией, а у 50% — ателектазом. Рентгенологическими признаками периферического РЛ обычно является округлое образование с нерезкими, лучистыми контурами, “вырезками”, форма которого может приближаться к шаровидной, полигональной или овальной. При МСКТ диагностическим признаком злокачественной опухоли считается плотность, соответствующая индексу Хаунсвилда (НУ) менее 165 ед. Критерием метастатического поражения регионарных лимфоузлов считают диаметр короткой оси более 10 мм. Чувствительность МСКТ при диагностике первичной опухоли достигает 75-90%, при специфичности 40-60%. Чувствительность и специфичность МСКТ при оценке состояния внутригрудных лимфоузлов довольно низки — соответственно 44-59% и 65-70%. Это обусловлено, во-первых, тем, что у 15-25% больных, клинически определенных как cT1-2N0, метастазы обнаруживают в макроскопически неизменённых лимфатических узлах. Во-вторых, увеличенные внутригрудные лимфоузлы только у 60-65% больных поражены метастазами, в частности узлы размером до 2 см в 36% наблюдений свободны от метастазов. Так, например, в мета-анализе 20 исследований, проведённом Toloza E.M. et al. (2003 г.), чувствительность КТ при определении состояния внутригрудных лимфоузлов определена в 57%, при специфичности 82%, ПЦПО и ПЦОО в 56% и 83%, соответственно [5, 25]. В исследовании Volterrani L. et al. (2011 г.) было показано, что если в качестве критерия метастатического поражения внутригрудного лимфоузла использовать его размер по короткой оси более 10 мм, то эффективность диагностического теста будет невысока: чувствительность, специфичность, ПЦПО, ПЦОО и точность составили 64%, 61%, 87%, 40% и 62% соответственно. Оценка в качестве дополнительных критериев структуры лимфоузлов, наличия в них кальцинатов и некроза, а также расположения по отношению к первичной опухоли позволяет существенно повысить эффективность метода — 100%, 98,5%, 94,4%, 100%, 98,8% соответственно [6, 12, 25].

Информативность метода МРТ в диагностике РЛ ограничена низкой плотностью протонов в паренхиме легкого, высокой воздушностью тканей, наличием артефактов, связанных с дыхательными и сердечными движениями. При определении распространённости РЛ чувствительность и специфичность метода достигают 80–85% [5, 9].

В современной медицине активно разрабатываются и внедряются методы молекулярной визуализации (Molecular Imaging), под которыми понимается проведение исследования органов и систем *in vivo* с получением информации о состоянии их биологических функций на молекулярном уровне. К ним относятся методы эмиссионной компьютерной томографии — ОФЭКТ и ПЭТ. Если при МСКТ с помощью внешнего облучения исследуют структурно-морфологические и анатомические изменения органов и систем, то при эмиссионной томографии изучают, в первую очередь, их функциональное состояние, на основании различий в способности к накоплению РФП между нормальной и опухолевой тканью. Радиофармпрепараты (РФП) для ПЭТ представляют собой метаболитические субстраты — жизненно важные в биологическом отношении молекулы, меченные позитрон-излучающим радионуклидом (фтор-18 — ^{18}F ; кислород-15 — ^{15}O ; углерод-11 — ^{11}C ; азот-13 — ^{13}N ; рубидий-82 — ^{82}Rb ; галлий-68 — ^{68}Ga и др.). Чувствительность ^{18}F -ФДГ ПЭТ при определении характера одиночных лёгочных узлов (*solitary pulmonary nodules* — SPN) в лёгких достигает 90-95%, при специфичности 75-85% и точности более 90% [8, 17, 30]. Последние данные мета-анализов убедительно продемонстрировали, что ПЭТ является высокоинформативным методом подтверждения метастатического поражения лимфоузлов средостения. При определении различий между N0-1 и N2-3 чувствительность ПЭТ достигает 89% (диапазон 67-100%), специфичность — 92% (79-100%) и общая точность — 90% (78-100%). Для МСКТ эти значения составили: чувствительность — 65% (20-86%), специфичность — 80% (43-90%) и общая точность — 75% (52-79%), соответственно. Способность ^{18}F -ФДГ ПЭТ выявить метаболитически жизнеспособную опухоль на фоне ателектазов, инфильтрации легкого и соседних структур средостения используется при планировании дистанционной лучевой терапии (ДЛТ) [5, 6, 9, 12, 23, 25].

В отличие от ПЭТ период полураспада РФП при ОФЭКТ существенно длиннее, что позволяет метить ими макромолекулы, в частности альбумин, моноклональные антитела, дептреотид (аналог соматостатина). Метод, сопряжен с существенно меньшими материальными затратами и не зависит от наличия циклотронов в учреждении. Чувствительность метода ОФЭКТ находится в пределах 80-95% при специфичности в 75-90%. Предпринимаются попытки проведения двухизотопной эмиссионной компьютерной томографии при диагностике РЛ с одновременным использованием ^{67}Ga цитрата и $^{99\text{m}}\text{Tc}$ -MIBI, что позволяет добиться чувствительности и спец-

ифичности в 88% и 100%, соответственно. В настоящее время развиваются технологии компьютерного совмещения мультимодальных изображений, полученных разными методами лучевой диагностики с использованием гибридных аппаратов (ОФЭКТ/КТ или ПЭТ/КТ) для обеспечения достоверной анатомической привязки физиологических данных [5, 8, 18, 19, 22].

В современной онкологии широко используются методы радионуклидной диагностики для исключения генерализации опухолевого процесса и своевременного выявления отдалённых метастазов — радиоизотопные исследования скелета, печени, надпочечников. Так при РЛ метастазы в кости выявляются в 20-30% случаев при первичной диагностике и в 35-66% при аутопсии. Приблизительно у 10% больных РЛ очаги поражения костей бессимптомны. И наоборот, примерно в 50% случаев симптомы, позволяющие заподозрить метастатическое поражение костей, связаны с другими причинами.

Современное ультразвуковое исследование, включая чрезпищеводную ультрасонографию (ЭУС), эндобронхиальную ультрасонографию (ЭБУС), позволяет установить характер и степень вовлечения в опухолевый процесс магистральных сосудов, перикарда и предсердия, являясь альтернативным, безопасным и информативным методом [2, 3, 11, 21].

К нелучевым неинвазивным методам диагностики РЛ, можно отнести стандартное цитологическое исследование мокроты (ЦИМ), основанное на поиске опухолевых клеток, депонированных на микроскопических препаратах из образцов мокроты исследуемых. Этот метод имеет высокую специфичность, достигающую 98%, но отличается весьма низкой чувствительностью, не превышающей 5-15%, причём чаще выявляются опухоли центральной локализации, особенно при плоскоклеточном РЛ. По данным некоторых публикаций при центральном РЛ опухолевые клетки в мокроте удаётся обнаружить у 52-88% больных, а при периферическом — 33-61%. В исследовании А.А. Барчука и соавт. (2011 г.) было показано, что метод автоматизированной количественной цитометрии образцов мокроты продемонстрировал более высокую чувствительность ($p=0,003$) по сравнению со стандартным цитологическим исследованием — 36,6% (95%CI:22%-53%) против 13,3% (95%CI:4%-32%), с допустимым снижением специфичности — 93,7% (95%CI:89%-96%) против 100% (95%CI:96%-100%), при меньшем количестве неинформативного материала — 12,9% против 37,5% ($p=0,0002$) [1, 2, 7, 23].

Заслуживают внимания работы по изучению состава выдыхаемого пациентами воздуха. Так, М. Phillips et al. в 2003 г. с помощью газовой

хроматографии и масс-спектрологии оценивали количество и состав C4-C20 алкенов и монометилованных алкенов в выдыхаемом воздухе, количество которых может быть увеличено благодаря полиморфизму СYP ферментов у больных РЛ. Чувствительность этого метода оказалась более 85%, а специфичность составила 80%. Авторами этой статьи предложен неселективный метод анализа летучих органических соединений с использованием 7 металлооксидных хеморезисторных газовых сенсоров с перекрестной чувствительностью. При попадании выдыхаемого воздуха на поверхность чувствительного слоя сенсора происходят процессы окисления/восстановления, в результате чего изменяется проводимость сенсора и возникает импульс, что отображается как пик на графике, площадь которого используется при математических расчетах. Показатели чувствительности, специфичности и точности составили при анализе проб выдыхаемого воздуха составили 91,2%, 100% и 93,4% соответственно [2, 13, 22, 23].

Обнаружение патологических изменений в грудной полости является лишь первым этапом диагностики, поскольку они отличаются многообразием и зачастую не подлежат однозначным трактовкам. По данным литературы, легочные узлы, подозрительные на опухолевые встречаются у 25% обследуемых, подвергающихся МСКТ органов грудной полости. Окончательное суждение о природе образований, подозрительных на опухолевые, могут дать лишь минимально инвазивные и инвазивные методы, позволяющие произвести морфологическое исследование. На современном этапе развития онкологии именно проведение гистологического, иммуногистохимического и молекулярно-генетического изучения образцов опухолевой ткани, полученных при биопсии, либо во время лечебного хирургического вмешательства, позволяет адекватно оценить предиктивные и прогностические факторы и определить рациональный алгоритм специального лечения, индивидуализировав его.

Малоинвазивная диагностика рака легкого. Эндоскопическая диагностика и семиотика рака лёгкого определена детально. Прямыми бронхоскопическими анатомическими и функциональными признаками РЛ являются: 1) опухолевые разрастания в просвете бронхов и/или трахеи; 2) инфильтрация слизистой; 3) сужение просвета бронха с ригидностью стенок. Стандартом диагностики РЛ является морфологическое подтверждение диагноза путём щипцевой, щёточной (браш) биопсии и смыва. Именно это придаёт бронхоскопии достаточную чувствительность ~ 68-75% и очень высокую специфичность (свыше 90%). В бронхологической диагностике всё большее значение приобретают уточняющие

методы — хромобронхоскопия, бронхоскопия в аутофлуоресцентном и NBI режимах, спектрометрия, индуцированная флуоресцентная бронхоскопия, бронхорадиометрия, конфокальная микроскопия. Важное место в эндоскопической диагностике заняла эндобронхиальная ультразвукография с чрезтрахеальной и чрезбронхиальной биопсией регионарных лимфоузлов. В исследовании А.А. Барчука и соавт. (2011 г.) было показано, что эндоскопическая диагностика центрального РЛ, в том числе его ранних форм, с использованием аутофлуоресцентной бронхоскопии и спектрометрии продемонстрировала высокую чувствительность — 94,74% (95%CI:80,9%-99%), при достаточной специфичности — 79,95% (95%CI:75,8%-83,6%). Сравнительный анализ спектральных данных, полученных в обычном и аутофлуоресцентном режимах показал статистически значимые различия ($p < 0,0001$) спектрометрических коэффициентов между группами с опухолевыми изменениями в бронхах и без них [2, 3, 7, 11, 15, 27].

Трансторакальная чрезкожная биопсия среди прочих минимально инвазивных диагностических методов верификации характера солитарных легочных узлов в лёгких удовлетворяет требованиям наибольшей безопасности при весьма высокой информативности, особенно при использовании современных способов навигации трепан-игл. В методику включают: 1) тонкоигловую аспирационную биопсию (ТАБ; синонимы — transthoracic needle biopsy- TTNB; тонкоигловая аспирационная биопсия — fine needle aspiration biopsies — FNAB); 2) чрезкожную трепан-биопсию (ТТБ) — позволяющую получить образец — столбик ткани как для цитологического, так и для гистологического исследования и 3) открытую трепан-биопсию, когда ТТБ выполняют при миниторакотомии, либо в условиях ВТС. Считается, что метод ТТБ был предложен русским врачом П. А. Яппа в 1882 г. для диагностики рака легкого. По другим данным пункционную биопсию легкого тонкой иглой в клиническую практику ввел в 1883 г. Н. Leyden — с целью уточнения этиологии пневмонии. Однако затем на долгое время методика была практически забыта и не находила применения из-за риска осложнений и отсутствия способов точного наведения иглы. Возрождению метода способствовала монография S. Dahlgren и B. Nordenstrom «Transthoracic Needle Biopsy», обобщавшая обширный клинический опыт и опубликованная в США в 1967 г. Недостатком тонкостенных и гибких аспирационных игл (например, Chiba, Cook, размер 18-25G; срез 300), является частое отклонение от заданной траектории. Режущие иглы (модификации иглы Вим Сильвермана, иглы-троакары с концом, зато-

ченным в виде режущей фрезы) имеют вырез на боковой поверхности, а забор ткани происходит при их вращении после доставки к зоне интереса (например, Franseen, Cardinal Health, McGaw Park, Westcott, BD Worldwide Medical, Franklin Lakes, 18-22G). Наиболее распространёнными, эффективными и удобными в настоящее время следует признать автоматические иглы для трепан-биопсии (например, Temno Evolution; Cardinal Health, McGaw Park; Biomol; HS Medical, Italy; 14-18G). Обычно это двухпозиционные устройства, использующие пружинные механизмы (например, многоразовый биопсийный пистолет Magnum, Bard). Болевые ощущения, сопряжённые собственно с техникой манипуляции обусловлены 3 моментами: 1) послойным введением местного анестетика; 2) проникновением через париетальную плевру; 3) длительным неподвижным положением на процедурном столе. Самым распространённым способом точного наведения иглы при ТТБ является рентгенологический метод, в частности рентгенотелевидение. Наиболее эффективным следует признать применение режима КТ-рентгеноскопии, когда манипуляция осуществляется в режиме реального времени, хотя эта методика сопряжена с определёнными проблемами безопасности для персонала и требует использования средств защиты. В последние годы в клиническую практику всё шире внедряются робот-ассоциированные методы диагностики и лечения, в частности роботизированные системы для стереотаксической биопсии, совмещённые с компьютерным томографом. Авторами публикации для трепан-биопсии использовались автоматические (95,8%), либо полуавтоматические (4,2%) гильотинные иглы 14-16G с изменяемой глубиной проникновения в ткань. Навигация осуществлялась с помощью рентгенотелевидения («Siemens AXIOM», С-дуга) и роботизированной системы для стереотаксической биопсии («Robio EX», совмещённый со 128-срезовым компьютерным томографом). ТТБ под УЗИ-контролем обычно выполняется при врастании новообразования в грудную стенку и прилегании к ней, при биопсии узлов в плевре, при поражении средостения, мягких тканей грудной стенки и рёбер, а также при получении жидкости из плевральной полости. После выполнения исследования с целью своевременного выявления возможных плевральных осложнений необходим рентгенологический контроль, который осуществляют непосредственно после ТТБ, через 2 часа и на следующие сутки [4, 10, 20, 28].

При выполнении ТТБ существует риск возникновения таких осложнений, как: 1) пневмоторакс; 2) кровотечения (внутриплевральные, либо гемоптоэ); 3) аллергические реакции на

анестетик; 4) инфицирование, вплоть до эмпиемы плевры; 5) имплантационные метастазы; 6) воздушная эмболия; 7) гематомы средостения; 8) тампонада перикарда; 9) вазовагальные реакции. Частота летальных осложнений после ТТБ составляет менее 0,2-1%. Самым распространённым осложнением ТТБ несомненно является ятрогенный пневмоторакс, разброс данных в отношении которого находится в весьма широком диапазоне (9-55%), в среднем составляя 20%. Мета-анализ данных о выполнении ТТБ у 934 больных, проведённый T.J. Noh et al. (2009 г.) показал, что статистически значимыми факторами, влияющими на частоту развития пневмоторакса, являются диаметр иглы, количество биопсий, время проведения манипуляции, пожилой возраст, мужской пол, наличие эмфиземы и булл, размер патологического очага. Активная тактика — в виде эвакуации воздуха при пункции, либо дренировании плевральной полости требуется по данным разных авторов у 7-18,5% больных. По данным Р.И. Вагнера и соавт. (1984 г.) после выполнения ТТБ пневмоторакс был зафиксирован у 19,3% больных, а кровохарканье — у 5,7%. Собственные данные свидетельствуют, что осложнения после ТТБ развиваются у 20,2% (95%CI:14-27%) больных, и не связаны со способом наведения иглы ($p=0,18$) и размером узла ($p=0,163-0,236$), однако напрямую зависят от расположения очага в лёгком (12,2% при субплевральном; 18,3% при промежуточном и 50,0% при прикорневом; $p=0,0002-0,0026$), а в структуре осложнений большая часть пришлась на пневмоторакс — 16,7% ($p=0,0001$), 2,4% на гемоптоэ, и по 0,6% на коллапс и внутриплевральное кровотечение. Воздушная эмболия является чрезвычайно редким осложнением ТТБ и развивается у 0,02-1,8% больных. Более поздними и редкими осложнениями ТТБ являются инфицирование раневого канала и плевральной полости — 1-2%. Ещё реже описываются имплантационные метастазы — 0.012-0.061% [10, 16, 17, 26].

Уже пионеры широкого использования метода ТТБ Dahlgren S. и Nordenstrom B. (1967 г.) смогли продемонстрировать высокую его информативность, добившись верификации процесса у 85% обследованных. В настоящее время, по данным различных авторов показатели точности при ТТБ под КТ-контролем находятся в пределах 64–97%. Мета-анализ 19 крупных исследований, проведённый G. Schreiber et al. (2003 г.) продемонстрировал, что общая чувствительность метода при диагностике характера внутрилёгочных узлов 1,5 см в диаметре и более составила 0.90 (95%CI:0.88–0.92). По данным Р.И. Вагнера и соавт. (1984 г.) эффективность ТТБ при диагностике периферического РЛ составила 95,7%. По

собственным данным эффективность ТТБ при определении характера паренхиматозных легочных узлов составила 85,7% (95%CI:80-90%), без значимых различий в зависимости от характера патологии, морфологической структуры и способа навигации иглы ($p>0,05$) и находилась в прямой зависимости от размеров очагов (при диаметре более 20 мм — 90,4%; 10-19 мм — 86,0% и менее 10 мм — 54,2%; $p=0,0002-0,0003$) и их расположения (для субплевральных — 92,7%; $p=0,0248-0,0259$, а для промежуточных и прикорневых — 80,0% и 76,9%). Роботизированная ТТБ в отличие от обычной, характеризуется сопоставимой эффективностью при всех размерах паренхиматозных лёгочных очагов: как менее 10 мм (66,7%; 95%CI:35-88%), так и при 10-19 мм (91,7%; 95%CI:64-98%; $p=0,27$) и более 20 мм диаметром (80,0%; 95%CI:54-93%; $p=0,6$), при отсутствии значимых различий между различными зонами лёгкого — субплевральной, промежуточной и прикорневой — 94,7% (95%CI:75-99%), 81,8% (95%CI:52-94%) и 83,3% (95%CI:43-96%) ($p=0,53$; 0,43; 1,0) [4, 10, 14, 17, 23, 26].

Инвазивная диагностика рака легкого. Трансцервикальная биопсия — группа оперативных вмешательств, с помощью которых можно выполнять исследования через шейный доступ. К ним относятся прескаленная биопсия, цервикальная и медиастиноскопия. Классическая медиастиноскопия (МС) — метод исследования средостения, позволяющий оценить состояние паратрахеальных, верхних и нижних трахеобронхиальных лимфатических узлов, трахеи, начальных отделов главных бронхов, магистральных сосудов, произвести биопсию. МС внедрена Е. Carlen в 1959 г., когда впервые был использован путь через ярёмную вырезку вдоль по трахее до бифуркации для оценки состояния этих зон. В СССР впервые МС была выполнена В.Л. Маневичем в 1961г. G. Specht в 1965г. внедрил расширенную медиастиноскопию. Медиастиноскоп Карленса был удлинен до 230-250 мм. Биопсии при расширенной медиастиноскопии доступны бронхопульмональные, околопищеводные лимфатические узлы, а также узлы, находящиеся в «субаортальном окне». Разновидностью метода является медиастиноплевроскопия, предложенная Т. Deslauriers et al. (1976). При ней в условиях преимущественно однологочной вентиляции клинок медиастиноскопа проводится в плевральную полость. В последнее десятилетие были внедрены две новые методики трансцервикальной инвазивной диагностики, направленные на полное удаление всех медиастинальных лимфоузлов с окружающей жировой тканью — 1) видеоассистированная медиастиноскопическая лимфаденэктомия (VAMLA — Video-assisted

mediastinoscopic lymphadenectomy) — полностью выполняется с использованием видеомедиастиноскопа и 2) трансцервикальная расширенная медиастинальная лимфаденэктомия (TEMLA transcervical extended mediastinal lymphadenectomy) — используется воротничковый разрез 5-8 см в области шеи с поднятием грудины специальным крючком. Klemm W. et al. предложили еще один вариант доступа к медиастинальным лимфоузлам — через рот — трансоральный (TOEMS — Transoral endoscopic mediastinal surgery) с сублингвальным доступом в средостение.

МС обеспечивает чувствительность до 80-95% при практически 100% специфичности. По данным метаанализа более 6 тыс. МС, проведенного Detterbeck et al. (2007 г.) средние значения чувствительности и специфичности составили 78 и 100%. Большинство исследователей сходятся во мнении, что эффективность диагностической МС зависит от правильного выполнения методики и при биопсии максимально возможного числа групп лимфоузлов (5-6) точность метода достигает 98% [3, 11, 15, 19, 24, 27, 28].

Парастернальная медиастинотомия (передняя медиастинотомия, операция Чемберлена) используется для биопсии лимфатических узлов или опухоли в аортальном окне, или переднем средостении. Выполняется чаще слева. Доступ осуществляется над вторым ребро-грудинным сочленением (Angle of Louis) с резекцией хряща 2 (3) ребра. Диагностическая ВТС используется с 1910 г., когда ее впервые выполнил шведский врач Н. Jacobaeus, для их обозначения в англоязычной литературе обычно используется термин «video assisted thoracic surgery» (VATS). Основным видом анестезии при ВТС является общее обезболивание с искусственной раздельной вентиляцией легких. Разработано множество различных доступов (задний, боковой, передний) при котором накладывается от 2 до 6 портов на различных участках грудной стенки в зависимости от расположения зоны интереса. В 2004 г. Rocco G. et al. предложен минимально травматичный однопортовый доступ, доработанный D. Gonzalez-Rivas. При выполнении VATS операций возможен полный осмотр всех ипсилатеральных отделов и структур грудной полости, а при расширенных вариантах, частично и контрлатеральных. Диагностические ВТС получили широкое распространение и вошли в рутинную практику. По данным многочисленных авторов показатели информативности метода в оценке патологии грудной полости составляют: чувствительность — 98,1%, специфичность — 91,1%, точность — 95,6%, ПЦПО — 95,2% и ПЦОО — 96,2% [5, 12, 14, 20, 23, 28].

Поскольку МС и ВТС являются в полной мере инвазивными методами, в подавляющем большинстве случаев выполняемыми в условиях общей анестезии, диагностическое вмешательство следует завершать только после получения предварительных результатов срочного гистологического исследования, убедившись в его информативности.

Противопоказания к применению минимально инвазивных и инвазивных методов диагностики РЛ. Можно констатировать, что основные относительные и абсолютные противопоказания к применению минимально инвазивных и инвазивных методов диагностики РЛ совпадают. Абсолютные общие противопоказания к их использованию: 1) острый инфаркт миокарда; 2) острое нарушение мозгового кровообращения; 3) некоррегируемая коагулопатия; 4) декомпенсированная и терминальная полиорганная недостаточность. Относительные местные противопоказания к применению минимально инвазивных и инвазивных методов диагностики РЛ: 1) критический и субкритический компрессионный стеноз дыхательных путей 2) трахео- и бронхомалация; 3) неясная анатомическая ситуация в зоне планируемой манипуляции; 4) медиастинальная компрессия в том числе синдром сдавления верхней полой вены; 5) легочная гипертензия; 6) выраженная буллезная эмфизема; 7) наличие единственного легкого; 8) неконтактность и неадекватность больного [3, 13, 19, 20, 22, 24, 27, 28].

В целом, можно констатировать, что современная онкология располагает большим спектром диагностических процедур для определения характера и степени распространения опухолевого процесса при РЛ. При формировании индивидуального диагностического плана для каждого пациента необходимо тщательно анализировать эффективность, безопасность, информативность, чувствительность, специфичность, точность и целесообразность использования тех или иных методов, имеющих в широком арсенале современных диагностических средств. Несомненно, необходимо продолжать совершенствование существующих диагностических алгоритмов и поиск альтернативных решений, в том числе и на основе комплексного применения различных возможностей анатомической и функциональной визуализации органов и систем, использования многочисленных неинвазивных, малоинвазивных и инвазивных методов. Таким образом, оптимизация методов диагностики рака лёгкого, в том числе ранней, является одним из приоритетных направлений современной онкологии, а многие аспекты рационального подхода к разрешению этой актуальной проблемы остаются нерешёнными и требуют дальнейшего изучения.

Конфликт интересов

Авторы не имеют партнерских отношений и не принимают финансового участия, в каких бы то ни было организациях или юридических лицах, имеющих финансовую заинтересованность или финансовые разногласия в отношении предмета или материалов, рассматриваемых в настоящей рукописи.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барчук А.А., Арсеньев А.И., Левченко Е.В. Скрининг рака лёгкого // Вопросы онкологии. — 2009. — № 1. — С. 7-14.
2. Барчук А.А., Арсеньев А.И., Левченко Е.В. и соавт. Аутофлуоресцентная бронхоскопия и спектрометрия в диагностике центрального рака лёгкого // Вопросы онкологии. — 2011. — Т. 57. — № 4. — С. 448-454.
3. Annema J.T., van Meerbeeck J.P., Rintoul R.C. et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial // JAMA. — 2010. — Vol. 304. — P. 2245-2252.
4. Beslic S., Zukic F., Milisic S. Percutaneous transthoracic CT guided biopsies of lung lesions; fine needle aspiration biopsy versus core biopsy // Radiol. Oncol. — 2012. — Vol. 46(1). — P. 19-22.
5. Billé A., Pelosi E., Skanjeti A. et al. 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. — Vol. 36(3). — P. 440-445.
6. Birim O., Kappetein A.P., Stijnen T. et al. Meta-analysis of positron emission tomographic and computed tomographic imaging in detecting mediastinal lymph node metastases in non-small cell lung cancer // Ann. Thorac. Surg. — 2005. — Vol. 79. — P. 375-382.
7. Block M.I., Tarrazzi F.A. Invasive mediastinal staging: endobronchial ultrasound, endoscopic ultrasound, and mediastinoscopy // Semin. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2013. — Vol. 25(3). — P. 218-227.
8. Bybel B., Wu G., Brunken R.C. et al. PET and PET/CT imaging: What clinicians need to know? // Cleveland Clinic J. Med. — 2006. — Vol. — № 12. — P. 1075-1087.
9. Chaitanya R.D. Molecular Imaging of Pulmonary Cancer and Inflammation // Proc. Am. Thorac. Soc. — 2009. — Vol. 6. — P. 464-468.
10. Cheung G.Y., Kim Y., Shim S.S., Lim S.M. Combined Fluoroscopy and CT-Guided Transthoracic Needle Biopsy Using a C-Arm Cone-Beam CT System: Comparison with Fluoroscopy-Guided Biopsy // Korean J. Radiol. — 2011. — Vol. 12(1). — P. 89-96.
11. Defranchi S.A., Edell E.S., Daniels C.E. et al. Mediastinoscopy in patients with lung cancer and negative endobronchial ultrasound guided needle aspiration // Ann. Thorac. Surg. — 2010. — Vol. 90(6). — P. 1753-1757.
12. De Leyn P., Dooms C., Kuzdzal J., Zielinski M. et al. Preoperative mediastinal lymph node staging for non-small cell lung cancer: 2014 update of the 2007 ESTS guidelines // Transl. Lung. Cancer Res. — 2014. — Vol. 3(4). — P. 225-233.
13. Ernst A., Anantham D., Eberhardt R., Krasnik M., Herth F.J. Diagnosis of mediastinal adenopathy-real-time endobronchial ultrasound guided needle aspiration versus

- mediastinoscopy // *J. Thorac. Oncol.* — 2008. — Vol. 3(6). — P. 577-582.
14. Heigener D.F., Diemel KD, Reck M, Gatzemeier U. Diagnostics and staging procedures in non-small cell lung cancer — is less more? // *Clin. Respir. J.* — 2008. — Vol. 2(2). — P. 67-73.
 15. Henschke C.I., Yankelevitz D.F., Libby D.M. et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening // *N. Engl. J. Med.* — 2006. — Vol. 355(17). — P. 1763-1771.
 16. Lal H., Neyaz Z., Nath A., Borah S. CT-Guided Percutaneous Biopsy of Intrathoracic Lesions // *Korean J. Radiol.* — 2012. — Vol. 13(2). — P. 210-226.
 17. Lee K.H., Lim K.Y., Suh Y.J. et al. Diagnostic Accuracy of Percutaneous Transthoracic Needle Lung Biopsies: A Multicenter Study // *Korean J. Radiol.* — 2019. — Vol. 20(8). — P. 1300-1310.
 18. Ofiara L.M., Navasakulpong A., Ezer N., Gonzalez A.V. The importance of a satisfactory biopsy for the diagnosis of lung cancer in the era of personalized treatment // *Current Oncology.* — 2012. — Vol. 19 (1). — P. 16-23.
 19. Pandey D., Ramanathan P., Pandey R., Prabhaskar K. Mediastinal staging for non-small cell lung cancer revisited // *Indian J. Cancer.* — 2017. — Vol. 54. — P. 68-72.
 20. Park J.B., Lee S.A., Lee W.S. et al. Computed tomography-guided percutaneous hook wire localization of pulmonary nodular lesions before video-assisted thoracoscopic surgery: Highlighting technical aspects // *Ann. Thor. Med.* — 2019. — Vol. 14(3). — P. 205-212.
 21. Sahajal D., Ashutosh N.A., Dheeraj G., Digambar B., Ritesh A. Utility and Safety of Endoscopic Ultrasound With Bronchoscope-Guided Fine-Needle Aspiration in Mediastinal Lymph Node Sampling: Systematic Review and Meta-Analysis // *Respiratory Care.* — 2015. — Vol. 60 (7). — P. 1040-1050.
 22. Stamatis G. Staging of lung cancer: the role of noninvasive, minimally invasive and invasive techniques // *Eur. Respir. J.* — 2015. — Vol. 46(2). — P. 521-531.
 23. Terán M.D., Brock M.V. Staging lymph node metastases from lung cancer in the mediastinum // *J. Thorac. Dis.* — 2014. — Vol. 6(3). — P. 230-236.
 24. Thor J., Vyas K.S., Davenport D.L., Ferraris V.A., Saha S.P. Mediastinoscopy: Trends and Practice Patterns in the United States // *South Med J.* — 2013. — Vol. 106(10). — P. 539-544.
 25. Volterrani L., Mazzei M.A., Banchi B. et al. MSCT multi-criteria: A novel approach in assessment of mediastinal lymph node metastases in non-small cell lung cancer // *Eur. J. Radiol.* — 2011. — Vol. 79 (3). — P. 459-466.
 26. Wu C.C., Maher M.M., Shepard J.O. Complications of CT-Guided Percutaneous Needle Biopsy of the Chest: Prevention and Management // *AJR.* — 2011. — Vol. 196. — P. 678 — 682.
 27. Zakkar M., Tan C., Hunt I. Is video mediastinoscopy a safer and more effective procedure than conventional mediastinoscopy? // *Interactive CardioVascular and Thoracic Surgery.* — 2012. — Vol. 14. — P. 81-84.
 28. Zielinski M. Current methods of staging and restaging of the mediastinal nodes in non-small-cell lung cancer // *World J. Respirol.* — 2015. — Vol. 5(2). — P. 166-175.

A.I. Arseniev, S.N. Novikov, A.S. Barchuk, S.V. Kanaev, A.A. Barchuk, S.A. Tarkov, A.O. Nefedov, K.A. Kostitsin, K.E. Gagaa, A.V. Nefedova, N.Y. Aristidov

Lung cancer diagnosis: non-invasive and invasive methods

FSBI «N.N. Petrov NMRC of Oncology» of the Ministry of Healthcare of the Russia

This article reviews the literature and summarizes single institution experience of applying different diagnostic algorithms for lung cancer. All diagnostic methods can be divided into three groups: non-invasive; minimally invasive and invasive. The non-invasive methods include clinical examination; imaging methods for anatomical, functional and multimodal visualization; sputum cytological, analysis of the exhaled breath, detection of various blood and sputum markers. Minimally invasive methods include endoscopy, percutaneous fine-needle and core-needle biopsy. Invasive methods include diagnostic thoracoscopy and laparoscopy, mediastinoscopy, parasternal mediastinotomy and diagnostic thoracotomy. While creating an individual diagnostic plan for each patient it is necessary to carefully analyze the effectiveness, safety, sensitivity, specificity and of different methods available among wide range of modern diagnostic techniques. Optimization of lung cancer diagnosis methods, which includes early cancer detection, is one of priority areas of modern oncology. Many aspects of this problem remain unresolved and require further research.

Key words: lung cancer; non-invasive diagnosis; minimally invasive methods, transthoracic core-needle biopsy, mediastinoscopy

Поступила в редакцию 27.01.2020 г.