

## А. Клинические исследования

© Коллектив авторов, 2014  
УДК 616.24.006.6-615.47:616-073

Вопросы онкологии, 2014. Том 60, № 6

*А.И. Арсеньев, А.А. Барчук, К.А. Костицын, А.С. Барчук, А.В. Черная, В.Г. Прейс, Ю.М. Келлер, С.В. Канаев, С.А. Тарков, А.О. Нефёдов, К.Э. Гагуа, К.С. Козырева*

### Оценка эффективности современных методов первичной и уточняющей диагностики рака лёгкого

ФГБУ «НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова» Минздрава России, Санкт-Петербург

В статье обобщены литературные данные, а также проведён анализ собственных исследований, посвящённых использованию при первичной ранней диагностике рака лёгкого низкодозной компьютерной томографии в группах риска. Показано, что метод позволяет обнаружить патологические изменения (узлы) в паренхиме лёгких, подозрительные на ранний периферический рак у 24,1% участников исследования. Эффективность использования в качестве метода уточняющей диагностики чрескожной трансторакальной трепан-биопсии составляет 85,7% и находится в прямой зависимости от размеров очагов и их расположения в паренхиме лёгких. Современные способы навигации трепан-игл, в частности стереотаксическая роботизированная биопсия, позволяют получить достаточные по объёму образцы патологической ткани для последующего полноценного морфологического исследования, позволяющего индивидуализировать и оптимизировать алгоритмы лечения.

**Ключевые слова:** рак лёгкого; скрининг; низкодозная компьютерная томография; трансторакальная стереотаксическая трепан-биопсия.

Заболеваемость злокачественными новообразованиями в мире превышает 12 млн. человек, из них свыше 1 300 000 приходится на рак лёгкого (РЛ), что особо подчёркивает его медико-социальную значимость [3,6,8,12,16]. В Российской Федерации РЛ находится на втором месте в общей структуре онкологических заболеваний (11,6%) и на первом (20,4%) среди злокачественных опухолей у мужчин. Количество заболевших им ежегодно превышает 50 тысяч человек, причём умирают от него 90–96% заболевших, а свыше 50% из них уже в год постановки диагноза. Несмотря на бурное развитие диагностических и лечебных технологий 5-летняя выживаемость при РЛ во всех странах за последние полвека не меняется, не превышая

15–20%. При этом известно, что эффективность лечения находится в прямой зависимости от распространённости опухоли на момент начала реализации клинических мероприятий. Так, если для I стадии 5-летняя выживаемость может достигать 70–80%, то для IV не превышает 5%. Ранняя диагностика РЛ до настоящего времени остаётся не решённой проблемой, и более 2/3 заболевших начинают специализированное лечение, имея местно распространённые, либо генерализованные формы опухоли [1,6,7,13].

Поскольку клинические проявления при РЛ, как правило, свидетельствует о распространённости опухолевого процесса, осуществление диагностических мероприятий, направленных на раннюю диагностику целесообразно только в период бессимптомного развития опухоли, в первую очередь, путём использования скрининговых методов в группах риска.

Первые попытки проведения скрининга РЛ с использованием рентгенографии органов грудной клетки и цитологического исследования мокроты были предприняты в 50–80 годы прошлого века в Великобритании, Германии, Японии и США, однако эффективность их оказалась невысока [13,14,15]. В СССР сотрудниками НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова на базе лечебной сети Ленинграда в период 1968 по 1984 г. проводилась работа по созданию системы раннего выявления РЛ с помощью массовой флюорографии (фактически оппортунистический скрининг). Диагностическими онкопульмонологическими комиссиями было осмотрено свыше 10 тыс. человек, у которых на флюорограммах имелись патологические изменения, подозрительные на рак лёгкого. В итоге РЛ был установлен у 21,2% больных, доброкачественные новообразования — у 17,9%, различные формы туберкулёза — у 11,1%, острые пневмонии — у 6,5%, хронические пневмонии — у 7,9%. Следует подчеркнуть, что в структуре больных с впервые выявленным скрытым РЛ 52% составили I–II стадии, а выявляемость РЛ при профилактической флюорографии повысилась с 10

до 23 случаев на 100 тыс. осмотренных. Новым этапом в вопросе целесообразности проведения скрининга РЛ оказалась серия исследований по оценке его эффективности, проведённая в начале 21 века с помощью низкодозной компьютерной томографии (НДКТ) в сравнении с менее эффективной рентгенографией грудной клетки, результатом которых стали данные «The National Lung Screening Trial» (2011 г.) о снижении смертности в скрининговой группе на 20% [14].

По данным литературы легочные узлы, подозрительные на опухолевые, встречаются у 19-25% обследуемых, подвергающихся компьютерной томографии (КТ) органов грудной полости и тогда встаёт вопрос о необходимости уточнения их природы [2,5,10,17]. Среди прочих инвазивных диагностических методов, позволяющих произвести обязательное морфологическое исследование, трансторакальная чрезкожная трепан-биопсия (ТТБ) периферического патологического очага в лёгком удовлетворяет требованиям наибольшей безопасности при весьма высокой информативности, особенно при использовании современных способов навигации трепан-игл [4,9,11,18,19].

## Материал и методы

Материалом для исследования послужили проспективные данные о проведении диагностических мероприятий в отношении 537 человек. В целом, контингент больных состоял из двух групп: 1) участники 2-х когортных исследований по ранней диагностике рака лёгкого с использованием низкодозной компьютерной томографии — 369 человек — 68,7%; и 2) пациенты, госпитализированные в специализированный онкологический стационар для верификации процесса путём трансторакальной трепан-биопсии при наличии периферических узловых образований в паренхиме лёгких — 168 больных — 31,3%.

Доля мужчин была статистически значимо больше — 70,4%. Женщины составили 29,6%. Наиболее многочисленными оказались пациенты в возрасте 60-69 лет (42,1%) и 50-59 лет (38,7%) — различия между этими группами несущественны. Меньшие доли пришлись на возрастные периоды старше 70 лет (12,7%) и моложе 50 лет (6,5%). Распределение больных по демографическим признакам было однородным и соответствовало популяционным показателям, представленным в эпидемиологических исследованиях по раку лёгкого в России и в мире ( $p > 0,1$ ).

Когортные исследования эффективности использования низкодозной компьютерной томографии для раннего выявления рака лёгкого у бессимптомных пациентов в группах высокого риска проводились в Самарской области и г. Ханты-Мансийске, согласно протоколу, разработанному ФГБУ НИИ онкологии им. Н.Н. Петрова, а в качестве координирующего учреждения выступил Фонд профилактики рака. Термин «бессимптомные» следует признать условным, под ним понимались участники, которые не планировали обращаться к врачу в связи с наличием выраженных жалоб со стороны органов грудной полости. Термины «очаговые изменения», «узлы», «очаги», «узловые образования» и «очаговые образования» использовались как синонимы. Исследования проводились на однотипных 16-срезовых томографах «GE BrightSpeed Elite». Ширина среза не пре-

вышала 1,25 мм, с параметрами исследования 120-140 kVp и 30-100mAs при обязательном выполнении трехмерной реконструкции. Эффективная доза в ходе одного исследования не должна превышать 2 mSv. Результаты НДКТ записывались на диски.

Критериями включения в когортные исследования были определены: 1) возраст от 45 лет и старше; 2) анамнез курения более 30 лет, не менее 1 пачки в день; 3) курящие в настоящий момент или бросившие курить менее 10 лет назад; 4) возможность перенести исследование (НДКТ); 5) готовность подписать информированное согласие на участие в исследовании.

Рентгенологическими критериями подозрения на ранний периферический РЛ (T1a-bN0M0) было наличие некальцинированного узла в лёгочной ткани более 10 мм в диаметре с нечётким и неровным контуром, либо менее 10мм, но с наличием плевральной реакции (втяжения, либо утолщения).

Дальнейшая тактика ведения участников скрининга определялась результатами обследования — при подозрении на рак лёгкого проводился стандартный диагностический и лечебный протокол на базе специализированных онкологических учреждений. При сомнительных результатах проводилась повторная КТ органов грудной полости в течение 3-6 месяцев для оценки динамики процесса. При отрицательном результате принималось решение о проведении НДКТ органов грудной полости каждые 12 месяцев.

Общее количество обследованных участников составило 369 человек, из которых статистически значимое ( $p=0,00001$ ) большинство представляло Самарскую область — 87,8%+1,7 ( $n=324$ ), а 12,2%+1,7 ( $n=45$ ) пришлось на г. Ханты-Мансийск (рис. 2).

Для раздела работы, посвящённого изучению эффективности трансторакальной трепан-биопсии (ТТБ), подвергнуты анализу проспективные данные в отношении 168 больных. ТТБ выполнялась с целью получения образцов для морфологического исследования. Во всех случаях добывались извлечения из лёгочного очага достаточных по объёму «столбиков» ткани, для гистологического, иммуногистохимического, а в ряде случаев и генетического (EGFR, ALK) исследования. При необходимости получения срочной предварительной верификации опухолевого процесса дополнительно проводилось цитологическое исследование в виде «отпечатка» на предметное стекло со «столбика» ткани.

Все манипуляции больным выполнялись в условиях стационара под послышной местной анестезией. Для трепан-биопсии использовались автоматические (95,8%), либо полуавтоматические (4,2%) гильотинные иглы 14-16G с изменяемой глубиной проникновения в ткань.

Для точного наведения трепан-иглы применялись 2 основных способа: 1) рентгенотелевидение с использованием универсальных рентгенодиагностических систем — стационарной «Siemens AXIOM», или передвижной, так называемой С-дугой — 78,6% и 2) роботизированная система для стереотаксической биопсии и интервенционных процедур «Robio EX», совмещённая со 128-срезовым компьютерным томографом — 21,4%.

Проведение процедуры должно быть тщательно подготовлено, исходя из двух основных моментов: 1) при реализации местной анестезии следует учитывать, что наиболее болезненными участками грудной стенки являются кожа и париетальная плевра, соответственно следует максимально бережно проходить эти слои и акцентировать на них введение анестетика; 2) у большинства больных преобладают тягостные ощущения, связанные не с самой ТТБ, а с длительным неподвижным положением на процедурном столе. После позиционирования игла проводилась по кратчайшему расстоянию, под углом близким к 90°. Часто биопсия производилась в момент задержки дыхания, что особенно

актуально при расположении очага вблизи диафрагмы, в то время как очаги в верхних долях лёгких обычно можно трепанировать в условиях поверхностного дыхания.

Полученные в процессе исследования медико-биологические данные обрабатывались с использованием программной системы STATISTICA for Windows, согласно современным принципам доказательной медицины.

### Результаты и обсуждение

Проведение когортных исследований эффективности низкодозной компьютерной томографии органов грудной полости в качестве метода ранней диагностики рака лёгкого продемонстрировало отсутствие статистически значимых межрегиональных различий по полу, возрасту, фактору курения, характеру и количеству лёгочных узлов ( $p > 0,1$ ) и позволило обнаружить различные патологические изменения у 71,8% ( $n=265$ ) участников, в частности паренхиматозные легочные узлы — у 24,1% ( $n=89$ ), туберкулёз — у 5,7% ( $n=21$ ), и прочую патологию органов грудной полости — у 42,0% ( $n=155$ ), что даёт возможность его использования в скрининговых программах. Отсроченные результаты опроса участников когортных исследований через 1,5 года после окончания исследования (завершено 25.12.2012 г.) в июне 2014 г. позволили установить, что РЛ был подтверждён только у 4 участников когортного исследования в г. Самара, и ни у одного обследованного в г. Ханты-Мансийск. Среди них у 3 пациентов был плоскоклеточный рак (75,0%), а у одного (25,0%) — аденокарцинома. Это составило 1,1% от всех участников когортных исследований ( $n=369$ ), 4,5% от лиц у которых выявлены очаговые (узловые) образования в лёгких, не позволяющие исключить наличие РЛ ( $n=89$ ) и 50% от числа обследованных, у которых рентгенологически был установлен диагноз рака лёгкого ( $n=8$ ). Трём пациентам проведено хирургическое лечение и они живы на момент опроса. Один больной умер от генерализации опухолевого процесса.

Принципы рекрутирования участников исследований в регионах значительно различались. В Самарской области, с помощью программы Фонда профилактики рака, в течение 1 месяца до начала программы и в течение всего периода её реализации проводилась интенсивная информационная кампания, адресованная лицам, потенциально подходящим под критерии включения в группу риска — через медицинские и немедицинские каналы — телевидение, радио, местные печатные издания, социальные сети и наружную рекламу. В г. Ханты-Мансийск рекрутирование участников из группы риска произво-

дилось только врачами первичного звена. Различия в организации когортных исследований в г. Самара и г. Ханты-Мансийск статистически значимо отразились на количестве обследованных (87,8% против 12,2%;  $p=0,00001$ ) и среднем темпе их набора (11,6 против 0,25 в сутки;  $p=0,00003$ ); причём установлена несомненная обратная связь между темпом рекрутирования участников и долями технического брака (32,1% против 2,2%;  $p=0,0003$ ), несоответствия критериям включения (42,9% против 22,2%;  $p=0,004$ ), дефектов сбора информации (30,2% против 13,3%;  $p=0,007$ ), что свидетельствует о необходимости постоянного централизованного контроля качества исследования не реже 1 раза в неделю с возможной коррекцией темпов рекрутирования при реализации скрининговых исследований.

Заполнение анкет о влиянии исследования на качество жизни было анонимным и выполнено большинством ( $p < 0,001$ ) участников полностью, либо частично (91,9%;  $n=339$ ), соответственно, не ответили на вопросы 30 участников (8,1%). Когортные исследования по раннему выявлению рака лёгкого в группе риска не вызвали существенного психологического дискомфорта от привлечения к обследованию у большинства бессимптомных участников (69,4%;  $n=256$ ;  $p=0,0001$ ). Только у 30,6% человек ( $n=113$ ) это значимо отразилось на душевном равновесии, причём доля последних была значимо (33,3% против 11,1%;  $p=0,0008$ ) выше в г. Самара, где проводилась активная информационная кампания, положительной стороной которой было решение о проведении обследования, а отрицательной — возможное возникновение канцерофобии, что необходимо учитывать при подготовке скрининга.

Эффективность трансторакальной чрескожной игловой трепан-биопсии при определении характера паренхиматозных легочных узлов составляет 85,7% (95%CI:80-90%), без значимых различий в зависимости от характера патологии, морфологической структуры и способа навигации иглы ( $p > 0,05$ ) и находится 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 этом отсутствуют

статистически значимые различия между информативностью биопсии из различных участков лёгкого — субплевральных, промежуточных и прикорневых — 94,7% (95%CI:75-99%), 81,8% (95%CI:52-94%) и 83,3% (95%CI:43-96%) ( $p=0,53; 0,43; 1,0$ ).

Осложнения после трансторакальной трепан-биопсии 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 пришлось на пневмоторакс — 16,7% ( $p=0,0001$ ), 2,4% на гемоптоз, и по 0,6% на коллапс и внутриплевральное кровотечение. Основным хирургическим осложнением после трансторакальной биопсии является ятрогенный пневмоторакс, необходимость дренирования которого возникла у 42,9% больных ( $p=0,121$ ), что непосредственно было связано с локализацией трепанируемого узла в паренхиме лёгкого: для субплевральных очагов этот показатель составил 20,0%, для промежуточных — 33,3% ( $p1-2=0,3$ ), а для прикорневых — 77,8% ( $p1-3=0,017; p2-3=0,05$ ).

**Выводы.** Таким образом, оптимизация методов ранней диагностики рака лёгкого является одним из приоритетных направлений современной онкологии, а многие аспекты рационального подхода к разрешению этой актуальной проблемы остаются нерешёнными и требуют дальнейшего изучения. При планировании скрининга рака лёгкого следует учитывать, что предварительное проведение предметных когортных исследований позволяет определить характер, структуру, особенности и однородность контингента, а также оптимизировать критерии его соответствия группам риска. При организации когортных и скрининговых исследований особое внимание следует уделять контролю их качества с постоянным централизованным мониторингом. Трансторакальная чрескожная игловая трепан-биопсия является эффективным и безопасным методом диагностики, позволяющим с большой точностью определить характер паренхиматозных легочных узлов и получить достаточные для морфологического исследования образцы ткани из зоны интереса, особенно для очаговых изменений более 10 мм в диаметре, являющихся основным критерием подозрения на рак лёгкого. Роботизированная стереотаксическая трансторакальная трепан-биопсия, по сравнению с навигацией иглы под контролем рентгенотелевидения, более безопасна для пациента (точность биопсии) и персонала (снижение лучевой нагрузки), не требует использования средств защиты и в

меньшей степени зависит от практического опыта выполняющих манипуляцию хирурга и рентгенолога, однако сопряжена с увеличением продолжительности манипуляции и более высокой стоимостью расходных материалов.

#### ЛИТЕРАТУРА

1. Барчук А.С., Левченко Е.В., Вагнер Р.И. Актуальные вопросы комбинированного лечения рака лёгкого // *Вопр. онкол.* — 2012. Т. 58, № 2. — С. 253-259.
2. Максудов М.Ф. Информативность и безопасность трансторакальной биопсии объемных образований органов грудной клетки, выполняемой под контролем компьютерной томографии // *Мед. виз.* — 2010. — № 3. — С. 33-37.
3. Мерабишвили В.М., Щербук Ю.А. Онкологическая служба в Санкт-Петербурге и районах города в 2008 году (заболеваемость, смертность, выживаемость). Ежегодник Популяционного ракового регистра // *СПб.* — 2013. — 240 с. ISBN 978-5-91258-113-117.
4. Рагулин Ю.А., Усачев В.С. Трансторакальная биопсия в диагностике объемных образований легких // *Сиб. онкол. журнал.* — 2011. — № 1. — С. 96-97.
5. Черноусов А.Ф., Павлов Ю.В., Павлов А.Ю. Диагностика и лечение периферических образований легких малого размера // *Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова.* — 2010. — № 6. — Р. 61-69.
6. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2008 году (заболеваемость и смертность) // М.: ФГУ «МНИОИ им. П.А. Герцена Росмедтехнологий», 2010. 256 с.: ил. ISBN 5-85502-024-X
7. Яицкий Н.А., Русанов А.А., Агишев А.С. и соавт. Трансторакальная игловая биопсия под ультразвуковым наведением при новообразованиях переднего средостения // *Вестн. хирургии.* — 2013. — Т. 172. — № 3. — С. 24-27.
8. Allen M.S., Darling G.E., Pechet T.T. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: Initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial // *Ann. Thorac. Surg.* № 81 — 2006. — P. 1013-1020.
9. 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.
10. Birchard K.R. Transthoracic Needle Biopsy // *Seminars in Interventional Radiology.* — 2011. — Vol. 28 № 1. — P. 87-97.
11. 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.
12. Hammon J.W., Crawford F.A. The characteristics of good thoracic surgical training // *J. Thor. Cardiovasc. Surg.* — 2014. — Vol. 147/ — № 1. P. 15-17.
13. Hanna W.C., Paul N.S., Darling G.E. et al. Minimal-dose computed tomography is superior to chest x-ray for the follow-up and treatment of patients with resected lung cancer // *J. Thor. Cardiovasc. Surg.* — 2014. — Vol. 147. № 1. — P. 30-35.

14. 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.
15. Lopez-Encuentra A., Gomez de la Camara A, Rami-Porta R. Previous tumour as a prognostic factor in stage I non-small cell lung cancer // *Thorax.* — 2007. — Vol. 62. — P. 386-390.
16. Mathers C., Boerma T., Ma Fat D. The global burden of disease: 2004 update // Geneva, World Health Organization, 2008. — P. 45-55. — ISBN 978 92 4 156371 0.
17. Singh A., Ramanakumar A., Hannan J. Simultaneous Left Ventricular and Cerebral Artery Air Embolism after Computed Tomographic-Guided Transthoracic Needle Biopsy of the Lung // *Texas Heart Institute J.* — 2011. — Vol. 38. — № 4. — P. 424-426.
18. Wiener R.S., Schwartz L.M., Woloshin S., Welch G. Population-based risk of complications following transthoracic needle lung biopsy of a pulmonary nodule // *Ann Intern Med.* — 2011. — Vol. 155. — № 3. — P. 137-144.
19. 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.

Поступила в редакцию 30.10.2014 г.

*A.I.Arseniev, A.A.Barchuk, K.A.Kostitsyn,  
A.S.Barchuk, A.V.Chyornaya, V.G.Preis, Yu.M.Keller,  
S.V.Kanaev, S.A.Tarkov, A.O.Nefedov, K.E.Gagua,  
K.S.Kozyreva*

### **The evaluation of efficacy of modern methods of primary and specifying diagnosis of lung cancer**

N.N.Petrov Research Institute of Oncology  
St. Petersburg

The paper summarizes references and presents an analysis of own research dedicated to use the low-dose computed tomography in risk groups of the early diagnosis of primary lung cancer. It is showed that the method can detect pathological changes (nodes) in the parenchyma of lungs, suspicious of early peripheral cancer in 24.1% of study participants. Efficiency of use transthoracic percutaneous core biopsy as a method of specifying diagnostics is 85.7%, and it is directly dependent on the size of foci and their location in the parenchyma of lungs. Modern methods of navigation of trephine needles, in particular stereotactic robotic biopsy, can receive sufficient volume of pathological tissue samples for subsequent full morphological study designed to individualize and optimize treatment algorithms.

Key words: lung cancer, screening, low-dose computed tomography, transthoracic stereotactic biopsy