

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ БЮДЖЕТНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ
«САНКТ-ПЕТЕРБУРГСКИЙ НАУЧНО-ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ ИНСТИТУТ
ФТИЗИОПУЛЬМОНОЛОГИИ» МИНИСТЕРСТВА ЗДРАВООХРАНЕНИЯ
РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

На правах рукописи

СКОРОХОД

Андрей Андреевич

**ВИДЕОАССИСТИРОВАННАЯ МЕДИАСТИНАЛЬНАЯ
ЛИМФАДЕНЭКТОМИЯ В ОПРЕДЕЛЕНИИ N-СТАДИИ
НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО**

3.1.9. Хирургия

ДИССЕРТАЦИЯ

на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Научный руководитель:

Яблонский Петр Казимирович

доктор медицинский наук, профессор

Санкт-Петербург – 2021

ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ	4
Глава 1 ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ	12
1.1 N-стадия как ведущий фактор прогноза у больных раком легкого ...	12
1.2 Факторы риска лимфогенного метастазирования	18
1.3 Методы определения N-стадии рака легкого и их диагностическая значимость	21
1.3.1 Неинвазивные методы: мультиспиральная компьютерная томография и позитронно-эмиссионная томография	21
1.3.2 Малоинвазивные (эндоскопические) способы биопсии лимфоузлов: эндобронхиальная и эндоскопическая ультрасонография с тонкоигольной аспирационной биопсией лимфоузлов.....	25
1.3.3 Хирургические способы определения N-стадии	30
1.3.3.1 Видеомедиастиноскопия.....	30
1.3.3.2 Видеоассистированная медиастинальная лимфаденэктомия	34
Глава 2 МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ	39
2.1 Характеристика пациентов	40
2.2 Методы исследования	41
2.3 Методы статистического анализа	49
2.4 Методика выполнения эндобронхиальной ультрасонографии с тонкоигольной аспирационной биопсией лимфоузлов средостения.....	49
2.5 Методика выполнения видеомедиастиноскопии	51
2.6 Методика выполнения видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии	52

Глава 3 ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЕННОСТЕЙ ЛИМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ У ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ.....	58
Глава 4 ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ВИДЕОАССИСТИРОВАННОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ.....	68
4.1 Эффективность применения видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии	68
4.2 Безопасность применения видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии	72
Глава 5 СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ МЕТОДОВ В ОПРЕДЕЛЕНИИ N-СТАДИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО.....	76
5.1 Оценка диагностической значимости эндобронхиальной ультрасонографии с тонкоигольной аспирационной биопсией.....	76
5.2 Оценка диагностической значимости видеомедиастиноскопии	83
5.3 Оценка диагностической значимости видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии	86
5.4 Сравнение параметров диагностической значимости инвазивных методов определения N-стадии.....	87
ЗАКЛЮЧЕНИЕ	89
ВЫВОДЫ	101
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	102
ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	103
СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ.....	104
СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ.....	106

ВВЕДЕНИЕ

Актуальность темы исследования

Рак легкого прочно удерживает лидирующие позиции по уровню заболеваемости и смертности среди всех онкологических заболеваний [124]. До 80% в его структуре составляет немелкоклеточный рак (НМРЛ), прогноз жизни и тактика лечения которого зависят, прежде всего, от характера поражения лимфатических узлов средостения [13, 99, 120]. Именно поэтому принципиальное значение имеет корректное дооперационное определение N-стадии у больных с операбельными формами заболевания [8, 106, 141]. При этом большинство исследователей при решении этой задачи ограничивается использованием компьютерной томографии и позитронно-эмиссионной томографии, как наиболее доступных методов неинвазивного определения N-стадии рака легкого [12, 20, 86]. Однако их информативность совершенно недостаточна [27, 99]. В этих условиях особую важность приобретают инвазивные методы определения N-стадии [13, 52]. Самым распространенным методом инвазивного определения N-стадии рака легкого долгое время была видеомедиастиноскопия [73]. Позже в 2001 году впервые были продемонстрированы значительные возможности эндоскопической ультрасонографии для выполнения тонкоигольной аспирационной биопсии лимфатических узлов средостения. Работами К. Adams et al. (2009) и А. Szlubowski et al. (2009) было показано, что новый метод обладает достаточно высокой чувствительностью в подтверждении метастатического поражения лимфоузлов (79-95%), сравнимой с чувствительностью видеомедиастиноскопии, и существенно меньшей травматичностью. А комбинация эндобронхиального и транспищеводного доступа расширяет привычные границы инвазивного определения N-стадии, делая доступными практически все регионарные группы лимфатических узлов [44, 82]. Эти преимущества позволили эндоскопическим методам занять свою нишу в современном подходе к определению N-стадии НМРЛ: они рекомендованы к применению в качестве метода первого выбора, особенно в случаях увеличения

размера медиастинальных лимфоузлов [61]. Однако роль этих методов в исключении вторичного поражения лимфоузлов спорна, особенно при неувеличенных медиастинальных лимфоузлах и высоком риске их «скрытого» поражения [56]. Поэтому отрицательный результат тонкоигольной пункционной биопсии лимфоузлов требует применения хирургических методов для уточнения N-стадии [61, 69].

Значительно большие возможности и в объеме выполняемой лимфаденэктомии, и в точности определения N-стадии рака легкого продемонстрировала видеоассистированная медиастинальная лимфодиссекция [40, 117, 148]. ВAMЛА была образно названа «супермедиастиноскопией» и по своему потенциалу способна была стать новым «золотым стандартом» хирургического определения N-стадии [146]. Однако, судя по публикациям в доступной нам литературе, по сей день остается неясным ее место среди других инвазивных методов определения N-стадии у больных раком легкого, т.к. недостаточно публикаций относительно эффективности и безопасности метода, что не позволяет экспертам ESTS рекомендовать ВAMЛА к общему использованию вне клинических исследований [99]. При этом в литературе нет ни одного научного исследования, посвященного непосредственному сравнению эффективности ВAMЛА и эндобронхиальной ультрасонографии с тонкоигольной асирационной биопсией лимфоузлов средостения в определении N-стадии НМРЛ.

Таким образом, изучение клинической эффективности и безопасности видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии в сравнении с эндобронхиальной ультрасонографией с тонкоигольной асирационной биопсией лимфоузлов средостения и видеомедиастиноскопией в определении N-стадии НМРЛ представлялось актуальной задачей для научного исследования.

Степень разработанности темы исследования

Анализ данных литературы свидетельствует, что опытом применения ВAMЛА в хирургии рака легкого обладают лишь несколько центров. Среди них

клиники Германии, Южной Кореи, Турции, Испании. Опубликованного опыта применения ВАМЛА в России ранее не было. В зарубежной литературе существуют единичные публикации, рассматривающие роль метода в определении N-стадии в сравнении с видеомедиастиноскопией, и доказывающие её преимущества, однако отсутствуют данные сравнения с тонкоигольной аспирационной биопсией лимфоузлов средостения под контролем эндобронхиальной ультрасонографии.

Цель исследования

Повысить точность предоперационной диагностики N-стадии немелкоклеточного рака легкого с помощью видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии для улучшения результата лечения больных.

Задачи исследования

1. Изучить особенности лимфогенного метастазирования у больных немелкоклеточным раком легкого.
2. Определить эффективность применения видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии для оценки N-стадии у пациентов с немелкоклеточным раком легкого.
3. Оценить безопасность применения видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии и ее влияние на течение ближайшего послеоперационного периода у пациентов с немелкоклеточным раком легкого.
4. Провести сравнительную оценку параметров диагностической значимости методов эндобронхиальной ультрасонографии с тонкоигольной аспирационной биопсией лимфоузлов средостения, видеомедиастиноскопии и видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии в определении N-стадии НМРЛ в различных клинических ситуациях.

Научная новизна исследования

По результатам проведенного исследования методов предоперационного N-стадирования установлено преимущество видеоассистированной медиастиальной лимфаденэктомии в точной оценке характера поражения медиастиальных лимфоузлов у больных немелкоклеточным раком легкого по сравнению с эндобронхиальной ультрасонографией с тонкоигольной аспирационной биопсией лимфоузлов средостения и видеомедиастиноскопией.

Научно обоснована и подтверждена результатами клинического исследования эффективность и безопасность ВАМЛА в точной оценке N-стадии НМРЛ независимо от локализации, гистологического типа, клинко-анатомической формы и клинической стадии опухоли легкого.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Впервые в отечественную клиническую практику внедрена методика видеоассистированной медиастиальной лимфаденэктомии, доказано преимущество метода в обеспечении большего объема медиастиальной лимфодиссекции по сравнению с трансплевральным доступом. Установлено, что ВАМЛА является безопасным и воспроизводимым методом и может быть рекомендована к широкому клиническому применению в хирургии НМРЛ. Подробный анализ характера метастазирования в лимфатические узлы средостения позволил установить его избирательность, и, следовательно, необходимость удаления всех лимфатических узлов. В случаях cN1-стадии заболевания, определяемой по данным МСКТ, подтвержден крайне-высокий риск «скрытого» pN2-N3 метастазирования, при этом чувствительность ЭБУС/ТАБ нельзя считать достаточной, применение ВАМЛА у этой категории пациентов способствует точному определению N-стадии.

Методология и методы исследования

Методологической основой диссертационной работы явилось последовательное применение общенаучных (эмпирических, теоретических и общелогических) методов познания. Для определения актуальности, цели и задач исследования был выполнен анализ отечественной и зарубежной научной литературы. Объектом ретроспективного сплошного исследования явились 363 пациента ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава России и Центра интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2» г. Санкт-Петербурга, которым в соответствии с алгоритмом предоперационного N-стадирования было показано применение инвазивных методов. Для получения необходимой информации применялись клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования. Предметом исследования были непосредственные результаты применения ЭБУС/ТАБ, ВМС и ВАМЛА по определению N-стадии у больных немелкоклеточным раком легкого. На первом этапе изучено влияние различных факторов на вероятность N2-N3 метастазирования, описана методика и особенности выполнения видеоассистированной медиастиальной лимфаденэктомии у исследуемых пациентов. Проанализирована роль метода ВАМЛА в определении окончательной N-стадии и обеспечении объема медиастиальной лимфаденэктомии в сравнении с систематической лимфодиссекцией при видеоторакоскопическом и торакотомном доступах. После чего выполнен анализ и сравнение непосредственных результатов применения эндобронхиальной ультрасонографии с тонкоигольной аспирационной биопсией лимфоузлов средостения, ВМС и ВАМЛА в предоперационном определении N-стадии каждой когорты пациентов. Сравнимые группы были уравновешены с помощью псевдорандомизации методом подбора пар 1:1 с поиском «ближайшего соседа». Что позволило выполнить непосредственное сравнение результатов использования изучаемых методов. При проведении данного исследования соблюдались требования ГОСТ Р ИСО 14155-2014 «Клинические исследования. Надлежащая клиническая

практика», использовались современные методы обработки информации и статистического анализа.

Основные положения исследования, выносимые на защиту

1. Увеличение лимфоузлов корня легкого (сN1 стадия), определяемое по данным МСКТ, является фактором высокого риска «скрытого» поражения медиастинальных лимфоузлов (pN2-N3 стадия), метастатическое поражение 2-х и более ипсилатеральных групп лимфоузлов существенно повышает риск метастазирования в контрлатеральные лимфоузлы (pN3 стадия).

2. ВАМЛА обеспечивает исчерпывающую информацию о состоянии паратрахеальных и бифуркационных лимфоузлов, что позволяет избежать необходимости ревизии этих зон на этапе резекции легкого.

3. ВАМЛА – это безопасное вмешательство, которое не оказывает негативного влияния на течение послеоперационного периода как при симультанном ее выполнении с резекцией легкого, так и при разделении вмешательств на два этапа.

4. Демонстрируемые параметры диагностической значимости ЭБУС/ТАБ при сN1 стадии недостаточны для исключения возможного метастазирования в лимфоузлы средостения, при этом параметры диагностической значимости ВАМЛА не зависят от исходной сN стадии.

Степень достоверности и апробация результатов исследования

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, а также использованием современных методов обработки информации и статистического анализа. Основные положения диссертации доложены и обсуждены на VIII Международном конгрессе «Актуальные направления современной кардиоторакальной хирургии» (Санкт-Петербург, 2018); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Мультидисциплинарный подход: особенности

междисциплинарного взаимодействия в лечении онкологических больных» (Санкт-Петербург, 2018); XVI ежегодной научно-практической конференции Северо-Западного федерального округа «Актуальные вопросы торакальной хирургии, онкологии и бронхологии» (Санкт-Петербург, 2018); VIII Российско-Европейский образовательном симпозиуме по торакальной хирургии им. академика М.И. Перельмана (Казань, 2019); конференции RUSSCO «Рак легкого и опухоли грудных локализаций» (Краснодар, 2020); Форуме «Урал Онко 2021» (Екатеринбург, 2021); Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2021» (Санкт-Петербург, 2021), а также продемонстрированы в рамках цикла мастер-классов ко Дню медицинского работника (Санкт-Петербург, 2018).

Результаты научного исследования внедрены в практику работы Центра торакальной хирургии ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России и Центра интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» г. Санкт-Петербурга.

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 4 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

Личный вклад автора

Определена цель научной работы, поставлены задачи, разработан дизайн исследования, произведен поиск и анализ отечественной и зарубежной литературы. Самостоятельно осуществлено клиническое обследование, до- и послеоперационное ведение, а также анализ результатов комплексного лечения пациентов с немелкоклеточным раком легких. После прохождения краткосрочной стажировки в легочном госпитале г. Закопане (Польша) под руководством доктора М. Зелински, освоил методику видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии. Самостоятельно выполнил все вмешательства ВАМЛА,

включенные в данное исследование. В качестве оператора и первого ассистента принимал участие в большинстве резекций легких после 2015 г. Все результаты исследования получены, статистически обработаны и проанализированы автором самостоятельно.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 125 страницах, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы исследования и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 38 таблицами, 12 рисунками. Список использованной литературы включает 152 источника, среди которых 23 работы отечественных авторов и 129 зарубежных.

Глава 1

ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

1.1 N-стадия как ведущий фактор прогноза у больных раком легкого

Рак легкого, по заключению Всемирной организации здравоохранения (2020), занимает одно из ведущих мест в структуре всех злокачественных новообразований, лидируя по уровню заболеваемости среди мужчин. В свою очередь данные R.L. Siegel et al. (2019) свидетельствуют, что рак легкого является одной из основных причиной смертности среди онкологических больных. Согласно отечественным данным В.М. Мерабишвили и др. (2018) среди всех первичных больных до 15-20% умирают в первый год после установления диагноза [5].

Подавляющее большинство в структуре всех эпителиальных опухолей легких (80-85%) занимает немелкоклеточный рак (НМРЛ) [37]. НМРЛ представляет собой морфологически неоднородную группу, включающую: плоскоклеточный рак (40%), аденокарциному (40-50%), крупноклеточный рак (5-10%) [23, 88].

Тактика лечения и прогноз жизни у пациентов, страдающих неосложненным течением рака легкого, напрямую зависит от установленной стадии заболевания, гистологической формы опухоли и состояния пациента [11, 13, 81]. Выбор может быть отдан в пользу химиотерапии, иммунотерапии, лучевой терапии, хирургического лечения или комбинации этих методов [9, 19]. Но самые благоприятные результаты лечения демонстрирует хирургическая тактика при НМРЛ ранней стадии [10, 20, 106]. При этом точность определения стадии заболевания является наиболее важным аспектом в определении показаний к резекции легкого [24].

Существуют два варианта определения стадии НМРЛ в системе TNM [126]: «клиническое» и «патогистологическое». «Клиническая» стадия основана

на подробном анализе жалоб, анамнеза, данных компьютерной томографии (КТ), позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ), остеосцинтиграфии, бронхоскопии, данных лабораторных методов обследования, а также инвазивных методов определения N-стадии. «Клиническая» стадия является предварительной и в диагнозе заболевания обозначается префиксом «с» («clinical»). Относительно определения «патогистологической» (истинной) стадии заболевания единой точки зрения не существует. Так, одни ученые считают возможным окончательное формулирование диагноза только после хирургического вмешательства на грудной клетке, ревизии и патологоанатомического исследования опухоли и лимфоузлов средостения [6]. Другие специалисты считают, что для установления «р» стадии достаточно любого способа морфологического подтверждения стадии заболевания у каждого конкретного больного [39].

При исключении отдаленных метастазов (M1 стадия заболевания в соответствии с международной классификацией TNM), ведущая роль в определении лечебной тактики и прогноза рака легкого отводится характеру поражения лимфоузлов средостения [28, 34, 50].

Уровень вовлечения регионарных лимфоузлов в патологический процесс отображается дескриптором N в международной анатомической классификации TNM [141]:

- N0 – отсутствие вовлечения регионарных лимфоузлов в патологический процесс;
- N1 – метастатическое поражение лимфоузлов корня легкого и/или перибронхиальных лимфоузлов (станции 10-14);
- N2 – метастатическое поражение ипсилатеральных лимфоузлов средостения (2, 4, 7, 8, 9 группы на стороне заболевания, группа №3 для правой стороны и 5, 6 группы для левого легкого);
- N3 – метастатическое поражение контралатеральных медиастинальных лимфоузлов или противоположных бронхопульмональных лимфоузлов, или прескаленных, или надключичных лимфоузлов.

В конце 2015 года группа экспертов Международной ассоциации по стадированию рака легкого (IASLC) представили мировой общественности планы по пересмотру N дескриптора в преддверии выхода нового VIII издания классификации TNM (рисунок 1) [133].

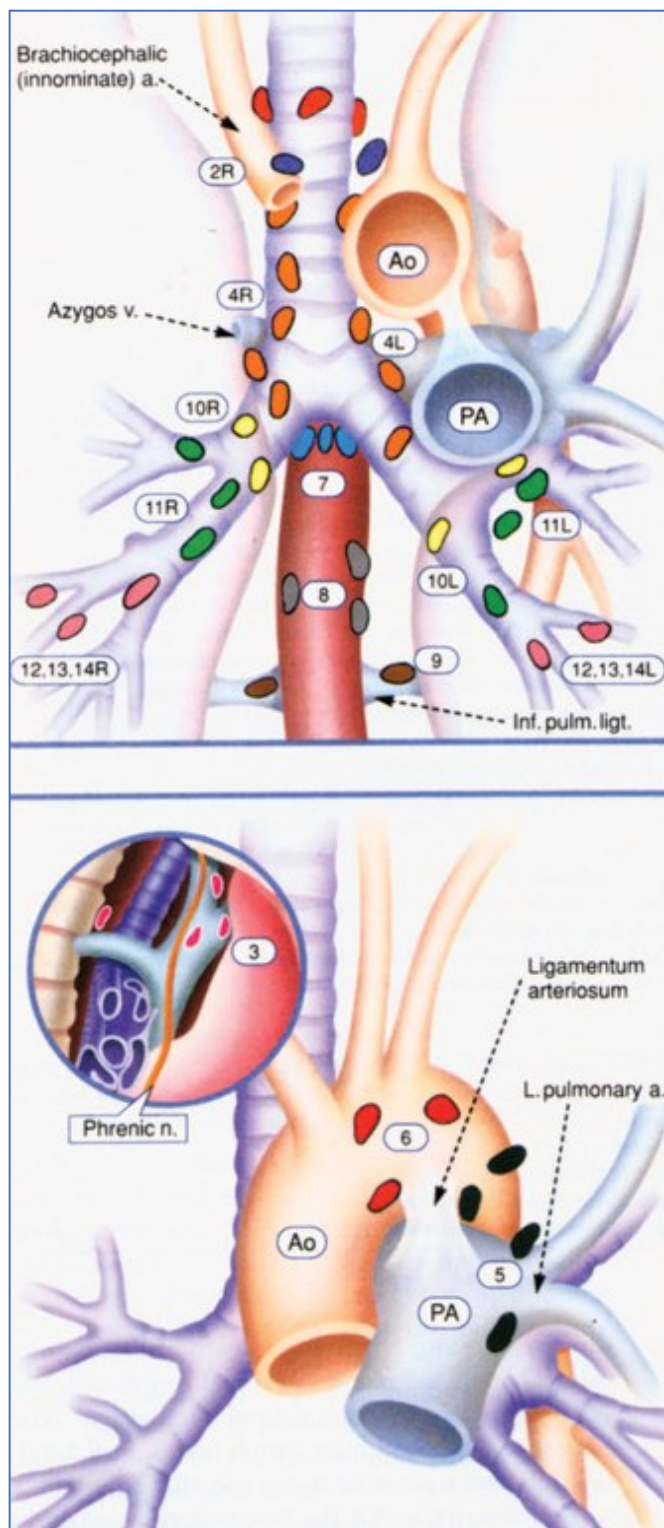


Рисунок 1 – Карта-схема лимфатических узлов [132]

Ученые обратили внимание на значительную неоднородность больных в группе pN2, зависящую от количества пораженных станций лимфоузлов. Так пятилетняя выживаемость в группе оперированных пациентов с поражением одной станции N2 и без вовлечения лимфоузлов уровня N1 сравнима с таковой в группе больных с множественным поражением pN1 без метастазов в лимфоузлы средостения [32].

Феномен поражения лимфоузлов средостения в обход лимфоузлов корня легкого получил название «skip-metastasis» (от англ. skip – перескакивать). По оценке разных авторов доля таких «прыгающих» метастазов может достигать 22-38% [94]. В то же время, все авторы сходятся на том, что прогноз при поражении нескольких групп медиастинальных лимфоузлов самый неблагоприятный. В связи с большой прогностической значимостью данного факта и стремлению к более детальному его изучению, были предложены новые подкатегории дескриптора N [51]:

- pN1a – поражение одной группы лимфоузлов уровня N1;
- pN1b – поражение нескольких групп лимфоузлов уровня N1;
- pN2a1 – одиночное поражение лимфоузла группы N2 без поражения N1 («skip-metastasis»);
- pN2a2 – поражение регионарных лимфоузлов N1 и одной группы N2;
- pN2b – множественное вовлечение медиастинальных лимфоузлов на стороне поражения;
- pN3 – изменений не претерпел.

Однако, данные подкатегории так и не были включены в финальную версию VIII издания классификации, и в новом издании, вступившим в силу в январе 2017 г., дескриптор N остался неизменным [121]. В то время как внедрение в клиническую практику вышеназванных критериев уже сейчас способствовало бы более точной стратификации больных.

Все эти вопросы напрямую влияют на выбор метода и результаты лечения больных раком легкого. Так, преимущество резекции легкого как метода лечения

НМРЛ доказано при IA, IB, IIA и IIB стадиях. R.J. Cerfolio et al. (2009), изучив 2 171 случай НМРЛ, сообщают о пятилетней выживаемости 80% для «р» стадии IA, 72% – для «р» стадии IB [39]. Всем больным в исследовании было выполнено хирургическое лечение и систематическая медиастинальная лимфодиссекция. M. Okada et al. (2006) и A. Gajra et al. (2003) сообщают о средней пятилетней выживаемости для I стадии 79-83%. А исследование C. Doddoli et al. (2005) свидетельствует о выживаемости 59-64% у подобных больных.

Местно-распространенные случаи IIIA, IIIB стадии реже оставляют возможность для первичного удаления опухоли, требуя би- или тримодального терапевтического подхода [35, 61].

Интересными представляются данные, продемонстрированные P. Goldstraw (2007). Авторы стратифицировали отдаленный прогноз в соответствии с установленной стадией. Их результаты отображены в таблице 1.

Таблица 1 – Отдаленный прогноз НМРЛ в соответствии с установленной стадией [79]

Выживаемость в соответствии со стадиями TNM, VII издание				
Стадия	«Клиническая стадия»		«Патогистологическая стадия»	
	СПЖ*, месяцы	5-летн.прогноз (%)	СПЖ*, месяцы	5-летн.прогноз (%)
IA	60	50,0	119	73,0
IB	43	43,0	81	58,0
IIA	34	36,0	49	46,0
IIB	18	25,0	31	36,0
IIIA	14	19,0	22	24,0
IIIB	10	7,0	13	9,0
IV	6	2,0	17	13,0

Примечание – * – средняя продолжительность жизни.

Согласно полученным данным, у пациентов с максимально точно установленной – патогистологической – стадией заболевания отмечалась лучшая средняя продолжительность жизни и отдаленный прогноз.

Как уже было указано, группа больных IIIA-N2 стадии неоднородна. Прогноз заболевания зависит от количества пораженных станций. Исследование A. Legras et al. (2014) установило среднюю выживаемость и пятилетний прогноз 30 месяцев и 34% при «прыжковых» метастазах N2 против 20 месяцев и 21% при последовательном вовлечении уровней N1 и N2 у пациента. Также принято считать, что количество вовлеченных pN2 станций является независимым фактором, влияющим на прогноз [17, 93].

A. Fiorelli et al. (2015) отмечали, что среди больных IIIA стадией при «скрытом» pN2 поражении общая выживаемость выше, чем при увеличенных метастатических медиастинальных лимфоузлах (cN2): 56 месяцев против 20. Этот вывод позволил авторам усомниться в необходимости предоперационного определения N-стадии инвазивными методами при I стадии НМРЛ по данным ПЭТ/КТ [86]. С ними солидарны E. Garelli et al. (2016), которые сообщали, что 5-ти летний прогноз при микрометастатическом поражении лимфоузлов лучше в сравнении с метастазами pN2 (39% против 21%) [100]. В свою очередь выявление экстракапсулярного роста опухоли в лимфоузлах средостения (bulky), по сообщению M. Savic et al. (2017), обуславливают самый неблагоприятный 5-ти летний прогноз: 5-8% [47].

Неблагоприятные результаты хирургического лечения НМРЛ IIIA стадии в моноварианте заставляет исследователей прибегать к разным комбинациям мультимодального подхода. Большинство исследователей склоняется к необходимости проведения химиотерапии в неоадьювантном режиме в случае выявления лимфогенных метастазов уровня N2-N3 на дооперационном этапе [18, 61, 78, 120]. Более того, S. Bölükbas et al. (2010) показали, что не выявленные с помощью методов предоперационного определения N-стадии метастазы уровня N2, N3 считаются причиной так называемых «ненужных торакотомий», и являются фактором неблагоприятного прогноза течения заболевания [32].

Поэтому главная задача предоперационного определения N-стадии – свести к минимуму риск пропущенных метастазов перед планируемой резекцией,

что в свою очередь способствует выбору оптимальной лечебной тактики и лучшим отдаленным результатам [99, 111, 147].

1.2 Факторы риска лимфогенного метастазирования

Лимфогенное метастазирование может наблюдаться даже в случае отсутствия каких-либо лучевых и/или метаболических признаков вторичного поражения медиастинальных лимфоузлов. Такой характер метастазирования носит название «скрытое» [120]. В зарубежной литературе приводятся различные синонимы этого понятия: «*unsuspected*», «*unexpected*», «*unforeseen*» и «*occult*».

Наиболее часто оккультные метастазы в лимфоузле представлены скоплениями клеток опухоли от 0,2 до 2 мм в диаметре, получившими название микрометастазы [72, 100]. Они могут быть выявлены при стандартной световой микроскопии, при иммуногистохимическом (ИГХ) исследовании или методом полимеразной цепной реакции (ПЦР) [100].

Скопления клеток опухоли менее 0,2 мм, определяется как «изолированные опухолевые клетки». Для их распознавания требуется применения ИГХ-исследования, ПЦР или других методов молекулярной диагностики. В литературе часто эти термины объединяются общим названием «микрометастазы» [72]. Интересен тот факт, что в 80-85% микрометастатическое поражение отмечается лишь в одной из станции уровня N2 [86, 116].

Не исключено, что в некоторых случаях разрешающих способностей общедоступных методов верификации микрометастазов недостаточно. Так исследование К. Anami et al. (2013) продемонстрировало микрометастазирование НМРЛ I ст. левосторонней локализации в правые паратрахеальные лимфатические узлы [49]. Пациентам выполнялась VATS анатомическая резекция левого легкого и видеоторакоскопическая лимфаденэктомия правых групп лимфатических узлов из правостороннего

доступа. Лимфатические узлы исследовались методом ПЦР с Цитокератином 19mRNA. Уровень N3 метастазов составил 57,9% (11/19). При этом доля «прыжковых» метастазов без поражения N1 и N2 составила 72,7%.

M. Shingyoji et al. (2014) в группе 113 больных с МСКТ- и ПЭТ-негативным средостением установили уровень «скрытого» метастазирования в N2 лимфоузлы 17,6% (20/113) [68]. Работа A. Szlubowski et al. (2009) сообщила о 22% скрытых pN2 метастазов в аналогичной группе больных [64].

В исследовании M.R. Vial et al. (2018) 20% больных с рентгенологически «нормальным» средостением имели pN2 стадию. При этом в группе с cN1-стадией риск наличия скрытых метастазов составил 36% [56]. C. Dooms et al. (2015) свидетельствуют о 25% риске pN2 поражения при cN1 стадии [69].

S. Call et al. (2016) ввели в алгоритм предоперационного определения N-стадии видеоассистированную медиастинальную лимфаденэктомию. В 138 случаях cN0-N1 стадий, общий уровень «скрытого» метастазирования составил 18%. До 40,7% всех оккультных pN2 составили случаи cN1 стадии, 22,2% в структуре скрытых pN2 составили пациенты с опухолью более 3-х см в диаметре [146].

Y. Miyasaka et al. (2013) установили, что при SUV первичной опухоли 10 и более, до 41% больных имели регионарные метастазы pN1-2 [135].

N. Al-Sarraf et al. (2007) изучили предикторы «скрытого» метастазирования в ПЭТ-негативные лимфоузлы средостения. Общий уровень pN2 в их исследовании составил 16% (25/153). Чаще всего «скрытое» метастазирование отмечалось при центрально расположенных опухолях, опухолях верхней доли правого легкого, увеличенных лимфоузлах средостения по данным МСКТ и ПЭТ-позитивных лимфоузлах уровня N1 [112]. В исследовании I. Iskender et al. (2012) опухоли верхней доли правого легкого также имели статистически доказанную способность к скрытому метастазированию [46].

A. Bille et al. (2017) обнаружили, что аденокарцинома и инвазия опухоли в сосуд является независимым предиктором оккультного pN2 поражения [85].

A. Gómez-Caro et al. (2010), P. De Leyn et al. (1997), K. Suzuki et al. (1999) также ассоциируют аденокарциному с высоким риском медиастинального поражения.

Среди всех аденокарцином Y. Moon et al. (2016), Y. Yi-Chen et al. (2016), а также J-J. Hung et al. (2016), выделяют микропапиллярный тип как наиболее агрессивный и часто метастазирующий, даже при диаметре первичной опухоли менее 3-х см. Так в исследовании Y. Yu et al. (2016) аденокарциномы диаметром более 1,0, но менее 2,0 см в 14,5% (173/1196) случаев имели метастатическое поражение pN1 и pN2, а опухоли 2-3 см – в 31,1% (265/852). Наибольшим паттерном метастазирования обладал микропапиллярный и солидный типы аденокарцином [95].

В соответствии с рекомендациями ESTS (2014) и ACCP (2013) необходимость в применении инвазивных методов для уточнения N-стадии отсутствует при соблюдении трех условий: если периферическая опухоль не превышает в диаметре 3 сантиметра, не имеет признаков централизации, и нет признаков вовлечения внутригрудных лимфоузлов по данным ПЭТ и/или МСКТ [99, 120]. Отмечается, что в этом случае риск «скрытого» метастазирования не превышает 10% [54]. Эксперты ESTS именно эту величину ложноотрицательных ответов считают приемлемой для всех методов предоперационного определения N-стадии [120].

Однако ряд продемонстрированных примеров свидетельствует о сохраняющемся риске «скрытого» метастазирования в лимфатические узлы центрального средостения при соблюдении всех трех условий выше 10%. Особенно в случаях аденокарциномы. Именно поэтому, эксперты Европейского общества медицинской онкологии (ESMO) рекомендуют гистологическую верификацию опухоли легкого до принятия решения о лечебной тактике [61, 78].

1.3 Методы определения N-стадии рака легкого и их диагностическая значимость

1.3.1 Неинвазивные методы: мультиспиральная компьютерная томография и позитронно-эмиссионная томография

Мультиспиральная компьютерная томография, выполняемая с применением внутривенного контраста, является самым простым, доступным и наиболее часто используемым методом рентгенологической визуализации как самой опухоли, так и структур средостения. С точки зрения определения N-стадии метод позволяет оценить размеры внутригрудных лимфоузлов [72]. Наиболее общепризнанным критерием возможного метастатического поражения лимфоузлов по данным МСКТ является увеличение его диаметра более 10 мм по короткой оси в аксиальном сечении томограммы [99]. Значительно реже в литературе встречаются другие критерии: диаметр по длинной оси более 1 см [92], диаметр по короткой оси более 1,5 см [140], диаметр по короткой оси более 1 см и признаки некроза в центре узла или повреждения капсулы [125].

Но несмотря на многогранность представленных критериев параметры диагностической значимости метода в определении малигнизированных лимфоузлов нельзя считать удовлетворительными. Данные K.L. Prenzel et al. (2003) показали, что 77% пациентов без вовлечения медиастинальных лимфоузлов имеют лимфоузлы более 1 см, в то время как 12% с метастазами N1 и N2 не имеют никаких признаков увеличения лимфоузлов [96]. По оценке разных авторов, чувствительность МСКТ составляет 55-74%, а специфичность 81-85% [27, 125]. Предсказательная ценность положительного ответа (ПЦПО) и предсказательная ценность отрицательного ответа (ПЦОО) – 43% и 78%, соответственно [28]. Так, например, в исследовании T. Nishida et al. (2008) авторы обратили внимание на высокую долю метастазирования в неувеличенные медиастинальные лимфоузлы при cN1 стадии, которая достигла 30% [115].

По свидетельству Z. Gamliel (2016) неприемлемо большая доля лимфоузлов, кажущихся метастатическими, по факту оказывается доброкачественными, и наоборот, значительное число визуально неизмененных узлов могут содержать метастазы. Имеющиеся данные свидетельствуют, что нет такого размера лимфатического узла, который нам указывал бы стадию заболевания и операбельность пациента. Поэтому ряд ученых рекомендуют любое сомнение врача подкреплять другими методами определения N-стадии, в частности, позитронно-эмиссионной томографией [27, 125].

В основе метода ПЭТ/КТ лежит способность малигнизированных клеток быстрее утилизировать глюкозу по сравнению с нормальными тканями. Внутривенно пациенту вводится радиоактивный аналог глюкозы – ^{18}F -fluoro-deoxy-D-glucose (FDG). Препарат захватывается тканями, но после фосфорилирования перестает метаболизироваться и задерживается в опухолевых клетках [125]. Накопление изотопа регистрируется с помощью ПЭТ-камеры. Совмещение ПЭТ и КТ в одном исследовании суммирует положительные качества каждого метода и обеспечивает анатомическую точность.

G.A. Silvestri et al. в 2013 г. в практическом руководстве АССР опубликовали данные метаанализа 19 научных исследований, в которые вошло 2 014 пациентов. Проведено сравнение ПЭТ-сканирования и совмещенной ПЭТ/КТ [99]. Комбинация двух методов показала более высокую специфичность (90% против 88%), в то время как чувствительность по невыясненным причинам оказалась ниже (62% против 80%).

«Единицей измерения» ПЭТ-активности принято считать условный показатель – стандартизированный уровень поглощения (SUV – standard uptake value). Установлено, что для новообразований легкого более 2 см в диаметре SUV 2,5 является пороговым уровнем злокачественности [15, 99]. Единый критерий ПЭТ-позитивности для медиастинальных лимфоузлов до сих пор не утвержден. Поэтому ряд специалистов учитывает уровень SUV по сравнению с общим фоном неизменной лимфоидной ткани, другие опираются на показатель 2,5 или 2 [113].

M. Schmidt-Hansen et al. в 2014 г. представили систематический обзор 45 научных исследований пациентов с потенциально операбельным НМРЛ, в которых сравнили чувствительность и специфичность ПЭТ/КТ в зависимости от используемых критериев ПЭТ-позитивности. В группе с $SUV > 2,5$, чувствительность и специфичность составили 81,3% и 79,4% соответственно. В группе, где критерием положительного результата избран уровень SUV в сравнении с фоном накопления FDG в неизменной ткани, чувствительность и специфичность составили 77,4% и 90,1% соответственно [113]. Данный обзор вошел в базу данных Кокрановской библиотеки. Авторы пришли к выводу, что главное преимущество ПЭТ/КТ – его малоинвазивность. Но в не увеличенных лимфоузлах средостения или у больных с сопутствующими инфекционно-воспалительными процессами, одного метода ПЭТ/КТ для выбора тактики лечения недостаточно. Кроме того, в азиатских странах и странах с высоким уровнем гранулематозных болезней, авторы указывают на снижение точности метода.

Проведенные исследования из разных стран свидетельствуют о сходных показателях чувствительности 74-90%, специфичности 69,6-90%, ПЦПО 56-57,1% и ПЦОО 93-96,3%. Точность метода составляет 76,9-81% [46, 119, 120, 125].

Низкая прогностическая ценность положительного ответа метода обусловлена высокой частотой ложноположительных результатов. Неспецифическая реактивная лимфаденопатия в ответ на воспалительные процессы и гранулематозные изменения ведут к накоплению FDG в лимфоузлах средостения [99, 130]. В этих случаях только биопсия лимфоузла может исключить его вторичное поражение. Поэтому большинство авторов рекомендуют применение инвазивных методов при ПЭТ-позитивной лимфаденопатии, даже при неувеличенных лимфоузлах [73, 89, 101].

Y. Zhang et al. (2017) изучили роль ПЭТ/КТ в определении N-стадии у пациентов с НМРЛ cT1/T2 M0 стадий. В этой группе отрицательный результат ПЭТ/КТ имел 100% чувствительность и 84% специфичность. На основании чего авторы делают вывод об отсутствии необходимости дальнейшего инвазивного определения N-стадии в этих случаях, но при ПЭТ-позитивных изменениях

в лимфоузлах они настаивают на морфологическом подтверждении [136]. К аналогичным выводам пришли и в исследовании I. Iskender et al. (2012), изучив 212 случаев: при ПЭТ-негативных лимфоузлах, доля полученных pN2 составила лишь 3,7% (4 из 107) [46].

Лимитирующим фактором метода называют его разрешающую способность, которая ограничена диаметром 7-10 мм [80, 114]. Установлено, что чувствительность ПЭТ/КТ в отношении лимфоузлов, диаметр которых превышает 10 мм, составляет 85%, но для лимфоузлов менее 10 мм – только 32% [57]. Это обуславливает более низкую чувствительность ПЭТ/КТ при изучении лимфоузлов нормального размера.

Доля ложноотрицательных результатов низка, но все же не равна нулю. Описаны группы риска наличия регионарных метастазов в неувеличенных лимфоузлах. Y. Miyasaka et al. (2012) проанализировали 286 пациентов с cN0 по данным ПЭТ/КТ (SUV лимфоузлов $<2,5$) и установили, что высокий уровень накопления FDG в опухоли легкого (SUV ≥ 10) является независимым фактором риска наличия регионарных метастазов в лимфоузлах обычного размера: 41% больных (25 из 60) имели pN1-N2 стадию. В то время как лишь 12,7% больных (26 из 204) имели стадию pN1-N2 при SUV опухоли менее 10 [135].

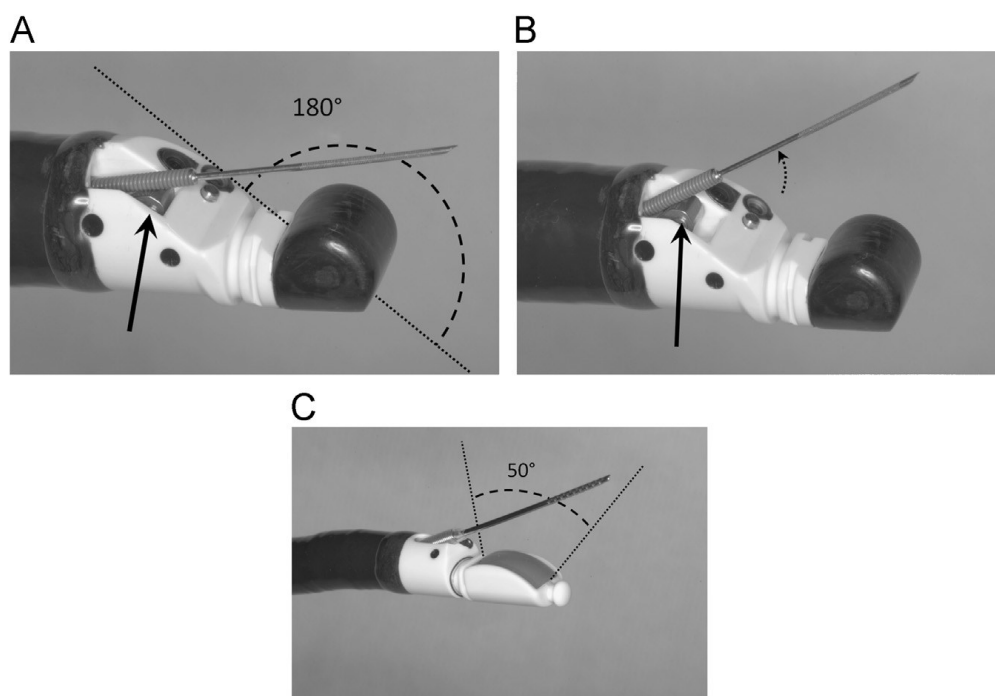
С другой стороны, ложноотрицательные результаты могут быть получены при низком уровне метаболической активности опухоли легкого (SUV <2), вследствие плохой способностью неопластических клеток метаболизировать глюкозу [81]. Это особенно характерно для высокодифференцированных опухолей, в частности, аденокарциномы *in situ* и типичного карциноида [99].

ПЭТ/КТ имеет более высокие показатели чувствительности и специфичности для выявления регионарных метастазов по сравнению с МСКТ [73]. На сегодняшний день ПЭТ – наиболее точный из неинвазивных методов изучения средостения при НМРЛ, который по праву занимает центральную роль в имеющихся алгоритмах определения N-стадии. Однако ряд продемонстрированных примеров показал, что в ряде случаев даже несмотря на применение ПЭТ/КТ, остается актуальным использование инвазивных методов для точного определения N-стадии [53, 113].

1.3.2 Малоинвазивные (эндоскопические) способы биопсии лимфоузлов: эндобронхиальная и эндоскопическая ультрасонография с тонкоигольной аспирационной биопсией лимфоузлов

В основе обеих методик лежит использование фиброскопа с ультразвуковым трансдюсером на конце [31]. Через инструментальный канал вводится игла для трансbronхиальной аспирации ткани лимфатического узла под непосредственным ультрасонографическим наведением (рисунок 2, С) [67].

Преимуществами метода являются его малоинвазивность, он применим в амбулаторном режиме и не всегда требует общей анестезии (достаточно седации пациента и местной анестезии слизистой) [67]. Ультразвуковая визуализация имеет высокую разрешающую способность, достигающую 1 мм. Благодаря чему визуализации становятся доступны отдельные лимфатические узлы даже менее 5 мм в диаметре [31].



А и В – эндоскоп для транспищеводной аспирационной биопсии;
С – фибробронхоскоп для трансbronхиальной биопсии [31].

Рисунок 2 – Фиброскопы для тонкоигольной аспирационной биопсии
под ультразвуковой навигацией [31]

Для трансбронхиальной биопсии доступны лимфатические узлы станций 2R/2L, 4R/4L и 7, кроме того, лимфатические узлы уровня N1 (группы № 10-12). В рамках предоперационного определения N-стадии перед специалистом стоит задача исключить поражение медиастинальных лимфоузлов. Поэтому обязательной биопсии должны быть подвергнуты лимфатические узлы как минимум трех групп 4R, 4L и 7 [120]. Большинство исследователей сообщают об аспирации в среднем из трех-четырех групп лимфоузлов в каждом случае [67, 82, 139].

При выполнении ЭБУС/ТАБ согласно рекомендациям Европейского общества торакальных хирургов (2014), аспирация должна быть выполнена из каждой станции при выявлении в ней лимфоузлов более 5 мм и/или накоплении в ней FDG по данным ПЭТ. H.S. Lee et al. (2008) считают достаточным выполнение трех аспираций из каждой группы лимфоузлов [118].

Метод позволяет приготовить в первую очередь цитологические препараты аспирированных фрагментов. Однако при отсутствии морфологической верификации изменений в легком, целесообразно изготовление цитоблоков, фиксированных в парафине. В таком виде материал доступен для проведения иммуногистохимического и молекулярно-генетического исследования [7, 25, 71].

Так как ЭБУС/ТАБ является методом морфологической верификации, то факт обнаружения клеток опухоли в биоптате свидетельствует о метастатическом поражении лимфоузла. Поэтому специфичность и предсказательная ценность положительного ответа стремятся к 100% и не вызывают сомнения у специалистов [119]. Однако риск получения ложноположительного результата (ЛПР) и искусственного завышения стадии существует⁸⁷ [31]. Он может быть связан с контаминацией просвета иглы опухолевыми клетками. Поэтому M.I. Block et al. (2013) рекомендуют начинать исследование с контрлатеральных лимфоузлов N3 и завершать узлами N1. Промывание иглы после биопсии каждой пункции или смена иглы также способствуют снижению уровня ЛПР [27].

Предсказательная ценность отрицательного ответа ЭБУС/ТАБ составляет 85-90% [129, 136]. Это значит, что даже при адекватно полученном материале,

существует риск ложноотрицательного результата в 10-15%. Причин для этого несколько. Во-первых, в пределах одной станции не все лимфоузлы могут содержать метастазы, и не факт, что биопсия будет выполнена из «нужного». При этом узлы могут быть абсолютно сходны по своим ультрасонографическим параметрам [67]. Во-вторых, микрометастазы могут не попасть в аспирированный объем лимфоидной ткани [26].

Для решения первой проблемы T. Nakajima et al. (2012) предложили ультрасонографические паттерны возможной малигнизации лимфоузла [144]. Оценивая объем и направление кровотока в ткани узла, с вероятностью около 85% авторы могли сделать выводы о его метастатическом поражении или доброкачественной гиперплазии. Дополнительными предикторами возможного поражения узла являются: округлая форма, четкая ограниченность и слабость ультразвукового сигнала [27, 30].

F.J. Herth et al. (2008) предложили другой выход из ситуации: выполнение тщательной и многократной биопсии каждого визуализируемого лимфоузла, превышающего 5 мм диаметре. Но это чревато значительным увеличением времени исследования, что неприемлемо для пациента, находящегося в сознании [67].

Проблему представляют неадекватные результаты ЭБУС/ТАБ. По мнению L.C. Harris et al. (2014) и M.I. Block et al. (2013), многое определяют навыки эндоскописта: в опытных руках неадекватные биопсии чаще всего случаются при очень малом размере узлов или плохой их визуализации. В этом случае результат может быть приравнен к отрицательному. Этот тезис подтверждается работами K. Yasufuku et al. (2011) и M. Shingyoji et al. (2014): аспирационная биопсия из лимфатических узлов менее 5 мм часто являлась неадекватной. Вместе с тем, авторы свидетельствуют, что ни в одном случае при патологическом исследовании метастазы в этих узлах выявлены не были [27, 68].

M. Shingyoji et al. (2014) и M.R. Vial et al. (2018) считают, что диагностическая эффективность аспирационной биопсии зависит от диаметра исследуемых лимфоузлов. Маленькие лимфоузлы трудно выявить, тем не менее центры с

большим опытом подобных исследований сообщают о 92-95% успешных биопсий [26].

Среди пациентов с увеличенными лимфоузлами средостения, чувствительность эндоскопической игловой биопсии достигает 79-95%, специфичность – 88-100%, ПЦОО 85-96% [55, 56, 129]. В то время как при попытке определения N-стадии при неувеличенных лимфоузлах, чувствительность метода снижается до 35-61% [56, 66, 69, 138].

F.J. Herth et al. в 2008 году опубликовали результаты выполнения ЭБУС/ТАБ 97 пациентам с НМРЛ при рентгенологически и ПЭТ «нормальном» средостении (cN0). Средний диаметр пунктируемых лимфоузлов составил $7,9 \pm 0,7$ мм. У шести пациентов выявлены стадии N2 и N3, еще в двух случаях – N1 благодаря малоинвазивному способу. Референсными методами в исследовании выступили медиастиноскопия и торакотомия, позволившие повысить стадию болезни лишь у одного пациента с метастазом в 10 группу. Показатели чувствительности, специфичности и ПЦОО составили при этом 89%, 100%, 99%. Выявленные метастазы при I стадии НМРЛ позволили авторам рекомендовать рутинное применение аспирационной биопсии под УЗ-навигацией каждому пациенту при выявлении лимфоузлов более 5 мм, особенно в случае аденокарциномы [31].

К. Yasufuku et al. (2011) провели исследование 159 пациентов, каждому из которых выполнили и ЭБУС/ТАБ, и медиастиноскопию. При исключении N2, N3 поражения, больным выполнялась торакотомия. В результате работы, авторы определили параметры диагностической эффективности эндоскопического метода: чувствительность, ПЦОО и точность составили 81%, 91%, 93%. Показатели были сопоставимы с результатами медиастиноскопии [27].

M. Shingyoji et al. (2014) провели ретроспективный анализ 113 пациентов с НМРЛ I клинической стадии (диаметр опухоли более 2 см). Всем пациентам выполнена трансбронхиальная тонкоигольная аспирационная биопсия под ультразвуковым наведением, хирургическое лечение предпринято 107 пациентам с cN0-N1 стадиями. IIIA стадия заболевания после операции (pN2) обнаружена у 13 пациентов (13,9%). Суммируя результаты оперативного вмешательства и

ЭБУС/ТАБ, авторы установили высокую частоту метастазирования в неувеличенные лимфоузлы средостения 17,6% (20 из 113). Чувствительность эндоскопической пункции по отношению к неувеличенным лимфоузлам составила лишь 35,0%, а ПЦОО 87,7%. Тем не менее авторы приходят к выводу о полезности выполнения малоинвазивной аспирационной биопсии даже в группе больных с клинической I стадией, но отмечают, что биопсия неувеличенных лимфоузлов требует наличия специальных технических навыков и опыта у врача [68].

Наперекор им звучат выводы многоцентрового исследования C. Dooms et al. (2015). Авторы исследовали группу пациентов с cN1 стадией, подозревая у них высокий риск вовлечения в опухолевый процесс неувеличенных медиастинальных лимфоузлов. После эндоскопической биопсии, при исключении N2 и N3 стадии, часть пациентов подверглась медиастиноскопии, другая – резекции легкого. Чувствительность ЭБУС/ТАБ по выявлению N2 метастазов оказалась 38%, за счет медиастиноскопии удалось повысить чувствительность до 73%. Выводы авторов о недостаточности одной лишь эндоскопической технологии для исключения N2 стадии при ее высоком риске кажутся очевидными [69].

Работа M.R. Vial et al. (2018) также продемонстрировала низкую чувствительность ЭБУС/ТАБ по выявлению скрытой pN2 стадии среди пациентов с cN0-cN1 по данным ПЭТ/КТ, которая составила 40% [56]. Данные совпадали с аналогичными исследованиями P. Ong et al. (2015) и S. Shin et al. (2020), в котором чувствительность метода составила 36,7 и 47%, соответственно.

Как мы видим, имеется очень большой разброс параметров диагностической значимости метода ЭБУС/ТАБ, особенно при сравнении с группой больных с неувеличенными медиастинальными лимфоузлами. Вероятно, все связано с опытом тех центров, где проводятся исследования. Но все ученые сходятся во мнении, что эндобронхиальная тонкоигольная аспирационная биопсия под ультразвуковым наведением — это безопасная процедура. И риск возможных осложнений не превышает 1%. Среди них в литературе описаны: пневмоторакс, потребовавший плеврального дренирования [128], инфицирование бронхогенных кист, эмпиема, абсцессы легкого или средостения, гемопневмомедиастинум

[65, 143]. Как правило, это единичные наблюдения. Несколько чаще у пациентов может быть скудное кровохарканье, кашель, тяжесть в груди, боль при вдохе и субфебрильная лихорадка, не требующие лечебных мероприятий и купирующиеся в течение суток [31, 122]. За всю историю метода описан лишь один фатальный исход после ЭБУС/ТАБ, когда вмешательство спровоцировало развитие пневмонии и сепсиса у пациента с IV стадией аденокарциномы легкого [127].

Отдельную проблему составляет технологическая сложность эндоскопической установки с УЗ-сканером, высокая стоимость оборудования и расходных материалов, а также необходимость длительного обучения персонала, что затрудняет широкое распространение методики на территории Российской Федерации [4].

1.3.3 Хирургические способы определения N-стадии

1.3.3.1 Видеомедиастиноскопия

С конца 1950-х годов медиастиноскопия активно используется для определения стадии опухоли перед планируемой резекцией легкого [36], по мере развития оптических и видеоторакоскопических технологий, метод совершенствовался и с середины 1990-х годов приобрел название «видеомедиастиноскопия» [59]. Обобщенный анализ 995 случаев, представленный в руководстве АССР (2013) свидетельствует о чувствительности метода 89%, специфичности 100% и 0% ЛПР [99]. Данные показатели долгое время были недоступны ни для одного из методов предоперационного определения N-стадии, в связи с чем за видеомедиастиноскопией закрепилось звание «золотого стандарта» [73].

Видеомедиастиноскопия – это хирургическая операция, требующая общей анестезии и интубации трахеи. Позиция пациента на операционном столе – лежа на

спине. Поперечный валик под лопатками помогает достичь разгибания шеи и облегчить доступ к средостению [89]. Разрез производят выше яремной вырезки грудины, как правило, в поперечном срединной линии направлении. Мягкие ткани на пути к трахее тупо разводят, вскрывают претрахеальную фасцию, формируя под ней канал вдоль трахеи [16]. В него вводят видеомедиастиноскоп. Для биопсии становятся доступны верхние и нижние паратрахеальные лимфоузлы с двух сторон, а также бифуркационные лимфоузлы (группы 2R, 4R, 7, 4L, и 2L) [24, 99]. Ряд исследователей считает возможной выполнение биопсии группы наивысших лимфоузлов (№ 1) и иногда групп 10R и 10L [122].

P. De Leyn et al. (2007) в предыдущем издании рекомендаций Европейского общества торакальных хирургов по предоперационному определению N-стадии упомянули об отсутствии единого международного стандарта по количеству биопсируемых станций, т.к. не встретили ни одного исследования, доказывающего повышение информативности при увеличении количества биоптатов. Поэтому эксперты рекомендовали выполнение биопсии как минимум трех групп лимфоузлов (4R, 7, 4L), биопсию верхних паратрахеальных лимфоузлов считали дополнительной и необязательной мерой [73].

Рекомендации Американского общества (ACCP) считают идеальным исследование пяти наиболее доступных станций лимфоузлов 2R, 4R, 7, 4L, и 2L с биопсией как минимум одного фрагмента из каждой станции [99].

По сообщению ряда авторов, среднее количество исследованных станций у каждого пациента было $3,19 \pm 0,65$ (2-4) [70, 89].

Вместе с тем, А.С. Петров и др. (2009) продемонстрировали прямую зависимость диагностической эффективности медиастиноскопии от количества исследованных станций лимфоузлов. При тщательной биопсии 4-5 групп чувствительность и ПЦОО составили 86% и 96% против 65% и 81% в случае биопсии меньшего числа групп, а при биопсии 5-6 групп, точность метода стремилась к 98% [3].

Очевидным преимуществом метода по сравнению с тонкоигольными аспирационными техниками является факт получения достаточно большого

объема лимфоидной ткани, который может быть подвергнут любому патоморфологическому и молекулярно-генетическому исследованию [78]. Но, как правило, ЛУ никогда не удаляется целиком, происходит его фрагментация биопсийными щипцами [103].

Средняя частота ложноотрицательных результатов медиастиноскопии около 10%. До половины из них могут быть обусловлены метастазами в недоступные для метода станции лимфоузлов [107]. При этом величина ЛОР остается практически стабильной как у пациентов с лимфаденопатией, так и без нее, и колеблется в пределах 8-13% [122].

Как уже отмечалось ранее, в исследовании ASTER чувствительность медиастиноскопии составила 79%, ПЦОО 86% [98]. В отечественном исследовании А.С. Петрова (2009), посвященном медиастиноскопии, получены следующие параметры: чувствительность 76%, специфичность 100%, ПЦПО 100%, ПЦОО 90%, точность 92% [3].

С.М. Sivrikoz et al. в 2012 г. изучили диагностическую эффективность медиастиноскопии: чувствительность 81,8%, специфичность 100%, ПЦПО 100%, ПЦОО 96,6%, точность 96,6% [89]. В работе они сравнили свои результаты с ПЭТ/КТ, чувствительность которой оказалась ниже. Это позволило авторам рекомендовать медиастиноскопию как самый надежный метод определения N-стадии.

Центры, обладающие большим опытом в области эндоскопических технологий (ЭБУС- и ЭУС/ТАБ), утверждают обратное. Работа К. Yasufuku et al. (2011), озвученная выше, не нашла преимуществ медиастиноскопии перед ЭБУС/ТАБ (чувствительность, ПЦОО и точность медиастиноскопии составили 79%, 90% и 93%). В связи с чем авторы делают вывод, что малоинвазивная технология может занять место медиастиноскопии в предоперационном определении N-стадии [27].

Метод имеет ряд неоспоримых недостатков. Во-первых, это операция и наркоз, что, как правило, требует пребывания в стационаре под наблюдением

врача. Однако, в некоторых центрах США пациенты выписываются домой в тот же день после выполнения медиастиноскопии [99, 122].

Как любая инвазивная методика, медиастиноскопия несет риск побочных последствий. Частота осложнений после операции невысокая. К. Yasufuku et al. (2011) среди осложнений отмечали: развитие гематом, повреждение левого возвратного гортанного нерва, инфицирование раны. Общая доля осложнений составила 2,6%. Руководство ACCP сообщает о риске осложнений 2% и смертности 0,08%. J. Annema et al. (2010) в многоцентровом исследовании ASTER получили 6% осложнений, большинство из которых было связано с повреждением левого гортанного нерва.

Исследование из Университета Дьюка (анализ 2 145 медиастиноскопий за 10 лет) сообщило об общей частоте осложнений 0,05% (23 случая). Среди них дисфония, кровотечение, повреждение трахеи и пневмоторакс. Зафиксирован один смертельный случай. По общим подсчетам к 2008 г. в литературе было описано 6 000 медиастиноскопий с общим уровнем осложнений 0,1%. Летальные исходы встречались 1 раз на 2 000 вмешательств [122]. С другой стороны, сам факт осложнения, развившегося на этапе диагностического обследования настораживает.

При всем этом медиастиноскопия не избавляет хирургов от необходимости систематической лимфодиссекции, если не выявлены N2 и N3 метастазы и принято решение о резекции легкого. В диссертационной работе А.С. Петрова (2011) интервал между медиастиноскопией и резекцией легкого не превышал одной недели и автор не отметил каких-либо трудностей при ревизии средостения. Большой срок до торакотомии может сопровождаться развитием фиброзно-спаечного процесса и увеличивать риск осложнений лимфодиссекции. В изученных источниках литературы нет ни одного упоминания об этом факте.

Шейный кифоз, выраженное ожирение, предшествующие вмешательства на шее и позвоночнике, не позволяющие разогнуть шею, являются факторами, ограничивающими применение медиастиноскопии. Недостатками метода можно назвать «однорукость» манипуляций при использовании стандартного

видеомедиастиноскопа с одним боковым рабочим каналом, узость самого рабочего канала, а также ограниченный размер хирургического поля.

Противопоказаниями к выполнению вмешательства являются: предшествующая медиастиноскопия, лучевая терапия на область шеи и средостения, а также функционирующая трахеостома [98, 122].

При наличии опытного специалиста, эффективность методов тонкоигольной аспирационной биопсии может быть сопоставима с медиастиноскопией. Ввиду отсутствия широкого распространения методов ЭБУС- и ЭУС/ТАБ, а также небольшим опытом применения этих технологий, видеомедиастиноскопия в большинстве стран остается самым надежным методом предоперационного определения N-стадии. Поэтому в ситуациях, когда эндоскопические методы не подтвердили N2, N3 поражение, все действующие рекомендации советуют выполнение медиастиноскопии [61, 99, 120].

1.3.3.2 Видеоассистированная медиастинальная лимфаденэктомия

Появление этого метода стало возможно благодаря двум фактам. Во-первых, это изобретенный компанией Richard Wolf (Knittlingen, Germany) в сотрудничестве с A. Linder и M. Dahan в 1992 г. хирургический видеомедиастиноскоп с двумя раскрывающимися браншами и встроенной камерой, что освободило руки хирурга для бимануальной ревизии средостения. Во-вторых, желание исследователей добиться 100% чувствительности при определении N-стадии НМРЛ путем лимфодиссекции всех доступных лимфоузлов паратрахеальных зон и бифуркации трахеи.

Впервые ВАМЛА была предложена M. Hürtgen et al. (2002). Авторы разработали и представили 46 случаев выполнения нового диагностического вмешательства с высокой точностью [117]. Операция требует наркоза и искусственной вентиляции легких. Описанный доступ в средостение при ВАМЛА

аналогичен доступу при медиастиноскопии [149, 150]. Хирургический медиастиноскоп фиксируется к операционному столу специальной рамой, после чего раскрываются бранши инструмента, расширяя средостение [145].

Большинство авторов, описывая технические аспекты методики, говорят о необходимости полного удаления правых верхних и нижних паратрахеальных лимфоузлов (2-4R) и лимфоузлов 7 группы с окружающей клетчаткой [120]. Вдоль левого края трахеи рекомендуется лишь ревизия и прецизионное удаление визуализируемых лимфоузлов без клетчатки из-за риска повреждения левого возвратного гортанного нерва [48, 146].

Как способ предоперационного определения N-стадии, ВАМЛА позволяет исследовать до двух раз больше лимфоузлов и больше станций лимфоузлов в сравнении с медиастиноскопией [37, 48]. По сообщению разных авторов, при видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии в среднем удаляется 13,2-20,7 лимфатических узлов у каждого пациента [40, 145, 148]. При центральных опухолях или других ситуациях с высоким риском регионарных метастазов, ВАМЛА обеспечивает высокую предсказательную ценность отрицательного ответа [146].

Объем выполняемой лимфодиссекции ипсилатеральных паратрахеальных и бифуркационной групп при ВАМЛА сопоставим с торакотомией [48] и зачастую превосходит таковой объем при ВАТС вмешательствах [45, 145]. Билатеральная медиастинальная лимфаденэктомия может играть важную роль при левосторонних или двусторонних локализациях опухолей [40, 109]. Так как выполнение лимфодиссекции левых паратрахеальных лимфоузлов затруднено при большинстве миниинвазивных вариантов доступа [145]. Благодаря большому объему удаляемой лимфоидной ткани при ВАМЛА, метод позволяет максимально точно определить окончательную стадию НМРЛ при послеоперационном морфологическом исследовании. С этим связывают лечебную роль метода при хирургическом лечении НМРЛ [54, 103, 145]. Видеоассистированная лимфаденэктомия переднего отдела верхнего этажа средостения также применяется в хирургическом лечении рака щитовидной железы и рака пищевода

[2, 63]. В литературе активно обсуждается вопрос необходимости выполнения медиастинальной лимфаденэктомии у больных с колоректальным раком при резекции легкого по поводу метастатического поражения [22]. Перспективным для изучения представляется роль ВАМЛА в сочетании с ВАТС-резекцией у этой категории больных.

Диагностическая эффективность ВАМЛА, как и любого другого метода инвазивного определения N-стадии, зависит от тщательности выполнения методики [33, 146]. Так А. Sayar et al. (2011) провели одноцентровое нерандомизированное сравнение видеомедиастиноскопии и ВАМЛА [48]. Вмешательства выполнялись двумя разными командами. ВАМЛА позволила исследовать больше станций лимфоузлов ($4,81 \pm 0,44$ против $4,38 \pm 0,80$) и больше лимфоузлов из каждой станции ($8,43 \pm 1,08$ против $7,65 \pm 1,68$) по сравнению с ВМС. Но в этой работе чувствительность и ПЦОО видеомедиастиноскопии по выявлению N2, N3 поражения составили 90% и 96,1% против 64,2% и 87,7% при ВАМЛА. Полученные результаты удивляют, как и сам факт выявления лимфоузлов при торакотомии в группах 4R и 7. По свидетельству самих авторов, одна из возможных причин – недостаточный опыт команды, выполнявшей ВАМЛА.

Спустя два года соавторы этой статьи А. Turna et al. (2013) опубликовали данные оценки выживаемости в группах оперированных больных, стадированных с помощью ВАМЛА и ВМС [147]. Пациенты первой группы продемонстрировали 5-ти летнюю выживаемость 90% против 66%.

В. Witte и М. Hürtgen, основатели метода, сообщают о чувствительности 93,8%, специфичности 100% и риске ложноотрицательных результатов 0,9% [117].

S. Call et al. (2016) опубликовали на сегодняшний день самый большой опыт выполнения ВАМЛА в рамках предоперационного определения N-стадии 160 пациентам [146]. Они продемонстрировали чувствительность 96%, специфичность 100%, ПЦПО 100%, ПЦОО 99%. Детальный анализ пациентов позволил выделить группы с высоким риском метастазов в медиастинальные лимфоузлы при их нормальном размере (40,7% пациентов имели pN2 и pN3 стадии при cN1).

Н.Н. Kim et al. (2016) сообщили, что сочетание VATC и ВАМЛА позволило увеличить общий объем лимфодиссекции при сравнении с VATC хирургией рака левого легкого [145]. ВАМЛА повысила стадию заболевания в 12,5% случаев, в отличие от 7,7% при VATC. Авторы указывают на еще одно преимущество: ВАМЛА экономит время при резекции легкого (продолжительность лобэктомии в среднем 116 минут с ВАМЛА против 160 минут в моно-VATC варианте). Это сокращает продолжительность односторонней вентиляции легких, что иногда может оказаться важным при пограничных резервах дыхания.

Преимуществом ВАМЛА в сравнении с видеомедиастиноскопией является возможность одновременного использования до двух-трех инструментов в рабочем поле за счет более широкого рабочего канала и лучшей визуализации [117].

Трудности при выполнении доступа в средостение и лимфаденэктомии аналогичны таковым при ВМС и могут быть обусловлены фиброзом клетчатки, кальцинированными лимфоузлами, внутригрудным зобом, контрактурой шейного отдела позвоночника и чрезмерным ожирением [149]. ВАМЛА противопоказана при лимфоузлах с экстракапсулярной инвазией опухоли, при коагулопатии и выраженном атеросклерозе сонных артерий [150]. Потенциальным и самым серьезным осложнением ВАМЛА, как и медиастиноскопии, является повреждение крупных сосудистых структур. Остановка массивных кровотечений из шейного доступа считается невозможной и требует конверсии доступа.

Самое частое осложнение после ВАМЛА – повреждение левого гортанного нерва, реже – плевральный выпот, хилоторакс, пневмоторакс, повреждение трахеи и бронхов, медиастинит и инфицирование раны. Средний уровень осложнений, о котором сообщают разные авторы 3,4-5,9% [40, 91, 146, 149, 150]. А. Sayar et al. (2011) сообщают о дисфонии, развившейся в 5 из 44 случаях выполнения ВАМЛА (11,3%) [48]. Летальные исходы после ВАМЛА в литературе не описаны.

Сама по себе лимфаденэктомия и удаление клетчатки вызывает спаечный процесс в средостении и в 19,2% случаев делает невозможным доступ к трахее во время торакотомии уже спустя неделю [45]. В то же время, независимые друг от друга работы, свидетельствуют, что при корректно выполненной ВАМЛА ни

одного резидуального лимфатического узла в паратрахеальных и бифуркационной группах не выявляется [40, 45]. По сообщениям В. Witte et al. (2008) и S. Call et al. (2016), надежно выполненная медиастинальная лимфаденэктомия снижает необходимость повторных ремедиастиноскопий после неoadъювантного лечения [146, 149, 150].

В. Witte и М. Hürtgen (2008) обозначили еще одно важное применение ВАМЛА у неоперабельных пациентов с местнораспространенной формой НМРЛ перед лучевой терапией для точного определения зоны облучения [117, 149, 150].

Противники метода, утверждают, что лимфаденэктомия по сравнению с биопсией фрагмента лимфоузла не улучшает точность предоперационного определения N-стадии [120]. И опираются на отсутствие четких рекомендаций по необходимому количеству лимфоузлов и биоптатов из них для установления cN-стадии [48]. С другой стороны, выполняя полную лимфаденэктомию, сокращается риск оставить не выявленными микрометастазы и улучшается локальный контроль, а также обеспечивается систематичность лимфодиссекции для резекции легкого [149, 152].

Авторы, применяющие ВАМЛА в качестве метода инвазивного определения N-стадии, готовы признать его новым «золотым стандартом» [104, 150]. Однако опыт использования метода всего лишь в нескольких мировых центрах, не позволяет экспертам Европейского общества торакальных хирургов рекомендовать ВАМЛА к общему использованию вне клинических исследований [120].

Глава 2

МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В ретроспективное исследование включены результаты обследования и лечения 363 пациентов, проходивших стационарное лечение на базе Центра торакальной хирургии Санкт-Петербургского НИИ Фтизиопульмонологии МЗ РФ и Центра интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии ГБУЗ СПб Городской многопрофильной больницы № 2 с января 2010 г. по декабрь 2020 г. У всех пациентов был подтвержден первичный немелкоклеточный рак лёгкого и в соответствии с алгоритмом предоперационного определения N-стадии Европейского общества торакальных хирургов [73, 120] требовалось использование инвазивных методов.

Критерии включения в исследование:

- возраст старше 18 лет;
- периферический НМРЛ с диаметром опухоли более 3 см (сT2 стадия и выше);
- центральный НМРЛ;
- любой НМРЛ, сопровождающийся увеличением лимфоузлов корня доли и легкого по данным МСКТ (сN1 стадия);
- любой НМРЛ, сопровождающийся увеличением медиастинальных лимфоузлов по данным МСКТ (сN2 и N3 стадии).

Критерии исключения из исследования:

- признаки отдаленного метастазирования опухоли легкого.

В зависимости от использованного метода определения N-стадии, пациенты были отнесены в одну из трёх групп: основная группа (56 пациентов, которым выполнялась ВАМЛА), группа сравнения № 1 (154 пациента, которым выполнена ЭБУС/ТАБ) и группа сравнения № 2 (195 пациентов, которым выполнена ВМС). У 6 пациентов последовательно использовались ЭБУС/ТАБ и ВМС, у 36 – ЭБУС/ТАБ и ВАМЛА. Дизайн исследования представлен на рисунке 3.

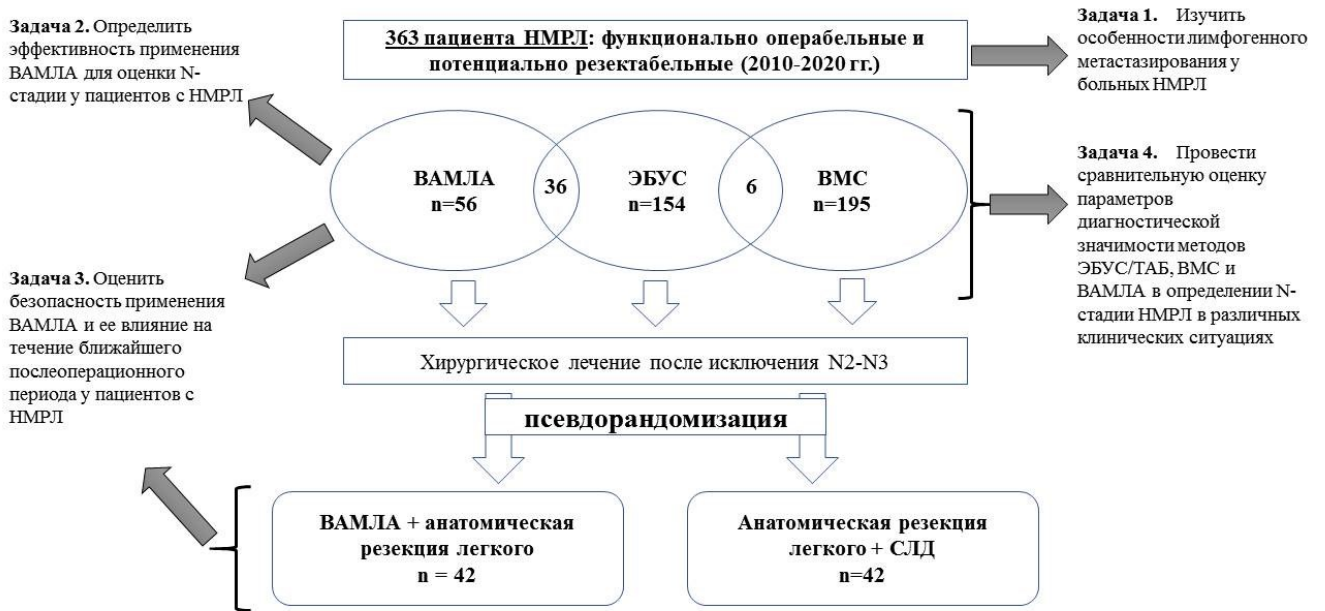


Рисунок 3 – Дизайн исследования

2.1 Характеристика пациентов

Средний возраст всех пациентов, включенных в исследование, составил 63 ± 9 лет (30-81 год), преобладали мужчины (76%). Распределение по полу и возрастным группам представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение пациентов по полу и возрастным группам

Пол	Возрастная группа							
	до 40 лет		40-59 лет		60 лет и более		итого	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Мужчины	1	0,4	193	70,0	82	29,6	276	76,0
Женщины	3	3,4	49	56,3	35	40,2	87	24,0
Всего	4	1,1	242	66,9	116	32,0	363	100,0

Примечание – n – абсолютное количество пациентов.

Лево- и правосторонние локализации опухоли отмечены в 179 (49,3%) и 184 (50,7%) случаях, соответственно; преобладала верхнедолевая локализация поражения. Периферическая локализация отмечена в 168 случаях (46,3%), центральная – в 195 (53,7%).

Среди центральных карцином преобладал плоскоклеточный рак (79,5%), среди периферических – аденокарцинома (53,6%), общее количество аденокарцином и плоскоклеточного рака составило 113 и 206 случаев, соответственно (таблица 3).

Таблица 3 – Клинико-анатомические формы опухоли и гистологический вариант

Гистология	Форма опухоли					
	центральная		периферическая		итого	
	n	%	n	%	n	%
Плоскоклеточный	155	79,5	51	30,4	206	56,7
Аденокарцинома	23	11,8	90	53,6	113	31,1
Крупноклеточный	1	0,5	7	4,2	8	2,2
Диморфный	4	2,1	8	4,8	12	3,3
НМРЛ (без уточнения)	12	6,2	12	7,1	24	8,6
Всего	195	53,7	168	46,6	363	100

2.2 Методы исследования

Обследование каждого пациента включало выполнение общеклинических анализов крови и мочи, оценку параметров системы гемостаза и стандартных биохимических показателей крови. Функциональный статус изучен с помощью спирометрии с оценкой форсированной жизненной емкости легких, объема форсированного выдоха в первую секунду (ОФВ1), индекса Генслера и диффузионной способности легких (ДСЛ); электрокардиографии,

эхокардиографии; при снижении ОФВ1 и ДСЛ ниже 80% от возрастно-половой нормы выполнялось кардио-респираторное нагрузочное тестирование с оценкой максимального минутного потребления кислорода. В стандартный перечень обследования каждого пациента были включены: обзорная рентгенография органов грудной клетки в прямой и боковой проекции, видеобронхоскопия (видеобронхоскопы системы Pentax и Olympus), фиброэзофагогастродуоденоскопия.

Оценка распространенности опухолевого процесса выполнялась с помощью: мультиспиральной компьютерной томографии органов грудной полости с внутривенным болюсным контрастированием (томограф Toshiba Aquilion Prime 160), ультразвукового исследования органов брюшной полости, забрюшинного пространства, надключичных областей и/или МСКТ этих зон с внутривенным болюсным контрастированием, МРТ или МСКТ головного мозга с внутривенным болюсным контрастированием (в случае IIIA клинической стадии заболевания и выше или при наличии общемозговой или очаговой неврологической симптоматики), остеосцинтиграфии. Позитронно-эмиссионная томография с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой выполнена в 53 случаях (14,6%).

По данным компьютерной томографии выполнялось измерение максимального диаметра опухоли в любом сечении томограммы, оценивалась её локализация, наличие отдельных опухолевых очагов с ипсилатеральной стороны, а также осложнений заболевания (ателектаза, пневмонита, плеврального выпота и др.). В совокупности с данными фибробронхоскопии и в соответствии с VIII изданием международной анатомической классификации TNM пациенту устанавливалась cT стадия заболевания [131]. VIII издание принято к использованию с 2017 г. Пациентам, которым проводилось стационарное лечение ранее, стадия заболевания была приведена в соответствие новым критериям.

В определении границ лимфатических узлов использовали карту-схему Международной ассоциации по стадированию рака легкого (IASLC), принятую в 2009 г. (рисунок 1) [132]. Диаметр лимфатических узлов в корне пораженного легкого и/или пораженной доле (уровень N1) и медиастинальных лимфоузлов

групп 2, 3а, 3р, 4, 7, 8, 9 (уровни N2 и N3 в зависимости от стороны поражения) оценивался по максимальному размеру его короткой оси в аксиальном сечении томограммы. В соответствии с общепринятыми критериями руководств АССР, ESTS нормальным размером лимфатического узла считали его диаметр до 10 мм включительно.

Морфологическая верификация опухоли получена у всех обследованных больных. Эндобронхиальная визуальная биопсия опухоли при ее центральном расположении до уровня субсегментарного бронха была выполнена у 53,7% пациентов, при расположении опухоли в периферическом отделе паренхимы легкого выполнялась рентгенохирургическая трансбронхиальная щипцевая биопсия (в 25,6% случаев) или трансторакальная трепан-биопсии (в 5,3% случаев), тотальная биопсия опухоли (атипичная резекция легкого) со срочным морфологическим исследованием выполнена в 15,4% случаев.

Исследование факторов, определяющих риск лимфогенного метастазирования произведено на основе изучения всех включенных в исследование случаев (n=363). Изучены такие факторы, как локализация опухоли, сторона поражения, клинико-анатомическая форма (центральный/периферический рак), диаметр опухоли, cT стадия, cN стадия, гистологический тип опухоли.

Эффективность и безопасность видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии как метода хирургического определения N-стадии изучена при выполнении 56 подобных операций. Эффективность метода ВАМЛА определялась как способность метода правильно определить N-стадию рака легкого и обеспечить систематичность медиастинальной лимфодиссекции у оперированных больных. Для оценки безопасности метода изучены частота осложнений ВАМЛА и их вид, характер течения раннего послеоперационного периода после резекции легкого при стандартном подходе и в сочетании с ВАМЛА. Также оценивались преимущества и недостатки симультанного применения ВАМЛА в одном наркозе с резекцией легкого, продолжительность вмешательства. На основании сопоставления представленных факторов выведена «кривая обучения» методу.

Влияние метода ВАМЛА на течение раннего послеоперационного периода после резекции легкого определялось на примере сравнения двух групп. В основную группу вошло 42 пациента, которым выполнена ВАМЛА и анатомическая резекция легкого. Группой сравнения выступили оперированные пациенты (n=42), которым выполнена анатомическая резекция легкого с систематической лимфодиссекцией (СЛД). Сопоставимость групп обеспечена методом псевдорандомизации. Характеристика пациентов, включенных в данное сравнение, представлена в таблице 4.

Таблица 4 – Клиническая характеристика пациентов в группах сравнения «ВАМЛА+резекция» и «резекция легкого+СЛД» после псевдорандомизации

Параметр	Всего	Группы исследования				p*
		основная группа		группа сравнения		
	n	n	%	n	%	
Количество пациентов	84	42	50,0	42	50,0	
Средний возраст	63±8	63±9	–	63±7	–	>0,05
Мужчины	58	28	67,0	30	71,0	>0,05
Женщины	26	14	33,0	12	29,0	
ОФВ1 (%)	–	90±21	–	87±18	–	>0,05
Индекс Генслера	–	66±10	–	67±10	–	>0,05
Средний размер опухоли (мм)	–	42±24	–	39±17	–	>0,05
Левосторонний рак	54	27	64,0	27	64,0	>0,05
Правосторонний рак	30	15	36,0	15	36,0	
Центральный рак	40	20	48,0	20	48,0	>0,05
Периферический рак	44	22	52,0	22	52,0	
Верхне- и среднедолевая локализация	48	24	57,0	24	57,0	>0,05
Нижнедолевая локализация	36	18	43,0	18	43,0	

Продолжение таблицы 4

Параметр		Всего	Группы исследования				p*
			основная группа		группа сравнения		
			n	n	%	n	
Гистология	плоскоклеточный	60	29	52,0	31	38,0	>0,05
	аденокарцинома	62	23	42,0	39	47,0	
	крупноклеточный	4	1	2,0	3	3,0	
	диморфный	6	1	2,0	5	6,0	
	немелкоклеточный (без уточнения)	6	1	2,0	5	6,0	
сN стадия	N0	40	18	43,0	22	52,0	>0,05
	N1	15	8	19,0	7	17,0	
	N2	22	12	29,0	10	24,0	
	N3	7	4	9,0	3	7,0	
Клиническая стадия до операции (VIII издание TNM)	IA	8	5	12,0	3	7,0	>0,05
	IB	13	3	7,0	10	24,0	
	IIA	4	2	5,0	2	5,0	
	IIB	20	10	24,0	10	24,0	
	IIIA	23	12	28,0	11	26,0	
	IIIB	16	10	24,0	6	14,0	
Объем резекции легкого	пневмонэктомия	17	7	17,0	10	24,0	>0,05
	лобэктомия	65	35	83,0	32	76,0	
Доступ	торакотомия	47	20	47,0	27	64,0	>0,05
	ВТС	37	22	52,0	15	36,0	
ECOG	0	52	28	67,0	24	57,0	>0,05
	1	29	14	33,0	15	36,0	
	2	3	0	–	3	7,0	
Индекс Карновского	100	53	29	69,0	24	57,0	>0,05
	90	28	13	31,0	15	36,0	
	80	8	0	–	3	7,0	

Примечание – * – сопоставимость параметров оценена между двумя группами исследования.

В обеих группах изучены следующие параметры: осложнения, длительность дренирования, продолжительность послеоперационного койко-дня, продолжительность резекции легкого, количество удаляемых лимфоузлов и станций в зависимости от варианта хирургического доступа.

Регистрация послеоперационных осложнений производилась при выписке пациента из стационара в соответствии с классификацией ТММ («Thoracic Morbidity & Mortality Classification System») [74]. При этом оценивалась тяжесть осложнений:

- Малые осложнения
 - 1 – любые осложнения, не требующие медикаментозного лечения и других вмешательств;
 - 2 – любые осложнения, потребовавшие медикаментозного лечения или иного незначительного вмешательства.
- Большие осложнения
 - 3a – любое осложнение, требующее хирургического, радиологического, эндоскопического вмешательства или мультитерапии – вмешательство не требует общей анестезии;
 - 3b – любое осложнение, требующее хирургического, радиологического, эндоскопического вмешательства или мультитерапии – вмешательство требует общей анестезии;
 - 4a – любое жизнеугрожающее осложнение, требующее лечения в условиях ОАРИТ – дисфункция (недостаточность) одного органа;
 - 4b – любое жизнеугрожающее осложнение, требующее лечения в условиях ОАРИТ – полиорганная недостаточность;
 - 5 – любое осложнение, приводящее к смерти пациента.

Дополнительно регистрировалась структура послеоперационных осложнений (также в соответствии с классификацией ТММ):

- легочные;
- плевральные;
- раневые;

- кардиальные;
- желудочно-кишечные;
- почечные;
- неврологические;
- анастамотические.

Основными параметрами диагностической значимости методов ЭБУС/ТАБ, ВМС и ВАМЛА считали: чувствительность, специфичность, предположительная ценность положительного ответа (ПЦПО), предположительная ценность отрицательного ответа (ПЦОО), точность, которые вычисляли по формулам:

$$\text{Чувствительность} = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО}) \times 100\%, \quad (1)$$

$$\text{Специфичность} = \text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛП}) \times 100\%, \quad (2)$$

$$\text{ПЦПО} = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛП}) \times 100\%, \quad (3)$$

$$\text{ПЦОО} = \text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛО}) \times 100\%, \quad (4)$$

$$\text{Точность} = (\text{ИП} + \text{ИО}) / (\text{ИП} + \text{ИО} + \text{ЛП} + \text{ЛО}) \times 100\%, \quad (5)$$

где ИП – истинно-положительный результат;

ИО – истинно-отрицательный;

ЛП – ложноположительный;

ЛО – ложноотрицательный.

Данные параметры оценивались исходя из общего количества случаев применения каждого из методов в данном исследовании с указанием 95% доверительного интервала (95%ДИ). Диагностическая значимость оценивались по отношению как к доступным группам лимфатических узлов 2R, 4R, 7, 2L, 4L, так и состоянию всех лимфоузлов средостения в целом (также учитывалось состояние лимфоузлов групп 5, 6, 8, 9, 3a и 3p, недоступных для изучаемых методов). Непосредственное сравнение параметров диагностической значимости каждого метода между собой выполнено после псевдорандомизации всех обследованных

больных. Таким образом из каждой группы исследования было отобрано по 52 сопоставимых наблюдения.

Референтными значениями для ЭБУС/ТАБ считали положительный ответ планового гистологического исследования удаленных лимфоузлов или их биоптатов, полученных при ВМС. Результаты применения ВМС и ВАМЛА сравнивали с результатами систематической лимфодиссекции при резекции легкого. В случае, если при плановом гистологическом исследовании метастазы обнаруживались в станциях лимфоузлов, удаленных при ВАМЛА, этот результат считали истинно-положительным. Также к истинно-положительным результатам относили факт выявления метастазов при срочном гистологическом исследовании лимфоузлов во время ВМС или ВАМЛА. Систематическая лимфодиссекция во время резекции легких выступила эталоном определения N-стадии НМРЛ.

Радикальное хирургическое вмешательство выполнено 291 пациенту (80,2%). В таблице 5 приведено соотношение объемов резекции легкого и хирургических доступов.

Таблица 5 – Распределение пациентов по объему резекции легкого в зависимости от варианта хирургического доступа

Доступ	Объем резекции							
	пневмонэктомия		лобэктомия		билобэктомия		итого	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Торакотомия	71	97,3	123	56,9	17	100,0	211	72,5
Миниинвазивные	2	2,7	78	39,1	0	0	80	27,5
Всего	73	25,0	201	69,1	17	5,9	291	100,0

Из таблицы видно, что преобладал «открытый» вариант хирургического доступа в 72,5% случаев. Чаще всего пациентам выполнялась анатомическая резекция в объеме лобэктомии (69,1%). Группа миниинвазивных вмешательств включала в себя видеоассистированный и роботассистированный доступы. Эксплоративных вмешательств не было.

2.3 Методы статистического анализа

Сравнение количественных переменных разных групп, соответствующих нормальному распределению произведено с использованием t-теста для независимых выборок (t-критерий Стьюдента); непараметрическим критерием сравнения количественных данных 2 разных групп выступил U-критерий Манна-Уитни. Для расчета доверительных интервалов усредненных показателей использован метод Уилсона. Непараметрическим критерием сравнения 3 и более групп выступил критерий Краскела-Уоллиса. Для сравнения независимых номинальных данных применяли критерий χ^2 Пирсона. Соотношение размера опухоли и pN стадии произведено с помощью критерия ранговой корреляции Спирмана. Многофакторный анализ проводился для оценки влияния номинальных значений признака на вероятность pN2-N3 метастазирования и выполнялся с использованием метода дихотомической логистической регрессии. Достоверными считались различия с уровнем значимости $p < 0,05$.

Псевдорандомизация производилась методом подбора пар с помощью поиска «ближайшего соседа» и отбора статистически однородных наблюдений по локализации, клинико-анатомической форме и стадии опухоли с применением пакета программ Stata, ver. 14.2, 2017. Статистическая обработка материала выполнялась с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics (версия 22).

2.4 Методика выполнения эндобронхиальной ультрасонографии с тонкоигольной аспирационной биопсией лимфоузлов средостения

Эндобронхиальная ультрасонография выполнялась в соответствии с рекомендациями Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии, Европейского респираторного общества и Европейского общества торакальных хирургов [139].

Исследование проводилось под общей анестезией по комбинированной методике. Через ларингеальную маску вводился ультразвуковой бронхоскоп (ЕВ 1970 UK; HOYA Pentax, Tokyo, Japan). Визуализация подлежащих к бронхиальной стенке лимфатических узлов проводилась на ультразвуковом сканере EUB 5500 (Hitachi Medical Systems; Hitachi, Ltd, Japan).

Визуализация проводилась последовательно, начиная с уровня 2R, 4R, 7, 4L, 2L. При визуализации фиксировались размеры по двум осям (рисунок 4).

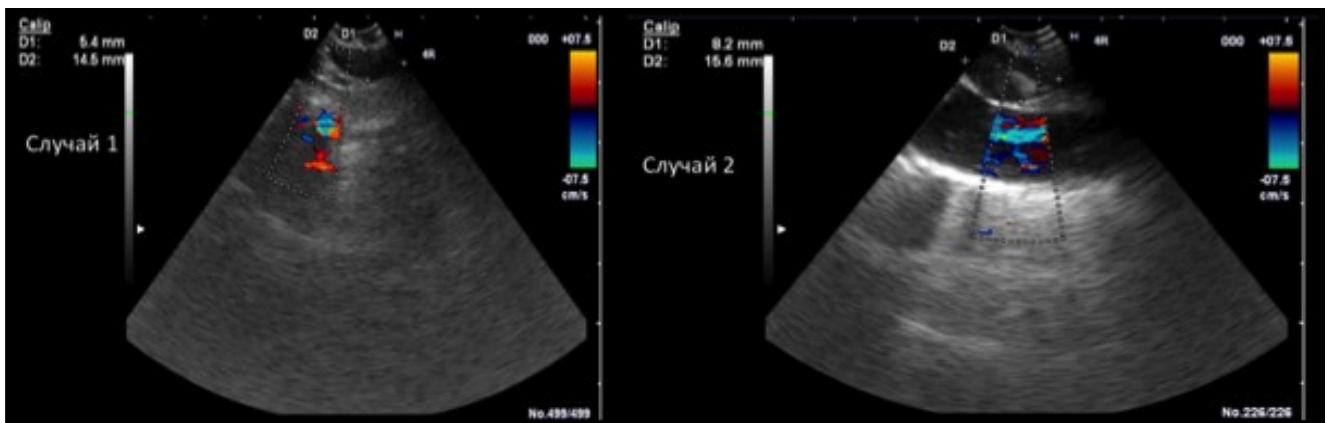


Рисунок 4 – Эндосонографическая картина лимфоузлов группы 4R

Далее при помощи иглы для трансбронхиальной аспирации размером 22G (Cook medical, Ireland или Medi-Globe, Achenmühle, Germany) выполнялась пункция лимфатических узлов. Группа лимфоузлов, с которой начиналась выполнение аспирационной биопсии, определялась как противоположная сторона по отношению к локализации первичной опухоли. Последовательно выполнялось 3 пункции из одной группы лимфатических узлов в соответствии с рекомендациями Международного общества бронхологов и интервенционных пульмонологов [82].

Во всех случаях выполнялась аспирация как минимум из трех групп лимфатических узлов средостения. В случае выявления увеличенных лимфоузлов по данным эндосонографии в верхних паратрахеальных группах, из них также выполнялась пункция. Весь аспирированный материал из одной станции помещался во флакон с формалином. После фиксации препарата изготавливался

цитоблок, срезы окрашивались стандартными методами [118]. Морфологическая диагностика проводилась путем световой микроскопии.

Применялись следующие критерии оценки морфологического материала [25]:

1) Неадекватный результат – отсутствие в аспирате ткани лимфатического узла или опухолевых клеток.

2) Качественный результат – наличие в аспирате ткани лимфоузла или клеток опухоли.

а) отрицательный результат – отсутствие в морфологическом материале признаков опухоли при наличии ткани лимфоузла;

б) положительный результат – наличие в морфологическом материале опухолевых клеток.

В случае выявления метастазов по данным ультрасонографии пациент направлялся на мультимодальную терапию.

Части пациентов после того, как ЭБУС/ТАБ не подтвердил метастатическое поражение медиастинальных лимфоузлов выполнена ВАМЛА (n=36).

2.5 Методика выполнения видеомедиастиноскопии

Операция выполнялась под общей анестезией с эндотрахеальной интубацией в условиях билатеральной лёгочной вентиляции. Положение пациента на операционном столе лёжа на спине с поперечным валиком под лопатками, для обеспечения умеренного разгибания головы в шейном отделе позвоночника. Разрез кожи длиной 3-4 см проводился в поперечном направлении на 1-1,5 см выше яремной вырезки рукоятки грудины. Поперечно пересекалась подкожная клетчатка с поверхностной фасцией и подкожной мышцей шеи. Далее собственная фасция шеи с ее глубоким листком (по Шевкуненко В.Н.) пересекались по средней линии. Грудино-подъязычные мышцы отводились латерально. Щитовидная железа тупо

смещалась кверху. Висцеральный листок внутришейной фасции на уровне 2-3 хрящевых колец трахеи пересекался ножницами поперечно и отсепаровывался от передней стенки трахеи в каудальном направлении.

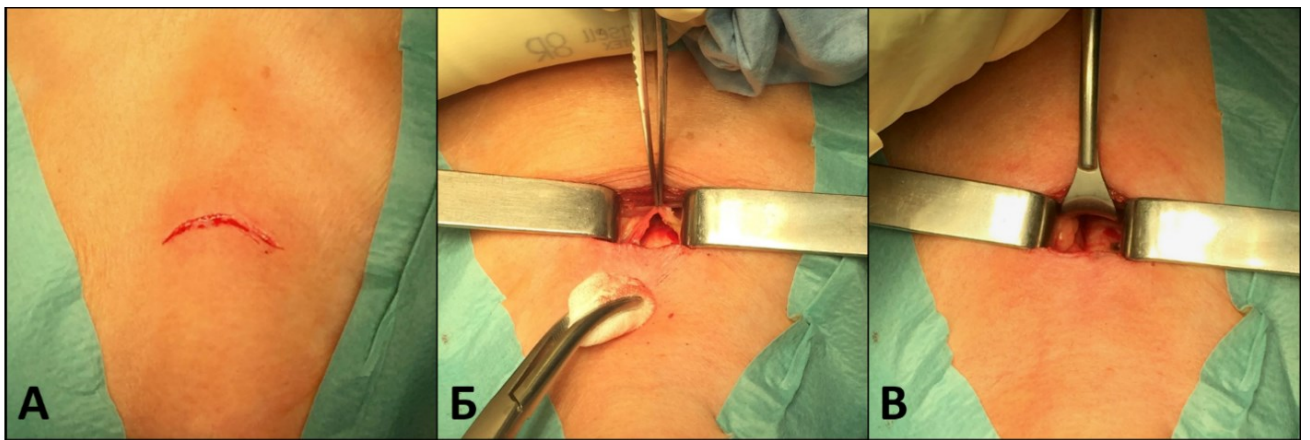
В сформированный претрахеальный канал в средостение вводился видеомедиастиноскоп с рабочим каналом. Для визуализации структур средостения использовали эндоскоп с прямой осью изображения диаметром 5 мм. Диссекцию структур средостения выполняли с помощью коагуляционного аспиратора. Для биопсии лимфоузлов использовали щипцы для захвата. Достаточным считали выполнение биопсии 1 фрагмента как минимум из трёх групп лимфоузлов (нижних паратрахеальных и бифуркационной), биопсию верхних паратрахеальных станций также выполняли в случае их отчетливой визуализации. Операцию заканчивали контролем гемостаза и послойным ушиванием раны.

2.6 Методика выполнения видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии

Операция выполнялась в условиях многокомпонентной общей анестезии с использованием галогенсодержащих ингаляционных анестетиков. Если выполнение ВАМЛА планировалось симультанно с резекцией легкого, то выполнялась оротрахеальная интубация трахеи двухпросветной трубкой. На этапе ВАМЛА вентиляция была билатеральной. В случае выполнения ВАМЛА в моноварианте оротрахеальная интубация проводилась однопросветной трубкой. Пациент находился на операционном столе лёжа на спине с поперечным валиком под лопатками, за счет чего добивались умеренного разгибания головы в шейном отделе позвоночника. Разрез кожи длиной 4-5 см проводился в поперечном направлении на 1-1,5 см выше яремной вырезки рукоятки грудины (рисунок 5, А). Поперечно пересекалась подкожная клетчатка с поверхностной фасцией и подкожной мышцей шеи. Далее собственная фасция шеи с ее глубоким листком

(по Шевкуненко В.Н.) рассекались по средней линии. Грудино-подъязычные мышцы отводились латерально. Щитовидная железа тупо смещалась кверху или пересекался ее перешеек. Висцеральный листок внутришейной фасции на уровне 2-3 хрящевых колец трахеи пересекался ножницами поперечно и отсепаровывался от передней стенки трахеи в каудальном направлении (рисунок 5, Б).

В сформированный претрахеальный канал (рисунок 5, В) в средостение вводился хирургический медиастиноскоп Linder-Dahan (Richard Wolf, Knittlingen, Germany).



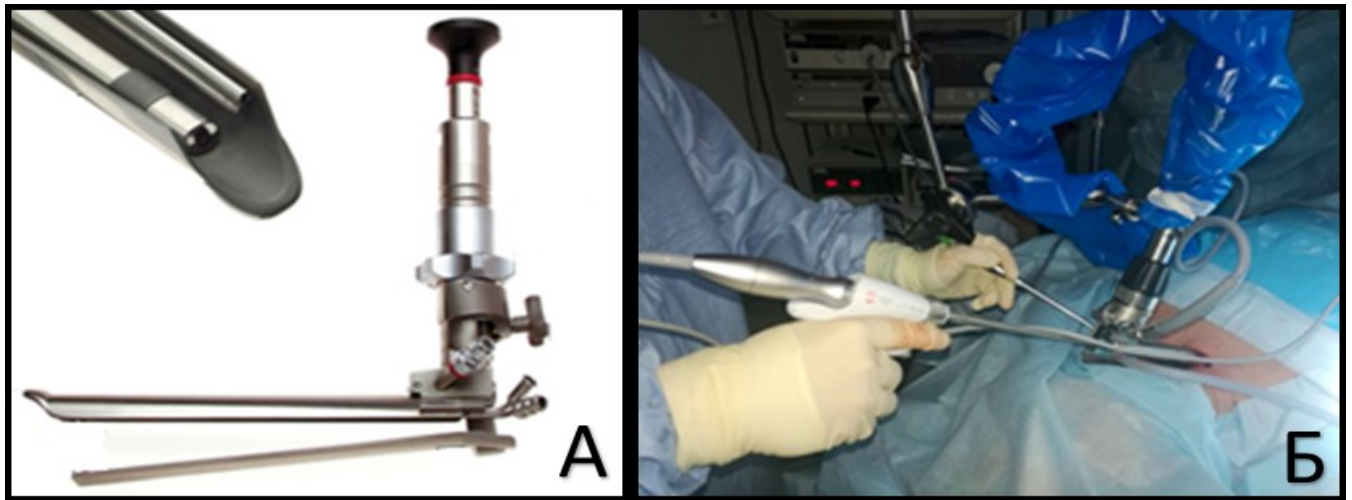
А – разрез кожи; Б – вскрыт висцеральный листок внутришейной фасции;
В – сформирован претрахеальный канал.

Рисунок 5 – Хирургический доступ в средостение

Инструмент обладает двумя раскрывающимися браншами и встроенной камерой на конце верхней бранши (рисунок 6, А), что позволяет существенно расширять операционное поле и использовать одновременно до двух-трёх инструментов, сохраняя изображение стабильным.

Медиастиноскоп постепенно вводился до уровня бифуркации трахеи, после чего его фиксировали дугой к операционному столу и расширяли рабочий канал (рисунок 6, Б). Все манипуляции проводились бимануально. Для разделения тканей использовался ультразвуковой скальпель Harmonic с эндоскопической насадкой длиной 36 или 45 см (Ethicon Endo-Surgery, Johnson&Johnson). В качестве

вспомогательных инструментов применяли щипцы для захвата, микрозажим изогнутый, коагуляционный отсос.



А – хирургический видеомедиастиноскоп Linder-Dahan (Richard Wolf, Knittlingen, Germany);

Б – инструмент фиксирован к операционному столу

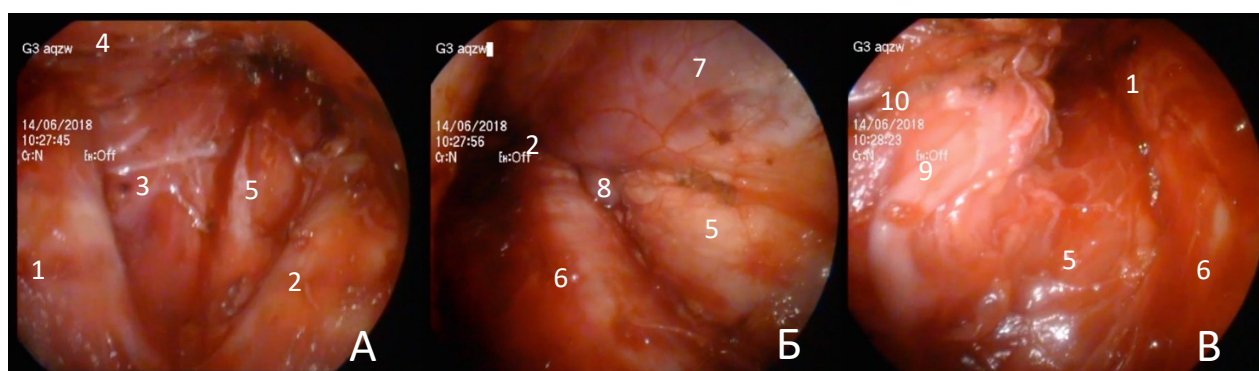
Рисунок 6 – Общий вид инструментария и операционного поля

Жировая клетчатка с бифуркационными лимфоузлами острым путем отделялась от килля трахеи и проксимальных отделов главных бронхов. Спереди и сверху выделение лимфоузлов от заднего листка перикарда проводилось тупо. Задней границей являлся пищевод и правая медиастинальная плевра, от которых отходили с помощью ультразвукового скальпеля. Вид бифуркационной зоны после удаления лимфатических узлов 7 группы представлен на рисунке 7, А.

Далее смещали медиастиноскоп кверху и вправо. В этом положении выделяли правый трахеобронхиальный угол и верхнюю полуокружность правого главного бронха. После чего визуализировалась непарная вена, вдоль нее открывалась задняя стенка верхней полой вены. Позади венозных структур выделяли всю жировую клетчатку с лимфатическими узлами, обнажая медиастинальную плевру – правую границу паратрахеальных лимфоузлов (рисунок 7, Б). Левая граница проецировалась на левый край трахеи. В обозначенных границах клетчатка средостения смещалась кверху единым

блоком с лимфоузлами 4R группы до уровня плечеголовной артерии, которая, перекидываясь через трахею, указывает границу верхней и нижней паратрахеальных зон справа со стороны средостения. После удаления лимфоузлов 4R группы аналогично удалялась клетчатка выше безымянной артерии с лимфоузлами 2R.

Ревизия левой паратрахеальной области начиналась со вскрытия фасциального футляра и визуализации левого возвратного гортанного нерва между дугой аорты и левым трахеобронхиальным углом. Работая в этой зоне, требовалось избегать как механической, так и термической травматизации гортанного нерва. В связи с этим прецизионно выделялся каждый лимфатический узел группы 4L (рисунок 7, В).



А – бифуркационная зона; Б – правая паратрахеальная зона;

В – левая паратрахеальная зона; (1 – левый главный бронх, 2 – правый главный бронх, 3 – пищевод, 4 – перикард, 5 – медиастинальная плевро, 6 – трахея, 7 – верхняя полая вена, 8 – непарная вена, 9 – левый возвратный гортанный нерв, 10 – аорта).

Рисунок 7 – Зоны лимфодиссекции после ВАМЛА

Границами лимфаденэктомии в этой зоне являлись верхний край левой легочной артерии слева, дуга аорты сверху, левый главный бронх снизу.

Над дугой аорты слева от трахеи под контролем гортанного нерва проводили ревизию клетчатки и удаление визуализируемых лимфоузлов группы 2L.

Иногда помимо лимфоузлов центрального средостения становились доступны отдельные лимфатические узлы группы 10R, лежащие ниже непарной

вены. В случае правосторонней локализации опухоли легкого считали целесообразным их удаление.

Оперативное вмешательство заканчивалось постановкой вакуум-дренажа в средостение к киле трахеи и послойным ушиванием раны.

Все удаленные при ВАМЛА лимфоузлы подсчитывались, распределялись по контейнерам в соответствии с номерами групп и направлялись на плановое гистологическое исследование (рисунок 8).

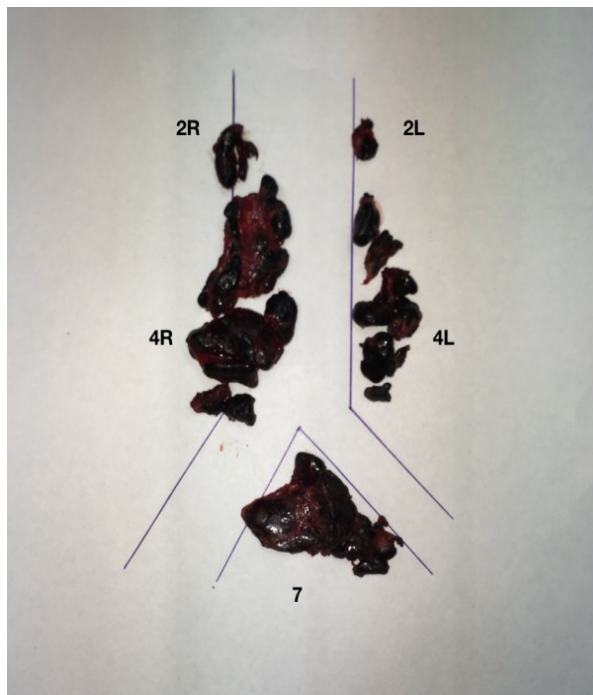


Рисунок 8 – Лимфатические узлы, удаленные при ВАМЛА
(согласно схеме IASLC, 2009)

Если пациенту не выполнялась ЭБУС/ТАБ первым этапом, то на срочное гистологическое исследование направляли по одному лимфоузлу из станций 4R, 7 и 4L. Так же выполняли срочное гистологическое исследование в случае увеличения лимфоузлов или при наличии признаков возможной экстракапсулярной инвазии опухоли. При отрицательном ответе выполняли анатомическую резекцию легкого в том же наркозе.

Окончательная (патологическая) стадия устанавливалась по результатам гистологического исследования резецированной легочной ткани и лимфатических

узлов или по результатам применения предоперационных методов инвазивного определения N-стадии, если был подтвержден факт метастатического поражения лимфоузлов, и радикальная резекция легкого не выполнялась.

Глава 3

ХАРАКТЕРИСТИКА ОСОБЕННОСТЕЙ ЛИМФОГЕННОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ У ОБСЛЕДОВАННЫХ БОЛЬНЫХ

В результате применения компьютерной томографии отмечено следующее распределение по сТ и сN стадиям (таблица 6).

Таблица 6 – Распределение пациентов по сТ и сN стадиям в соответствии с классификацией TNM, VIII пересмотра

сТ стадия	сN стадия									
	сN0		сN1		сN2		сN3		итого	
	п	%	п	%	п	%	п	%	п	%
T1	21	36,8	7	12,3	22	38,6	7	12,3	57	15,7
T2	89	45,2	18	9,1	75	38,1	15	7,6	197	54,3
T3	29	39,2	5	6,8	29	39,2	11	14,9	74	20,4
T4	13	37,1	4	11,4	15	42,9	3	8,6	35	9,6
Всего	152	41,9	34	9,4	141	38,8	36	9,9	363	100,0

Из таблицы видно, что независимо от критерия Т до половины всех больных имели увеличение медиастинальных лимфоузлов (сN2 и сN3 стадии).

Распределение пациентов по окончательной стадии заболевания в соответствии с классификацией TNM представлено в таблице 7. Из данной таблицы видно, что истинное поражение лимфоузлов уровня N2 и N3 отмечалось у 32% больных.

При этом уровень pN2 оставался высоким при любой стадии pT ($p > 0,05$). И даже при pT1 стадии уровень регионарного pN2-pN3 метастазирования составил 22,8%.

Таблица 7 – Распределение пациентов по окончательным pT и pN стадиям в соответствии с классификацией TnM, VIII пересмотра

pT стадия	pN стадия									
	pN0		pN1		pN2		pN3		итого	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
T1	43	75,8	1	1,8	11	19,3	2	3,5	57	15,7
T2	110	55,8	25	12,7	48	24,4	14	7,1	197	54,3
T3	33	44,6	13	17,6	19	25,7	9	12,2	74	20,4
T4	16	45,7	6	17,1	8	22,9	5	14,3	35	9,6
Всего	202	55,6	45	12,4	86	23,7	30	8,3	363	100,0

Однако изучив влияние критерия pT на вероятность pN1 поражения, было установлено, что с повышением значения pT увеличивалась вероятность метастазирования в ипсилатеральные лимфоузлы корня легкого (pN1 стадия). Эта зависимость отражена в таблице 8.

Таблица 8 – Сравнительная оценка влияния pT стадии на уровень лимфогенных метастазов уровня N1

pT стадия	pN0		pN1		p
	n	%	n	%	
pT1	43	75,4	1	1,8	<0,05
pT2	110	55,8	25	12,7	
pT3	33	44,6	13	17,6	
pT4	16	45,7	6	17,1	

Общий уровень регионарного метастазирования составил: pN1 – 12,4% (45/363); pN2 – 23,7% (86/363); pN3 – 8,3% (30/363). В соответствии с предложенными уточняющими критериями pN поражения в зависимости от последовательности и количества поражаемых станций, пациенты распределились следующим образом (таблица 9).

Таблица 9 – Распределение пациентов в соответствии с модифицированным критерием pN поражения

Стадия	Количество, n	%
pN0	195	53,7
pN1a	16	4,4
pN1b	36	9,9
pN2a1	37	10,2
pN2a2	17	4,7
pN2b	32	8,8
pN3	30	8,3
Всего	363	100,0

Из представленной таблицы видно, что уровень «прыжкового» метастазирования (pN2a1 стадия) в медиастинальные лимфоузлы составил 10,2%.

Далее представлены таблицы, отражающие уровень регионарного метастазирования при различных клинических ситуациях. Т.к. основной целью предоперационного определения N-стадии является исключение медиастинального поражения, случаи pN0 и pN1, а также pN2 и pN3 метастазирования объединены попарно.

Уровень лимфогенного метастазирования не зависел от клинко-анатомической формы рака легкого (таблица 10).

Таблица 10 – Сравнительная оценка влияния клинко-анатомической формы НМРЛ на уровень медиастинального лимфогенного метастазирования

Клинко-анатомическая форма	pN0-pN1		pN2-pN3		p
	n	%	n	%	
Центральный рак	127	65,1	68	34,9	>0,05
Периферический рак	120	71,4	48	28,6	

Изучено влияние «радиуса» локализации периферической опухоли в аксиллярном сечении томограммы на уровень лимфогенного метастазирования (таблица 11).

Таблица 11 – Сравнительная оценка влияния «радиуса» локализации периферической опухоли на уровень медиастинального лимфогенного метастазирования

Локализация	pN0-pN1		pN2-pN3		p
	n	%	n	%	
Внутренний радиус	41	56,2	32	43,8	>0,05
Средний радиус	32	67,3	15	32,7	
Внешний радиус	36	75,5	11	24,5	

Локализация опухоли в зависимости от радиуса не имела достоверного влияния на уровень лимфогенного pN2-N3 метастазирования. Отмечена только тенденция к более частому поражению медиастинальных лимфоузлов при локализации опухоли во внутреннем радиусе аксиллярного сечения томограммы ($p=0,082$).

Зависимость pN2 – pN3 поражения от долевого расположения и стороны локализации опухоли представлены в таблицах 12, 13.

Таблица 12 – Сравнительная оценка влияния долевого локализации опухоли на вероятность медиастинального лимфогенного метастазирования

Локализация	pN0-pN1		pN2-pN3		p
	n	%	n	%	
Верхняя доля	133	66,8	66	33,2	>0,05
Средняя доля	15	75,0	5	25,0	
Нижняя доля	99	67,9	45	32,1	

Статистически значимой зависимости между поражаемой долей и уровнем регионарного метастазирования так же не отмечено (таблица 12).

Таблица 13 – Сравнительная оценка влияния стороны локализации опухоли на вероятность медиастинального лимфогенного метастазирования

Сторона поражения	pN0-pN1		pN2-pN3		p
	n	%	n	%	
Левосторонний рак	131	73,2	48	26,8	>0,05
Правосторонний рак	116	63,0	68	37,0	

Из таблицы видно, что статистически значимой зависимости между стороной поражения и уровнем регионарного метастазирования в лимфоузлы средостения не отмечено.

Около трети пациентов как при плоскоклеточном раке, так и при аденокарциноме имели поражение лимфоузлов уровня N2 и N3 (таблица 14). При этом статистически значимого влияния морфологического типа опухоли на вероятность pN метастазирования не отмечено.

Таблица 14 – Сравнительная оценка влияния морфологического типа опухоли на наличие лимфогенных регионарных метастазов

Морфологический тип	pN0-pN1		pN2-pN3		p
	n	%	n	%	
Плоскоклеточный	140	68,0	66	32,0	>0,05
Аденокарцинома	82	72,6	31	27,4	
Диморфный рак	7	58,3	5	41,7	
Крупноклеточный	5	72,6	3	37,5	
НМРЛ	13	54,2	11	45,8	

Методом однофакторного дисперсионного анализа установлено, что средний диаметр периферической опухоли, которая сопровождалась поражением

лимфоузлов уровня pN2-N3, составил $37,3 \pm 20,1$ мм (95%ДИ: 29,67-45 мм). При pN0-N1 стадии средний размер опухоли составил $42 \pm 22,9$ мм (95%ДИ: 36,5-47,7 мм), $p > 0,05$.

Единственным прогностическим фактором, оказавшим статистически достоверное влияние на вероятность лимфогенного метастазирования в нашем исследовании, выступила клиническая cN стадия рака легкого, определяемая с помощью МСКТ. Сравнительная оценка влияния cN стадии на факт истинного pN поражения отражена в таблице 15.

Таблица 15 – Сравнительная оценка влияния cN стадии на уровень pN метастазирования

cN стадия	pN0		pN1		pN2		pN3		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
cN0	123	72,8	17	10,1	24	14,2	5	3,0	>0,05
cN1	13	39,4	8	24,2	7	21,2	5	15,2	<0,05
cN2	49	38,6	16	12,6	48	37,8	14	11,0	<0,05
cN3	13	50,0	2	7,7	6	23,1	5	19,2	<0,05

При этом критерий χ^2 Пирсона демонстрирует высокую статистическую достоверность ($p < 0,001$).

В группе больных, которым по результатам неинвазивных методов были установлены cN0-N1 стадии заболевания, уровень «скрытого» pN2-pN3 метастазирования составил 18,3% (34/186). Методом логистической регрессии с прямым пошаговым анализом установлено, что клиничко-анатомическая форма опухоли, ее локализация, морфологический тип, структура, диаметр и cT стадия не влияли на вероятность «скрытого» pN2-N3 метастазирования. Единственным фактором, обуславливающим более высокий риск поражения не увеличенных медиастинальных лимфоузлов, выступила cN1 стадия заболевания (рисунок 9): $p = 0,04$; $\text{ExpB} = 0,316$ (95%ДИ: 0,105-0,951).

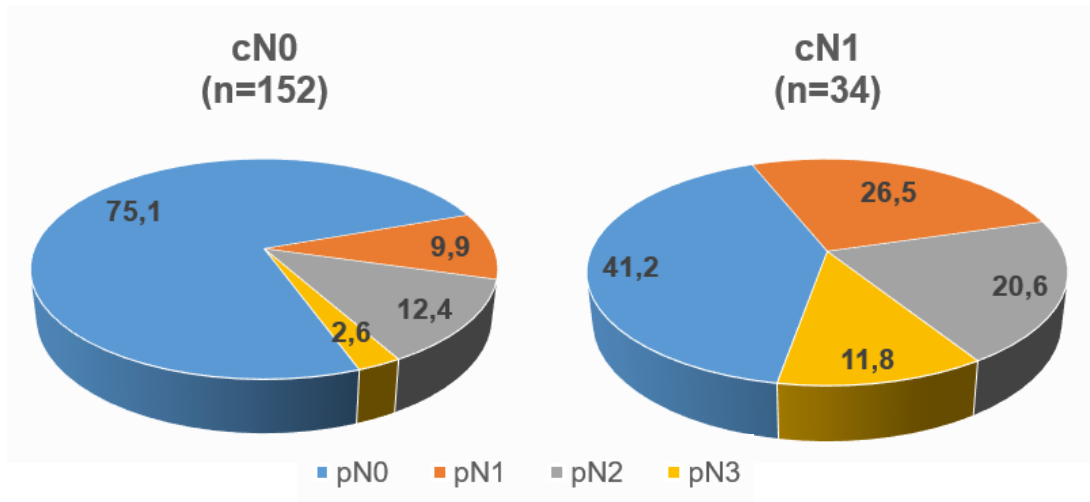


Рисунок 9 – Зависимость уровня pN метастазирования от cN0 и cN1 стадий

Анализ результатов морфологического исследования операционного материала у больных, которым выполнена анатомическая резекция легкого с медиастинальной лимфодиссекцией (n=291) продемонстрировал, что подтвержденное поражение лимфатических узлов уровня N1 (pN1 стадия) является фактором риска pN2 метастазирования (рисунок 10).

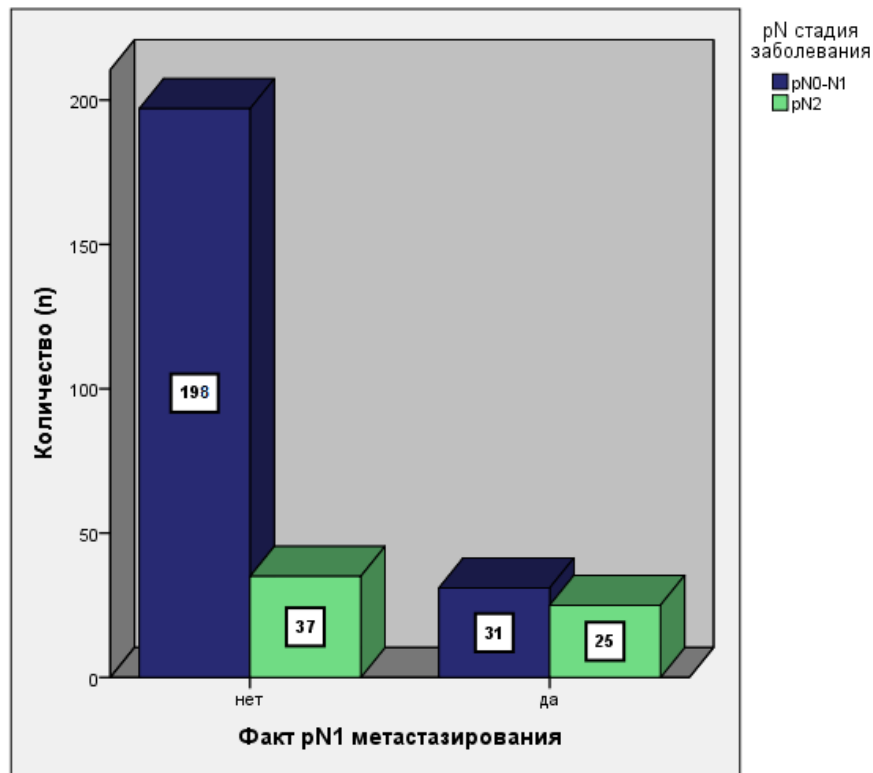


Рисунок 10 – Зависимость уровня pN2 метастазирования от поражения корневых лимфоузлов (pN1 стадии); n=291

Диаграмма иллюстрирует, что при отсутствии метастазирования в лимфоузлы уровня N1, «прыжковые» метастазы в ипсилатеральные лимфоузлы средостения отмечались у 15,7% (37/235) больных, в то время как при вовлечении лимфоузлов корня легкого у 44,6% (25/56) больных выявлена стадия pN2 ($p < 0,001$).

На основании результатов морфологического исследования лимфоузлов групп 2R, 4R, 7, 2L, 4L после применения инвазивных методов ($n=363$) установлено, что 18,5% (22/119) пациентов с метастазами в ипсилатеральные лимфоузлы средостения имеют также метастазы в контрлатеральные группы лимфоузлов, а в отсутствие pN2 поражения только у 2% (5/244) выявлена стадия pN3 (рисунок 11).

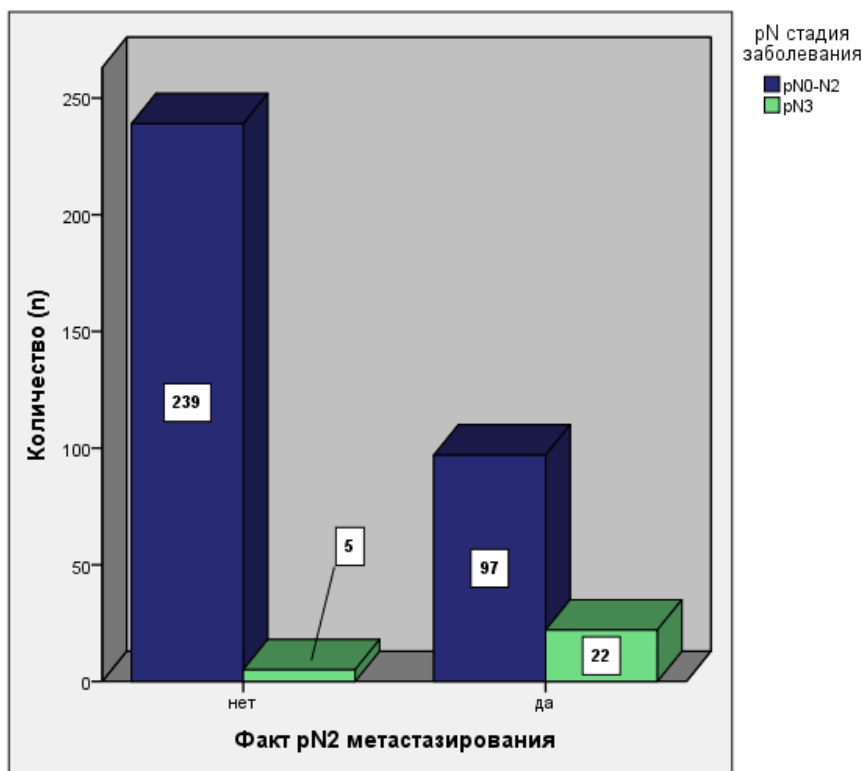


Рисунок 11 – Зависимость pN3 метастазирования от поражения ипсилатеральных медиастинальных лимфоузлов (pN2 стадии); $n=363$.

При этом установлена прямая зависимость вероятности pN3 метастазирования от количества пораженных ипсилатеральных групп средостения: при вовлечении 1 группы pN3 метастазирование наблюдалось у 2,9%, двух групп –

у 47,8%, трех ипсилатеральных групп – у 75% всех больных. Коэффициент корреляции Спирмена составил 0,61, с уровнем значимости $p < 0,05$.

Выполнение расширенной билатеральной лимфаденэктомии позволило подробно оценить характер метастазирования рака легкого в медиастинальные лимфоузлы. Так среди всех пациентов, которым выполнена ВАМЛА, при гистологическом исследовании у 9 больных была выявлена pN2-N3 стадия рака (7 случаев метастазирования в ипсилатеральные станции – pN2 стадия, и 2 – в контрлатеральные). Все случаи метастатического поражения лимфоузлов, выявленные в материале, полученном при ВАМЛА, представлены в таблице 16.

Таблица 16 – Клиническая характеристика больных с N2-N3 стадией рака легкого, установленной по результатам ВАМЛА

Пациент	Локализация опухоли (доля)	Клиническая стадия	Количество пораженных/удаленных лимфоузлов в станции					Метастаз в другие станции	Окончательная стадия
			2R	4R	7	2L	4L	номер станции	
1	Левая верхняя	cT1N1	0/2	0/5	1/6	0/0	0/3	11	pT1N2
2	Левая нижняя	cT2N0	0/2	0/3	1/4	3/3	4/6	5	pT2N2
3	Левая нижняя	cT2N1	0/2	1/9	1/8	0/0	0/6	11	pT2N3
4	Левая нижняя	cT3N1	0/2	0/1	1/8	0/0	0/7	9	pT4N2
5	Правая верхняя	cT3N2	½	3/13	0/10	0/0	0/2	11	pT3N2
6	Правая нижняя	cT2N2	0/3	3/4	0/7	0/0	0/2	–	pT2N2
7	Правая нижняя	cT2N2	0/3	0/23	1/10	0/2	0/11	–	pT2N2
8	Правая нижняя	cT1N1	0/4	0/8	1/5	0/0	2/3	–	pT2N3
9	Правая нижняя	cT2N2	0/3	1/5	1/6	0/0	0/6	–	pT2N2

Оказалось, что метастазирование в изученных станциях носило достаточно селективный характер, т.е. поражались лишь отдельные лимфоузлы в пределах каждой станции, которые не имели никаких макроскопических признаков

присутствия метастаза. И только удаление всех, к примеру, 4-10 бифуркационных лимфоузлов позволило у 7 пациентов выявить по одному метастазу в эту станцию по результатам планового гистологического исследования.

Рассчитаны параметры диагностической значимости для применяемых неинвазивных методов определения N-стадии. Чувствительность, специфичность, ПЦПО, ПЦОО и точность для МСКТ (n=363) составили 68,0; 75,7; 64,0; 78,9; 72,7%, соответственно. Для комбинации МСКТ и ПЭТ (n=53) эти параметры составили: 86,7; 44,7; 38,2; 89,5; 56,6%. МСКТ превосходит ПЭТ по специфичности, ПЦПО и диагностической точности, но проигрывает в чувствительности и ПЦОО, которые составили 86,7 и 89,5 для ПЭТ, соответственно.

Таким образом, установлено, что cN стадия, определяемая по данным МСКТ, является единственным фактором, достоверно коррелирующим с вероятностью pN поражения. Стадия cN1, в свою очередь, является фактором высокого риска «скрытого» поражения медиастинальных лимфоузлов. Централизация опухоли, ее размер и T-стадия не имеют непосредственного статистически значимого влияния на уровень pN2-N3 метастазирования. В то же время, повышение cT стадии способствуют более частому поражению лимфоузлов корня легкого – pN1 стадии. Метастатическое поражение «корневых» лимфоузлов, в свою очередь, является фактором риска pN2 поражения. Вероятность pN3 метастазирования выше в группе больных с метастазами уровня pN2 и имеет прямую корреляционную связь с количеством пораженных ипсилатеральных станций. При этом отмечается селективный характер поражения единичных лимфоузлов в пределах каждой станции. Параметры чувствительности и специфичности методов неинвазивного определения N-стадии (КТ и ПЭТ) нельзя считать достаточными в случаях высокого риска pN2-N3 метастазирования.

Глава 4

ЭФФЕКТИВНОСТЬ И БЕЗОПАСНОСТЬ ВИДЕОАССИСТИРОВАННОЙ МЕДИАСТИНАЛЬНОЙ ЛИМФАДЕНЭКТОМИИ

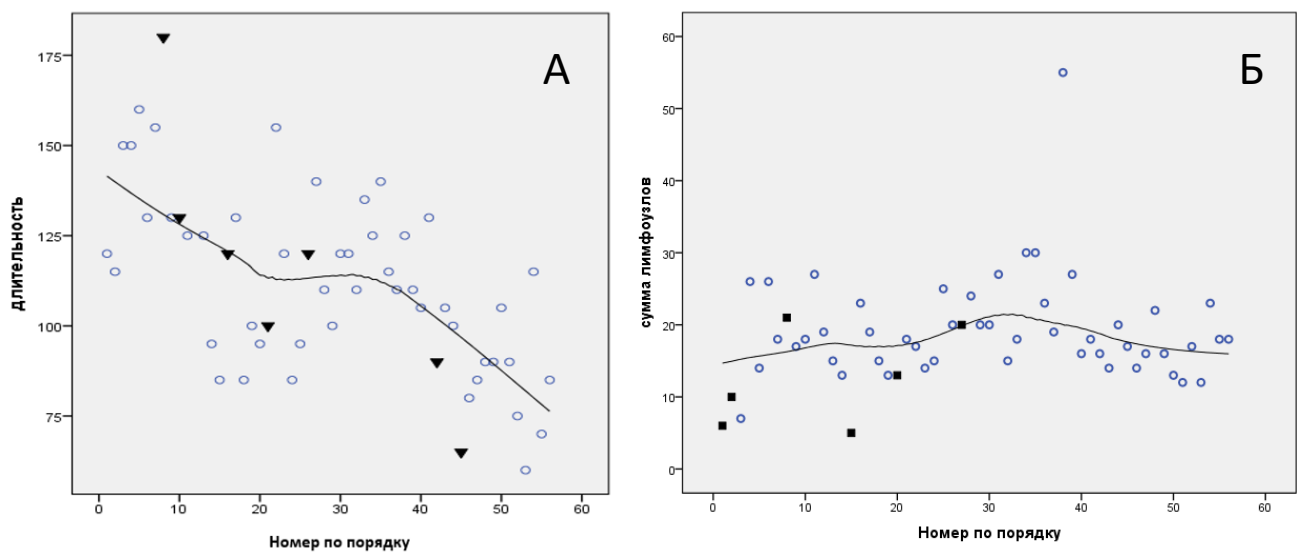
4.1 Эффективность применения видеоассистированной медиастиальной лимфаденэктомии

У каждого пациента при ВАМЛА было удалено в среднем $18,7 \pm 7,3$ лимфатических узлов, из $4,3 \pm 0,7$ станций, в среднем. Лимфатические узлы станций 2R и 2L были удалены в 50 (91%) и 13 случаях (23%), соответственно. Невыполнение лимфодиссекции 2R и 2L у ряда больных было связано с отсутствием лимфатических узлов в верхних паратрахеальных зонах. Нижние паратрахеальные (группы 4R, 4L) и бифуркационные (группа 7) лимфатические узлы были удалены у всех пациентов.

Симультанно с резекцией легкого ВАМЛА выполнена в 50 случаях (89%), в 6 случаях вмешательства были разделены до получения результата планового гистологического исследования лимфатических узлов. В 1 из которых выявлено pN3 поражение, в 5 – исключено поражение медиастиальных лимфоузлов. Во всех случаях двухэтапных вмешательств стадия заболевания, определяемая по результатам ВАМЛА соответствовала окончательной стадии. При симультанных вмешательствах срочное гистологическое исследование ни в одном случае не выявило метастазы.

Средняя продолжительность ВАМЛА составила 112 ± 25 мин. Это время было достигнуто к 30-й операции, после чего продолжилась тенденция к снижению длительности вмешательства. Сравнение средней продолжительности первых 30 операций и последующих 26 продемонстрировало статистически достоверную разницу: 122 ± 24 мин против 101 ± 21 , соответственно ($p < 0,05$). Тенденция к сокращению времени отражена на рисунке 12, А.

Объем выполняемой лимфаденэктомии оставался сопоставимым на протяжении всех 56 вмешательств (рисунок 12, Б). Среднее количество удаляемых лимфоузлов при ВАМЛА в течение первых 30 вмешательств составило 18 ± 5 , последующих – 20 ± 9 ($p > 0,05$). Лимфодиссекция при ВАМЛА признана полноценной в 89,3% всех случаев. В 6 случаях во время резекции легкого и ревизии средостения были выявлены не удаленные при ВАМЛА лимфоузлы. Все эти случаи отмечены при первых 30 вмешательствах, и в каждом случае это были единичные лимфоузлы в одной из групп средостения, не содержащие метастазов.



А – продолжительность операции; Б – количество удаленных лимфоузлов
(▼ – случай с осложнением; ■ – случай с резидуальными лимфоузлами).

Рисунок 12 – «Кривая обучения» ВАМЛА

Применение ВАМЛА в сочетании с резекцией легкого позволило увеличить общий объем медиастинальной лимфаденэктомии в сравнении с систематической лимфодиссекцией при резекции. Так среднее количество удаленных групп лимфоузлов в основной группе исследования (ВАМЛА и резекция легкого) составило $7,8 \pm 1,7$; в группе сравнения (резекция легкого и СЛД) – $4,5 \pm 1,2$ ($p < 0,05$) на каждого пациента. Среднее количество лимфатических узлов, удаленных у каждого пациента, также преобладало в основной группе $26 \pm 8,6$, против $14,3 \pm 6$ ($p < 0,05$).

Также проведен анализ объема выполняемой ипсилатеральной медиастинальной лимфаденэктомии в зависимости от варианта хирургического доступа отдельно для правой и левой стороны в обеих группах исследования (таблица 17).

Таблица 17 – Зависимость объема медиастинальной лимфаденэктомии от хирургического доступа

Локализация	Доступ	Группа ЛУ	Основная группа	Группа сравнения	p	
			среднее количество удаляемых ЛУ±SD	среднее количество удаляемых ЛУ ±SD		
Правая сторона	Торакотомия (n=12)		n=4	n=8		
		2R	3,8±1,7	1,8±1,4	>0,05	
		4R	7±1,4	5±2,6	>0,05	
		7	5,5±1,7	3,9±1	>0,05	
	ВТС* (n=18)			n=11	n=7	
		2R	2±1,2	1,9±1,5	>0,05	
		4R	8,5±5,6	6,1±4,5	>0,05	
		7	6,7±2,2	2,8±2	>0,05	
Левая сторона	Торакотомия (n=35)		n=16	n=19		
		2L	0,5±1	0	>0,05	
		4L	3,2±2	0,9±1,9	<0,05	
		7	6,3±2,2	3,7±2	>0,05	
	ВТС* (n=19)			n=11	n=8	
		2L	0,4±0,9	0	>0,05	
		4L	3,9±2,3	0,2±0,4	<0,05	
		7	8,4±3	1,8±1	<0,05	

Приечание – * – ВТС – видеоторакоскопия

В результате исследования было установлено, что максимальная эффективность ВАМЛА по количеству удаленных лимфоузлов в 7 и 4L станциях достигалась при её комбинации с левосторонним ВТС доступом. Аналогично своё

преимущество метод продемонстрировал при открытом доступе слева по отношению к группе лимфоузлов 4L.

Сравнивая объем СЛД в зависимости от варианта хирургического доступа, выявлено, что при правосторонней локализации рака торакотомия и ВТС доступ сопоставимы как по количеству удаляемых лимфоузлов в каждой группе, так и по их сумме ($15 \pm 5,9$ против $16 \pm 6,7$, соответственно), а также по количеству удаляемых групп лимфоузлов ($4,7 \pm 1,4$ против $4,8 \pm 1$, соответственно), $p > 0,05$.

Слева объем выполняемой СЛД при торакотомии оказался больше, чем при ВТС. Среднее количество удаляемых бифуркационных лимфоузлов составило $3,7 \pm 2$ при торакотомии, против $1,8 \pm 1$ при ВТС ($p = 0,06$). Соотношение суммы удаляемых лимфатических узлов ($14,4 \pm 2,7$ против $7,8 \pm 4,5$) и станций ($4,7 \pm 0,5$ против $2,7 \pm 0,5$) демонстрирует статистически значимое преимущество торакотомного доступа по обоим показателям ($p < 0,05$).

Применение ВАМЛА в основной группе исследования, в свою очередь, позволило нивелировать эту разницу для левостороннего рака легкого. Сумма удаляемых лимфатических узлов и станций при торакотомии составили $25 \pm 6,6$ и $7,5 \pm 1,6$. При ВТС доступе – 28 ± 7 и $8 \pm 1,3$, соответственно; $p > 0,05$.

Предварительно выполненная тотальная медиастинальная лимфаденэктомия в доступных зонах позволила избежать дополнительной диссекции в средостении на этапе резекции легкого, что привело к сокращению времени резекции: 182 ± 41 минут в основной группе, против 210 ± 55 минут в группе сравнения ($p < 0,05$).

Результаты окончательного гистологического исследования продемонстрировали, что в основной группе было выявлено 10 случаев pN2 стадии и 2 случая pN3 метастазирования (28,6%); в группе сравнения – 5 случаев pN2 стадии (12,0%), $p = 0,06$. При этом, среди пациентов с предварительной cN0 и cN1 стадиями в основной группе ($n = 26$) у 5 (19,2%) выявлено «скрытое» pN2 и pN3 метастазирование в лимфатические узлы центрального средостения. Во 2 группе исследования стадия заболевания была повышена только у 1 из 29 (3,4%), $p < 0,05$.

4.2 Безопасность применения видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии

У 7 пациентов (12,5%) после экстубации отмечено развитие дисфонии, при этом 4 больным с левосторонним парезом гортани ВАМЛА и резекция левого легкого были выполнены симультанно. В 3 случаях выполнения ВАМЛА и лобэктомии парез гортани развился с противоположной стороны от резецированного легкого. Большинство осложнений (5/7) отмечены в течение первых 30-ти вмешательств, после 30-го вмешательства развилось 2 случая пареза левой половины гортани ($p>0,05$). Данные осложнения не сопровождались статистически значимым удлинением послеоперационного койко-дня: при дисфонии 13 ± 3 , без дисфонии – 12 ± 5 , $p>0,05$; и не способствовали развитию других более тяжелых осложнений по классификации ТММ, $\chi^2=3,003$, $p>0,05$. Непосредственная кровопотеря при ВАМЛА ни в одном случае не превышала 20 мл, других осложнений не отмечено.

После применения псевдорандомизации и сравнении двух сопоставимых групп больных по 42 человека в каждой, установлено, что осложнения развились у 16 пациентов основной группы, которым выполнена ВАМЛА и резекция легкого (38,1%). В структуре осложнений в основной группе были отмечены: парез гортани (6), фибрилляция предсердий (2), желудочное кровотечение (1), продленный сброс воздуха более 5 дней (6), плевральный выпот (1). В группе сравнения осложнения зафиксированы у 12 пациентов (28,6%). Среди них: гемоторакс (2), фибрилляция предсердий (1), пневмония (2), ателектаз доли (2), продленный сброс воздуха более 5 дней (4), сепсис (1). В группе сравнения отмечен 1 летальный исход, развитие которого произошло по причине сепсиса и полиорганной недостаточности. Статистически значимой разницы как в количестве осложнений ($\chi^2=0,857$, $p>0,05$), так и в их структуре в соответствии с классификацией ТММ не отмечено, $p>0,05$ (таблица 18). Объем интраоперационной кровопотери в обеих группах статистически не отличался ($p>0,05$).

Таблица 18 – Сравнение видов осложнений оперативных вмешательств в обеих группах исследования (ТММ, 2011), $p > 0,05$

Класс осложнений	Основная группа		Группа сравнения	
	n	% от общего числа больных	n	% от общего числа больных
I	7	16,7	2	4,8
II	5	11,9	4	9,5
IIIa	4	9,5	3	7,1
IIIb	–	–	2	4,8
IVa	–	–	–	–
IVb	–	–	–	–
V	–	–	1	2,4
Всего	16	38,1	14	28,6

Из таблицы видно, что в обеих группах преобладали малые осложнения I и II класса.

Кроме того, установлено, что применение ВАМЛА у пациентов основной группы не повлияло в дальнейшем на длительность плеврального дренирования: $5,5 \pm 4,2$ против $5,8 \pm 4,4$ дней ($p > 0,05$). Послеоперационный койко-день также остался сопоставимым в обеих группах: $12,7 \pm 4,9$ против $13,7 \pm 6,5$, соответственно ($p > 0,05$).

Изучены особенности влияния ВАМЛА на условия выполнения резекции легкого в зависимости от этапности ее выполнения: симультанно с резекцией легкого или в два этапа. Было установлено, что ревизия средостения на этапе резекции легкого, выполняемой в одном наркозе с ВАМЛА, не сопровождалась какими-либо техническими трудностями. Разобшение двух вмешательств на 7-10 дней, напротив, затрудняло попытку ревизии средостения. Было отмечено уплотнение медиастинальной плевры, а также соединительнотканые спайки, которые начинали образовываться к этому этапу в паратрахеальной и бифуркационной зонах. Характеристики течения послеоперационного периода

в зависимости от симультанного или двухэтапного подхода представлены в таблице 19.

Таблица 19 – Сравнительная характеристика течения послеоперационного периода в зависимости от времени выполнения ВАМЛА

Параметры	Единицы измерения	Симультанно n=50	Два этапа n=5	Критерии достоверности	
Непосредственные осложнения ВАМЛА	n (%)	7 (14,0)	0	–	
Общие осложнения	n (%)	17 (34,0)	2 (20,0)	$\chi^2=1,599$	p>0,05
Длительность резекции легкого	среднее, мин±SD	186±42	168±52	U=83; Z=-1,232	p>0,05
Длительность дренирования плевральной полости	среднее, дни±SD	5,6±4	3,6±1	U=85; Z=-1,186	p>0,05
Послеоперационный койко-день	среднее, дни±SD	12,7±7,7	12±7	U=87,5; Z=-1,103	p>0,05

Из таблицы видно, что разделение этапов ВАМЛА и резекции легкого не приводило к повышению частоты осложнений в послеоперационном периоде, достоверных отличий по продолжительности резекции легкого, дренирования плевральной полости и длительности пребывания в стационаре после операции не выявлено. Объем интраоперационной кровопотери в обеих группах также был сопоставимым: $\chi^2=1,535$, p>0,05.

Таким образом установлено, что для преодоления «кривой обучения» новому методу требуется выполнить 30 операций. ВАМЛА продемонстрировала высокую эффективность и стабильно высокий объем медиастинальной лимфаденэктомии. Применение ВАМЛА в сочетании с анатомической резекцией легкого позволило существенно увеличить объем медиастинальной лимфаденэктомии как за счет контрлатеральных групп лимфоузлов, так и за счет увеличения объема ипсилатеральной лимфаденэктомии при левостороннем раке легкого. Увеличение

объема медиастинальной лимфаденэктомии, в свою очередь, способствовало более частому выявлению метастазов уровня N2 и N3 даже в группе пациентов с неувеличенными лимфоузлами средостения. При этом уровень непосредственных осложнений ВАМЛА был приемлемым. Как было показано выше, ВАМЛА не оказала негативного влияния на характер течения послеоперационного периода и общий уровень осложнений независимо от этапности выполнения ВАМЛА. В то же время разделение ВАМЛА и резекции легкого на 2 этапа способствовало правильному выбору лечебной тактики у обследованных больных благодаря точности определения N-стадии при плановом гистологическом исследовании всех удаленных лимфоузлов.

Глава 5

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ОЦЕНКА ПАРАМЕТРОВ
ДИАГНОСТИЧЕСКОЙ ЗНАЧИМОСТИ МЕТОДОВ
В ОПРЕДЕЛЕНИИ N-СТАДИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

5.1 Оценка диагностической значимости эндобронхиальной
ультрасонографии с тонкоигольной аспирационной биопсией

Ткань лимфоузлов при пункции из станций 4R, 7, 4L получена в 62,7, 66,4 и 49,3%, соответственно (таблица 20).

Таблица 20 – Количество аспирационных биопсий и адекватность полученного материала

Показатели	Единицы измерения	Группы лимфоузлов				
		2R	4R	7	4L	2L
Количество биопсий	n	26	134	134	134	17
	(%)	(19,4)	(100,0)	(100,0)	(100,0)	(12,7)
Адекватность	% от числа биопсий	53,8	62,7	66,4	49,3	23,5

Изучена зависимость качества получаемых аспиратов от размера лимфоузлов, измеряемого при ультрасонографии, в наиболее часто пунктируемых станциях (таблица 21).

По мере увеличения размеров лимфоузлов 4R возросло качество получаемых аспиратов. Адекватность аспирируемого материала из лимфоузлов 7 и 4L группы не зависела от их эндоскопического размера.

Таблица 21 – Сравнительная оценка адекватных результатов аспирационной биопсии в зависимости от размера лимфоузлов

Размер ЛУ	Группа					
	4R		7		4L	
	общее количество	доля адекватных %	общее количество	доля адекватных %	общее количество	доля адекватных %
<5 мм	22	50	11	45,5	36	39
6-10 мм	73	57,5	49	59,2	78	51
11-15 мм	20	65	49	71,4	14	57
>15 мм	19	94,7	25	80	6	66,7
p	<0,05		>0,05		>0,05	

Ориентируясь на данные МСКТ, рассчитаны эффективные диаметры лимфоузлов, при которых были получены адекватные и неадекватные аспираты (таблица 22).

Таблица 22 – Сравнительная характеристика размеров лимфоузлов при адекватном и неадекватном качестве аспирационного биоптата

Группы ЛУ	Диаметр при адекватном результате, мм±SD	Диаметр при неадекватном результате, мм±SD	p
4R	9,3±4,5	6,6±2,6	<0,05
7	9,23±4,3	7±3,1	<0,05
4L	7,34±3,6	5,8±4,3	<0,05

Из таблицы видно, что выявлена статистически достоверная зависимость между диаметром лимфоузла и наличием лимфоидной ткани в аспирате для каждой изучаемой группы лимфоузлов средостения.

У 154 пациентов выполнена аспирационная биопсия 450 групп лимфоузлов центрального средостения, среди которых поражение групп 4R, 4L и 7 в 63 случаях

установлено по данным окончательного гистологического исследования. При этом с помощью ЭБУС/ТАБ выявлено поражение 41 группы (26 случаев pN2-N3 поражения). Таким образом, ложноотрицательный ответ получен в 22 пробах. Это распределение представлено в таблице 23.

Таблица 23 – Соотношение положительного и ложноотрицательного результата ЭБУС/ТАБ при адекватно полученном материале

Группы лимфоузлов	Количество пораженных групп n	Положительный результат ЭБУС		Отрицательный результат ЭБУС		Неадекватный результат ЭБУС	
		n	%	n	%	n	%
4R	27	17	62,9	8	29,6	2	7,5
7	24	15	62,5	6	25	3	12,5
4L	12	9	75	2	16,7	1	8,3
Всего	63	41	65	16	25,5	6	9,5

Из данной таблицы видно, что в группе 4R отмечено 27 случаев метастатического поражения, из них методом ЭБУС/ТАБ выявлено 17 (62,9%). В 8 случаях несмотря на наличие лимфоидной ткани в аспирате, отмечены ложноотрицательные результаты, в 2 случаях отсутствовала ткань лимфоузла в аспирате. Поражение лимфатических узлов бифуркационной группы отмечено в 24 случаях, 15 из них выявлено при ЭБУС/ТАБ (62,5%), в 3 случаях аспират был неадекватным. В станции 4L метастазы были обнаружены в 75% (9/12) случаев.

Метод ЭБУС/ТАБ позволил выявить метастазы в станции 4R при среднем диаметре лимфоузлов $12,8 \pm 6$ мм. Отрицательные результаты были получены из лимфоузлов со средним размером $8,4 \pm 3,5$ мм (таблица 24). Из расчета исключены случаи получения неадекватного материала.

При этом для станции 4L статистически достоверной разницы в диаметрах лимфоузлов при наличии или отсутствии метастазов не отмечалось.

Чувствительность метода в выявлении медиастинальных метастазов в доступных станциях лимфоузлов составила 60,5% (95%ДИ: 52,3-68,2%),

специфичность 100%, ПЦПО 100%, ПЦОО 85,5% (95%ДИ: 79,2-90,7%), точность 88,1% (95%ДИ: 82,3-92,9%). При выявлении в биоптате лимфоузла клеток опухоли факт его метастатического поражения не ставился под сомнение, поэтому специфичность и ПЦПО равнялись 100%.

Таблица 24 – Сравнительная оценка диаметров лимфоузлов при положительном и ложноотрицательном результате ЭБУС/ТАБ

Группы ЛУ	Диаметр при выявлении метастазов, мм±SD	Диаметр при отрицательном результате, мм±SD	p
4R	12,8±6	8,4±3,5	<0,05
7	11,3±5	8,8±4	<0,05
4L	7,4±4,5	7,3±3,5	>0,05

Изучена диагностическая значимость метода при разных клинических ситуациях по отношению к доступным группам лимфоузлов средостения (n=143), т.е. исключены случаи изолированного поражения недоступных для метода групп лимфоузлов.

Чувствительность метода при центральном раке легкого была выше, чем при периферическом (таблица 25).

Таблица 25 – Сравнительная характеристика параметров диагностической значимости ЭБУС/ТАБ в зависимости от клинко-анатомической формы рака

Параметры диагностической значимости	Общее значение n=143, %	Центральный рак n=61, %	Периферический рак n=82, %	p
Чувствительность	60,5	66,7	52,6	<0,05
Специфичность	100,0	100,0	100,0	>0,05
ПЦПО	100,0	100,0	100,0	>0,05
ПЦОО	85,5	82,2	87,5	>0,05
Точность	88,1	86,9	89,0	>0,05

Параметры диагностической значимости в зависимости от наиболее часто встречающихся гистологических типов опухоли представлены в таблице 26.

Таблица 26 – Сравнительная характеристика параметров диагностической значимости ЭБУС/ТАБ в зависимости от гистологического типа

Параметры диагностической значимости	Общее значение n=143, %	Аденокарцинома n=64, %	Плоскоклеточный рак n=56, %	p
Чувствительность	60,5	57,1	58,8	>0,05
Специфичность	100,0	100,0	100,0	>0,05
ПЦПО	100,0	100,0	100,0	>0,05
ПЦОО	85,5	89,3	84,8	>0,05
Точность	88,1	90,6	87,5	>0,05

Существенного влияния гистологического типа на диагностическую значимость метода не отмечено.

В зависимости от стороны поражения чувствительность метода оставалась неизменной (таблица 27).

Таблица 27 – Сравнительная характеристика параметров диагностической значимости ЭБУС/ТАБ в зависимости от стороны поражения

Параметры диагностической значимости	Общее значение n=143, %	Правосторонний рак n=80, %	Левосторонний рак n=63, %	p
Чувствительность	60,5	60,7	60,0	>0,05
Специфичность	100,0	100,0	100,0	>0,05
ПЦПО	100,0	100,0	100,0	>0,05
ПЦОО	85,5	82,5	88,9	>0,05
Точность	88,1	86,2	90,5	>0,05

При верхне- и среднедолевой локализациях опухоли показатели чувствительности, ПЦОО и точности оказались ниже (таблица 28).

Таблица 28 – Сравнительная характеристика параметров диагностической значимости ЭБУС/ТАБ в зависимости от локализации опухоли в различных долях легкого

Параметры диагностической значимости	Общее значение n=143, %	Верхне- и среднедолевая локализация n=97, %	Нижнедолевая локализация n=46, %	p
Чувствительность	60,5	54,9	75,0	>0,05
Специфичность	100,0	100,0	100,0	>0,05
ПЦПО	100,0	100,0	100,0	>0,05
ПЦОО	85,5	82,5	91,9	>0,05
Точность	88,1	85,6	93,5	>0,05

Наибольший разброс параметров диагностической значимости отмечен при оценке влияния фактора сN стадии, определяемой по данным МСКТ (таблица 29).

Таблица 29 – Сравнительная характеристика параметров диагностической значимости ЭБУС/ТАБ в зависимости от сN стадии

Параметры диагностической значимости	Общее значение n=143, %	сN0-N1 n=88, %	сN2-N3 n=55, %	p
Чувствительность	60,5	30,8	73,3	<0,05
Специфичность	100,0	100,0	100,0	>0,05
ПЦПО	100,0	100,0	100,0	>0,05
ПЦОО	85,5	89,3	75,8	<0,05
Точность	88,1	89,8	85,5	>0,05

Из таблицы видно, что в отношении пациентов без КТ признаков увеличения медиастинальных лимфоузлов чувствительность метода ЭБУС/ТАБ самая низкая – 30,8%, в отличие от cN2-N3 стадии, когда чувствительность метода увеличивается до 73,3%. При этом предсказательная ценность отрицательного ответа при cN0-N1 стадиях практически достигает 90%, а при увеличенных медиастинальных лимфоузлах достоверно ниже.

Произведен расчет информативности ЭБУС/ТАБ для стадий cN0 и cN1 по отдельности (таблица 30).

Таблица 30 – Сравнительная характеристика параметров диагностической значимости ЭБУС/ТАБ в зависимости от cN стадии при отсутствии лимфаденопатии

Параметры диагностической значимости	Общее значение для cN0-N1 n=88, %	cN0 n=63, %	cN1 n=25, %	p
Чувствительность	30,8	40,0	20,0	>0,05
Специфичность	100,0	100,0	100,0	>0,05
ПЦПО	100,0	100,0	100,0	>0,05
ПЦОО	89,3	89,8	71,4	<0,05
Точность	89,8	90,5	73,3	<0,05

Оказалось, что при cN0 стадии несмотря на невысокую чувствительность, значение ПЦОО 89,8% и точность 90,5%. В то время как при cN1 стадии чувствительность ЭБУС/ТАБ снижается до 20%, ПЦОО – до 71,4%, точность метода составляет 73,3%.

Полученные расчеты показывают, что чем больше диаметр лимфоузлов в нижних паратрахеальных и бифуркационной группах, тем больше вероятность получения качественных биоптатов из этих зон. В станциях 4R и 7 метастазы выявлялись чаще в увеличенных лимфоузлах диаметром более 10 мм, в отношении станции 4L такой закономерности не отмечено. Несмотря на отрицательный

результат пункции до 1/3 всех пациентов сохраняют риск пропуска N2-N3 поражения. Неадекватный результат не может считаться достоверно отрицательным.

С одной стороны метод ЭБУС/ТАБ демонстрирует достаточно высокую чувствительность подтверждения медиастинального поражения при cN2-N3 стадиях – 73,3%. Но предположительная ценность отрицательного ответа, достигающая 75,8%, не может считаться удовлетворительной. С другой стороны, без признаков лимфаденопатии чувствительность метода существенно снижается, являясь минимальной при cN1 стадии. Снижение точности и ПЦОО метода ЭБУС/ТАБ при cN1 стадии обуславливает необходимость проверки отрицательного результата с помощью хирургических методов.

5.2 Оценка диагностической значимости видеомедиастиноскопии

Параметры диагностической значимости видеомедиастиноскопии в группе 190 пациентов (после исключения 5 случаев изолированного поражения недоступных групп лимфоузлов) составили: чувствительность 60,0% (95%ДИ: 54,3-65,6%), специфичность 100,0%, ПЦПО 100,0%, ПЦОО – 87,5% (95%ДИ: 83,6-92,2%), точность – 89,5% (95%ДИ: 84,8-94,4%).

Таблица 31 – Сравнительная характеристика параметров диагностической значимости ВМС в зависимости от клинико-анатомической формы опухоли

Параметры диагностической значимости	Общее значение n=190, %	Центральный рак n=116, %	Периферический рак n=74, %	p
Чувствительность	60,0	54,5	70,6	>0,05
Специфичность	100,0	100,0	100,0	>0,05

Продолжение таблицы 31

Параметры диагностической значимости	Общее значение n=190, %	Центральный рак n=116, %	Периферический рак n=74, %	p
ПЦПО	100,0	100,0	100,0	>0,05
ПЦОО	87,5	84,7	91,9	>0,05
Точность	89,5	87,1	93,2	>0,05

Динамика показателей в зависимости от клинико-анатомической формы опухоли представлены в таблице 31. Чувствительность, ПЦОО и точность были несколько выше при периферической локализации опухоли.

Параметры диагностической значимости в зависимости от наиболее часто встречающихся гистологических типов опухоли представлены в таблице 32.

Таблица 32 – Сравнительная характеристика параметров диагностической значимости ВМС в зависимости от гистологического типа

Параметры диагностической значимости	Общее значение n=190, %	Аденокарцинома n=40, %	Плоскоклеточный рак n=131, %	p
Чувствительность	60,0	87,8	56,8	>0,05
Специфичность	100,0	100,0	100,0	>0,05
ПЦПО	100,0	100,0	100,0	>0,05
ПЦОО	87,5	96,9	85,5	>0,05
Точность	89,5	97,5	87,8	>0,05

Из таблицы видно, что чувствительность ВМС при аденокарциноме оказалась несколько выше, но без статистической достоверности. В зависимости от стороны поражения чувствительность метода оставалась неизменной (таблица 33).

Различия показателей чувствительности, ПЦОО и точности в зависимости от локализации отсутствовали (таблицы 33, 34).

Таблица 33 – Сравнительная характеристика параметров диагностической значимости ВМС в зависимости от стороны расположения опухоли

Параметры диагностической значимости	Общее значение n=190, %	Правосторонний рак n=96, %	Левосторонний рак n=94, %	p
Чувствительность	60,0	60,0	60,0	>0,05
Специфичность	100,0	100,0	100,0	>0,05
ПЦПО	100,0	100,0	100,0	>0,05
ПЦОО	87,5	90,2	84,6	>0,05
Точность	89,5	91,5	87,5	>0,05

Таблица 34 – Сравнительная характеристика параметров диагностической значимости ВМС в зависимости от долевого локализации опухоли легкого

Параметры диагностической значимости	Общее значение n=190, %	Верхне- и среднедолевая локализация n=107, %	Нижнедолевая локализация n=83, %	p
Чувствительность	60,0	60,7	59,1	>0,05
Специфичность	100,0	100,0	100,0	>0,05
ПЦПО	100,0	100,0	100,0	>0,05
ПЦОО	87,5	87,8	87,0	>0,05
Точность	89,5	89,7	89,0	>0,05

Фактор cN стадии, определяемой по данным МСКТ, продемонстрировал статистически недостоверное повышение чувствительности при отсутствии лимфаденопатии средостения (таблица 35).

Таблица 35 – Сравнительная характеристика параметров диагностической значимости ВМС в зависимости от cN стадии

Параметры диагностической значимости	Общее значение n=190, %	cN0-N1 n=95, %	cN2-N3 n=95, %	p
Чувствительность	60,0	73,3	54,2	>0,05
Специфичность	100,0	100,0	100,0	>0,05
ПЦПО	100,0	100,0	100,0	>0,05
ПЦОО	87,5	95,2	78,9	>0,05
Точность	89,5	95,8	83,2	>0,05

Таким образом, информативность метода ВМС не показала достоверных различий в зависимости от стадии заболевания, локализации, гистологического типа и клинико-анатомической формы опухоли.

5.3 Оценка диагностической значимости видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии

Параметры диагностической значимости ВАМЛА по отношению к доступным станциям лимфатических узлов 2, 4 и 7 групп стремились к абсолютным значениям: чувствительность – 100%, специфичность – 100%, ПЦПО – 100%, ПЦОО – 100%, точность – 100%. При этом такие параметры как клинико-анатомическая форма опухоли, ее локализация, гистологический тип и cN стадия не оказали влияния на информативность метода.

5.4 Сравнение параметров диагностической значимости инвазивных методов определения N-стадии

Сравнение параметров диагностической значимости методов определения N-стадии по отношению ко всем группам лимфатических узлов средостения выполнено после псевдорандомизации и отбора 3 однородных совокупностей (таблица 36).

Таблица 36 – Сравнительная характеристика параметров диагностической значимости методов предоперационного определения N-стадии по отношению ко всем лимфоузлам средостения

Параметры	ЭБУС/ТАБ n=52, %	ВМС n=52, %	ВАМЛА n=52, %	p
Чувствительность	57,9	64,3	66,7	*>0,05 **>0,05 ***>0,05
Специфичность	100,0	100,0	100,0	–
ПЦПО	100,0	100,0	100,0	–
ПЦОО	80,5	88,4	88,1	*>0,05 **>0,05 ***>0,05
Точность	84,6	90,4	90,4	*>0,05 **>0,05 ***>0,05
Примечание – * – сравнение пары ЭБУС/ТАБ и ВАМЛА; ** – сравнение пары ЭБУС/ТАБ и ВМС; *** – сравнение пары ВМС и ВАМЛА.				

Невысокая чувствительность изучаемых методов (57,9-66,7%) обусловлена преобладанием в данной выборке левосторонней локализации рака легкого в 69,9%

(109/156), который в 8 случаях сопровождался изолированным поражением недоступных для изучаемых методов лимфоузлов: группы № 5 – 6 случаев, № 8 – 1 случай и № 9 – 1 случай. В группе ВАМЛА были 6 случаев из 8.

После исключения из расчета случаев изолированного метастазирования в недоступные для изучаемых методов группы лимфоузлов, отметилась тенденция к повышению параметров диагностической значимости (таблица 37).

Таблица 37 – Сравнительная характеристика параметров диагностической значимости методов предоперационного определения N-стадии по отношению к доступным группам лимфоузлов средостения

Параметры	ЭБУС/ТАБ n=50, %	ВМС n=52, %	ВАМЛА n=46, %	p
Чувствительность	64,7	64,3	100,0	*<0,05; **>0,05; ***<0,05
Специфичность	100,0	100,0	100,0	–
ПЦПО	100,0	100,0	100,0	–
ПЦОО	84,6	88,4	100,0	*>0,05; **>0,05; ***>0,05
Точность	88,4	90,4	100,0	*>0,05; **>0,05; ***>0,05
Примечание – * – сравнение пары ЭБУС/ТАБ и ВАМЛА; ** – сравнение пары ЭБУС/ТАБ и ВМС; *** – сравнение пары ВМС и ВАМЛА.				

Было установлено, что полное удаление лимфоузлов в группах 2R, 2L, 4R, 4L и 7 при ВАМЛА нивелирует риск ложноотрицательных результатов и демонстрирует близкие к абсолютным показатели диагностической ценности.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Хорошо известно, что именно N-стадия определяет прогноз выживаемости у больных операбельным раком легкого [7, 13, 99, 106, 120]. При этом выявление «скрытых» N2-N3 стадий рака легкого при неувеличенных медиастинальных лимфоузлах остается серьезной проблемой [85]. Многие авторы изучали прогностическую значимость различных факторов «скрытого» метастазирования при неувеличенных лимфатических узлах средостения [49, 64, 68]. Так, согласно публикации A. Ville et al. (2017) наибольшей предрасположенностью к скрытому pN2 поражению обладают аденокарцинома и доказанная инвазия опухоли в сосуд [85]. S.J. Gao et al. (2017) продемонстрировали, что опухоли T2 стадии 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 [87]. В исследовании R. Kanzaki et al. (2010) опухоли более 3 см в диаметре верхне/среднедолевой локализации чаще давали регионарные метастазы [110]. В нашем исследовании мы не обнаружили статистически значимого влияния ни гистологического типа, ни размера первичной опухоли на частоту «скрытого» метастазирования. Не продемонстрировали склонности к скрытому метастазированию в медиастинальные лимфоузлы в нашей работе и опухоли центральной локализации.

При этом увеличение лимфоузлов корня легкого согласно клиническому руководству ESTS является важным прогностическим признаком возможного N2-N3 метастазирования [73]. И наше исследование подтвердило этот вывод. Так частота pN2-N3 поражения у больных с cN1 стадией оказалась 40% (6/15). Напротив, при cN0 стадии по данным МСКТ уровень «скрытого» pN2 в нашем исследовании составил всего 8% (3/36). Эти данные совпадают с данными литературы о вероятном риске регионарного N2-N3 метастазирования при cN0 стадии, составляющем около 10% [96]. Таким образом, мы подтвердили

имеющиеся данные о cN1 стадии как независимого фактора крайне-высокого риска метастазирования в регионарные лимфоузлы средостения ($p=0,007$).

Результаты нашей работы подтвердили выводы M. Shingyoji et al. (2014), которые указали на неудовлетворительную чувствительность ЭБУС/ТАБ по отношению к неувеличенным лимфоузлам, составившую в их исследовании лишь 35,0% [68]. Наша работа показала, что чувствительность ЭБУС/ТАБ у этой категории больных составляет 30,8%, а ПЦОО при cN1 стадии достигает 71,4%. Это свидетельствует о том, что выполнение ЭБУС/ТАБ у подобных больных не может быть достаточным для исключения вторичного поражения лимфоузлов. Немаловажным следует считать и замечание M. Shingyoji et al., (2014) о том, что биопсия неувеличенных лимфоузлов требует наличия специальных технических навыков и опыта у врача. Однако, на наш взгляд, невысокая чувствительность ЭБУС/ТАБ связана не только с техническими трудностями пункции неувеличенных лимфоузлов. Согласно представлениям E. Garelli et al. (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) [100]. 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 что в пределах каждой станции отмечается вариабельность как количества лимфоузлов, так и селективность их поражения. Эти факты, возможно, также могли стать причиной малой информативности ЭБУС/ТАБ.

Актуальным представляется вопрос отношения к так называемым «неадекватным» аспирационным биоптатам, то есть отсутствию ткани лимфоузла в полученной пробе. В нашем исследовании доля этих случаев составила половину (49%). По мнению M.I. Block et al. (2014), если исследование выполняется опытным специалистом, то неадекватный результат может быть приравнен к отрицательному. К аналогичным выводам пришли K. Yasufuku et al. (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 [27]. К сожалению, в нашей работе метастазы в средостенных лимфоузлах диаметром менее 10 мм 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 [21]. Все это позволило нам прийти к заключению о необходимости уточнения N-стадии рака легкого в группе риска в тех случаях, когда ЭБУС/ТАБ не подтвердил факт метастатического поражения.

Аналогичную точку зрения высказывали С. Dooms et al. (2015), изучая роль видеомедиастиноскопии с биопсией лимфоузлов после ЭБУС/ТАБ в группе пациентов с cN1 стадией. Точность выявления N2 и N3 метастазов с помощью хирургического метода стадирования в их исследовании выросла практически в 2 раза с 38 до 73%. По результатам нашего исследования чувствительность видеомедиастиноскопической биопсии также не зависела от размера медиастинальных лимфоузлов и достигала среднего значения 60%. Н. Decaluwé et al. (2017) считали приемлемой чувствительность ВМС 73% и ПЦОО 92% в группе больных с cN1 стадией. И рекомендовали ВМС в качестве метода выбора для предоперационного определения N-стадии заболевания [97]. По нашим данным чувствительность и ПЦОО метода в группе больных без медиастинальной лимфаденопатии составляют 73,3 и 95,2%, соответственно. Эти значения превосходят диагностическую значимость ЭБУС/ТАБ у больных с cN0-N1 стадией.

Сравнение параметров диагностической значимости ВМС и ВАМЛА показало тенденцию к преимуществу метода ВАМЛА в оценке состояния доступных групп лимфоузлов. Чувствительность метода также не зависела ни от размера медиастинальных лимфоузлов, ни от их количества. Сама методика выполнения ВАМЛА предполагает удаление всех доступных узлов в паратрахеальной и бифуркационной зонах, что направлено на минимизацию риска ложноотрицательного результата. Все это способствовало предложению включить

ВАМЛА в современные алгоритмы предоперационного определения N-стадии [33, 146, 149].

Тем не менее, по сей день ВАМЛА, в отличие от видеомедиастиноскопии, не включена в официальные стандарты предоперационного N-стадирования. А за видеомедиастиноскопией до сих пор закреплено звание «золотого стандарта» для определения N-стадии [27, 46, 89, 97]. Поэтому, соблюдая протокол определения N-стадии в случаях высокого риска медиастинального поражения, мы направляли на срочное гистологическое исследование по одному лимфоузлу из станции. Работы S. Attaran et al. (2013) и A. Gonfiotti et al. (2016) свидетельствуют, что результат срочного морфологического исследования коррелирует с данными исследования парафинового блока. Этот вывод позволил авторам рекомендовать симультанное выполнение ВМС и резекции легкого [29, 60]. Однако, как оказалось в нашем исследовании, отрицательный результат срочного морфологического исследования одного лимфоузла не отражал состояние других лимфоузлов в пределах группы. То есть на срочное исследование направлялся «не тот» лимфоузел. На наш взгляд, это обусловлено, в первую очередь, селективным характером метастазирования в пределах каждой станции без каких-либо макроскопических признаков вторичного поражения лимфоузлов. Аналогичные данные были получены в работе С. Саурена et al. (2019), где было показано, что морфологического исследования даже самого крупного лимфоузла из всей группы недостаточно для точного определения N статуса [108]. Поэтому важным условием применения ВАМЛА для максимально точной оценки N-стадии НМРЛ является изучение каждого удаленного лимфатического узла. В наших условиях это оказалось осуществимо только при плановом гистологическом исследовании.

При соблюдении этого условия ВАМЛА продемонстрировала способность существенно повысить точность предоперационной оценки N-стадии, а значит, обеспечить определение оптимальной стратегии лечения пациента. В нашем опыте расширение объема медиастинальной лимфаденэктомии с помощью ВАМЛА позволило выявить существенно больше «скрытых» метастазов в медиастинальные лимфатические узлы: 20% против 6,5%, в том числе уровня N3. И привело к более

точному определению pN-стадии в соответствии с предлагаемыми новыми подкатегориями дескриптора N. Подобное ранее уже было продемонстрировано R.J. Cerfolio et al. (2012): в их работе увеличение объема лимфодиссекции за счет систематического подхода также способствовало более частому повышению стадии заболевания [38].

Известно, что одним из критериев адекватности оперативного вмешательства у больных раком легкого является объем медиастинальной лимфаденэктомии [1]. Среднее количество удаляемых лимфоузлов и станций при СЛД в нашем исследовании составило $14,3 \pm 6$ и $4,5 \pm 1,2$, соответственно. Что полностью соответствовало принятым в мировой практике канонам [72]. При этом объем выполняемой лимфаденэктомии из правостороннего VATC-доступа оказался сопоставимым с торакотомией. В то время как объем СЛД при VATC-доступе слева оказался практически в 2 раза меньше объема, выполняемого при открытом доступе, что подтвердило выводы G. Varela et al. (2019) о трудности выполнения качественной лимфодиссекции миниинвазивным доступом при левосторонней локализации рака легкого [142]. Применение ВАМЛА позволило повысить общий объем лимфаденэктомии по сравнению с ипсилатеральной систематической лимфодиссекцией. Так количество удаленных групп лимфоузлов достигло $7,8 \pm 1,7$, а количество удаленных лимфатических узлов – $26 \pm 8,6$, в среднем у каждого пациента. Отчасти этот факт объясняется удалением контрлатеральных станций, но по сравнению с видеоторакоскопическим доступом при ВАМЛА удалялось больше лимфоузлов групп 2L и 4L при левостороннем раке. Все это позволило нивелировать разницу между объемами выполняемой ипсилатеральной лимфаденэктомии при VATC и торакотомии слева. Объем лимфодиссекции в группах 2R, 4R и 7 при ВАМЛА статистически не отличался от выполняемого при торакотомии справа. А возможность выполнения контрлатеральной лимфодиссекции из правосторонней торакотомии, озвученная M. Infante et al. (2006) [75], делает бессмысленным simultанное выполнение ВАМЛА и резекции легкого открытым доступом. В то же время, при миниинвазивных вмешательствах только ВАМЛА открывает доступ к противоположным группам.

Контрлатеральная лимфаденэктомия сегодня не входит в стандартные протоколы хирургического лечения рака легкого, а её необходимость является предметом дискуссии. Поэтому чаще всего при классическом подходе к систематической лимфаденэктомии контрлатеральные лимфоузлы остаются за пределом внимания исследователей. Однако, согласно публикации Y. Sakaо et al. (2007) «скрытое» поражение контрлатеральных лимфоузлов не является редким событием. При этом сN2 стадия, «непрыжковое» pN2 поражение и мультистанционное pN2 метастазирование являются факторами риска вовлечения лимфоузлов уровня N3 [43]. Нам удалось выявить прямую зависимость частоты pN3 метастазирования от количества пораженных ипсилатеральных станций лимфоузлов. Так при вовлечении одной ипсилатеральной группы лимфоузлов вероятность pN3 составляет 2%, двух групп – 47,8%, а при поражении трех ипсилатеральных групп достигает 75%. Более того, pN3 стадия в нашем исследовании встречалась у резектабельных пациентов даже при сN1 стадии. В тех двух случаях метастазы в контрлатеральных лимфоузлах были «случайной находкой», выявленной благодаря ВАМЛА.

Каждое десятилетие, по мере развития технологий, хирурги возвращаются к вопросу доступа для выполнения билатеральной лимфодиссекции. Среди них: стернотомия [83], ВАМЛА [45, 145], ВАТС доступ слева с пересечением артериальной связки [90]. Для ВАМЛА, как и для стернотомии не доступны лимфатические узлы нижнего этажа средостения, но при этом ВАМЛА отвечает критериям малоинвазивности. А в сравнении с методикой T. Shibano способствует сокращению времени односторонней вентиляции, имеет меньший уровень осложнений и позволяет получить аналогичный результат по объему лимфодиссекции.

Дополнительным преимуществом выполнения ВАМЛА является тот факт, что теряется необходимость выполнения лимфодиссекции в ходе резекции легкого в зонах 2R, 4R, 7, 4L, 2L. Это является еще одним важным преимуществом метода в сравнении с видеомедиастинотомией. И подтверждает не только важную

диагностическую, но и существенную лечебную роль метода ВАМЛА для пациентов с потенциально-резектабельным НМРЛ.

Но несмотря на продемонстрированную высокую эффективность метода в оценке N-стадии, анализ данных литературы показал, что опытом применения ВАМЛА в хирургии рака легкого обладают порядка 7 центров. Среди них клиники Германии, Южной Кореи, Турции, Испании, России. В таблице 38 приведено сравнение наших результатов с ранее опубликованными.

Таблица 38 – Сравнение результатов применения ВАМЛА

Исследователь	Параметр										
	Кол-во вмешательств, абс. число	Время, мин.	Осложнения, %	Количество ЛУ, абс. число	Количество станций, абс. число	Частота выполнения лимфодиссекции доступных групп ЛУ, %					Пропущенные метастазы, %
						2R	4R	7	2L	4L	
Hurtgen M. et al., 2002	46	54	2 (парез гортани)	20,7	–	87					0
Leschber G. et al., 2002	25	74	12	8,4	–	96	92	100	28	100	0
Witte B. et al., 2006	144	54	5,6 (парез гортани, повреждение v. azygos, медиастинит)	–	–	81,5					0,9
Yoo D.G. et al., 2011	108	39,8	4,6 (парез гортани)	16	3,5	22,2	71,3	100	17,6	88	0

Продолжение таблицы 38

Исследователь	Параметр										
	Кол-во вмешательств, абс. число	Время, мин.	Осложнения, %	Количество ЛУ, абс. число	Количество станций, абс. число	Частота выполнения лимфодиссекции доступных групп ЛУ, %					Пропущенные метастазы, %
						2R	4R	7	2L	4L	
Sayar A. et al., 2011	44	82	11,3 (парез гортани)	8,43	4,8	95,4	100	100	86,3	100	15,6
Kim H.J. et al., 2016	225	38	–	13,2	2,6	12,4	42,7	100	15,1	87,6	0
Call S. et al., 2016	160	91	5,9 (парез гортани, хиломедиастинум, пневмоторакс, кровотечение)	18,5	4,2	–	–	–	–	–	1
Скороход А. и др., 2021	56	113	12 (парез гортани)	18,9	4,3	92,5	100	100	24	100	0

Н.Ж. Kim et al. (2016) подчеркнули преимущества метода в миниинвазивной хирургии рака левого легкого. Высокая скорость выполнения вмешательства способствовала сокращению продолжительности анатомической резекции легкого при левостороннем ВАТС-доступе. Но, с другой стороны, только у 42,7% больных были удалены лимфатические узлы 4R [145]. Данный объем медиастинальной лимфаденэктомии нельзя считать достаточным в рамках понятия ВАМЛА. Похожие данные были продемонстрированы А. Sayar et al. (2011). С одной стороны, авторами исследовано в среднем 4,8 станций у каждого пациента, а также у 86,3% больных выполнена биопсия редко встречающейся станции 2L [48]. Но общее количество удаляемых лимфоузлов (8,43) и уровень пропущенных метастазов в доступных группах (15,6%) косвенно могут свидетельствовать, что

ВАМЛА выполнялась авторами по принципу диагностической видеомедиастиноскопии с выборочной биопсией узлов из каждой группы.

Для преодоления «кривой обучения» новому методу в нашем опыте потребовалось выполнить 30 операций. Это кумулятивное значение было получено путем сопоставления средней продолжительности ВАМЛА, а также случаев с осложнениями и неудаленными лимфоузлами. Оказалось, что в течение первых 30 операций средняя продолжительность была 122 ± 24 мин. По мере накопления опыта она достигла 101 ± 21 мин, но тенденция к сокращению времени сохранилась и в дальнейшем. В течение первых 30 вмешательств были отмечены все случаи с неудаленными лимфоузлами и большинство осложненных случаев ВАМЛА – 5 из 7. По временным показателям наши данные превышают значения, продемонстрированные другими авторами (38-91 мин). С другой стороны, сравнение объема медиастинальной лимфодиссекции происходит в нашу пользу как по количеству удаляемых лимфоузлов, так и по числу удаляемых групп. В работе J.H.T. Daemen et al. (2020) «кривая обучения» ВАМЛА составила 16-17 операций. За этот период времени авторами достигалась устойчивая тенденция к сокращению количества осложнений при условии регулярности выполнения вмешательства хирургом: стабильный и воспроизводимый результат был получен при выполнении ВАМЛА не реже 1 раза в 2 недели [134]. И в этом случае после прохождения этапа освоения методики уровень осложнений снижался с 18-19% до 3-5% для каждого хирурга. При этом объем кровопотери имел тенденцию к снижению только после 60-й операции исходя из средних значений 50-110 мл. Спектр демонстрируемых осложнений в опыте авторов статьи достаточно велик, вплоть до повреждения трахеи. Работы других зарубежных авторов (таблица 38) также демонстрируют достаточно широкий диапазон осложнений с максимальной частотой до 12%. В нашей практике единственным осложнением ВАМЛА являлось одностороннее повреждение возвратного гортанного нерва, которое зарегистрировано у 7 пациентов (12%). При этом уровень осложнений в течение первых 30 вмешательств в нашем опыте составил 17%, после преодоления этапа «кривой обучения» снизился до 7,7%. Объем кровопотери был стабильно низким с

самых первых операций, поэтому этот параметр нами не учитывался при определении продолжительности «кривой обучения». Вероятно, что большинство случаев парезов левой половины гортани связано непосредственно с выполнением ВАМЛА, но стоит отметить, что 4 из этих пациентов симультанно выполнена резекция левого легкого, и нет возможности достоверно судить, когда случилось повреждение возвратного гортанного нерва. Дисфония у 5 из 7 пациентов носила временный характер и разрешилась в течение 2-4 недель после операции без дополнительного лечения. Нам удалось избежать жизнеугрожающих осложнений при выполнении ВАМЛА.

Ввиду того, что подавляющее большинство всех операций в основной группе исследования выполнено симультанно, мы решили проанализировать влияние ВАМЛА на общий уровень осложнений, зафиксированных после резекции легкого, стратифицировав их в соответствии с Оттавской шкалой ТММ. Как было показано выше, нами получены сопоставимые результаты в обеих группах исследования, а течение послеоперационного периода статистически не отличалось ни по продолжительности плеврального дренирования, ни по длительности госпитализации. Более того, выполнение ВАМЛА ни в одном случае не изменило запланированного объема резекции легкого.

Ограничениями нашего исследования можно считать его ретроспективный характер, небольшой объём изучаемых групп исследования и их неоднородность по локализации опухоли в зависимости от стороны поражения.

Судя по отсутствию публикаций в русскоязычной литературе, наш опыт является пионерским и может быть важным для популяризации методики видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии.

В результате проведенного исследования подтверждена высокая прогностическая роль cN1 стадии, как фактора риска «скрытого» медиастинального поражения при немелкоклеточном раке легкого. Однако

точность эндобронхиальной ультрасонографии с тонкоигольной аспирационной биопсией лимфоузлов у подобных больных недостаточна, в связи с чем до 25% пациентов имеют риск метастатического поражения лимфоузлов средостения даже при отрицательном результате. Параметры диагностической значимости, демонстрируемые видеомедиастиноскопией, выше и не зависят от cN стадии. Однако селективный характер метастазирования в медиастинальные лимфоузлы, не позволяет опираться на ВМС как на метод, который способен полностью исключить вторичное поражение доступных групп лимфоузлов. При этом выполнение ВМС не избавляет от необходимости ревизии средостения на этапе резекции легкого.

Продемонстрированы клиническая эффективность видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии в отношении точности определения N-стадии перед планируемой резекцией легкого у больных НМРЛ, которая неизменна при любой стадии заболевания, локализации первичной опухоли и размере лимфоузлов. ВАМЛА в отличие от ЭБУС/ТАБ и ВМС дает исчерпывающую информацию о состоянии лимфоузлов в группах 2R, 4R, 7, 2L, 4L и позволяет исключить их метастатическое поражение.

Как показал наш опыт, 30 операций оказалось достаточно для освоения методики, сокращения времени вмешательства и получения стабильного воспроизводимого результата. Предварительно выполненная тотальная медиастинальная лимфаденэктомия паратрахеальных и бифуркационных зон позволила сократить время, затрачиваемое на резекцию легкого за счет того, что избавила от необходимости дополнительной ревизии средостения и выполнения медиастинальной лимфаденэктомии в паратрахеальной и бифуркационной зонах. Но вместе с тем применение ВАМЛА способствовало увеличению объема лимфодиссекции как за счет контрлатеральных станций, так и за счет ипсилатеральных групп лимфоузлов для левостороннего рака легкого.

При этом установлено, что применение ВАМЛА и расширение объема медиастинальной лимфаденэктомии безопасно и не оказывает негативного влияния на течение послеоперационного периода, но способствует более точному

определению послеоперационной стадии заболевания, позволяя достоверно исключить N3 поражение в случаях высокого риска.

ВЫВОДЫ

1. Немелкоклеточный рак легкого сопровождается высокой частотой лимфогенного метастазирования даже при отсутствии медиастинальной лимфаденопатии, при этом cN1 стадия, определяемая по данным МСКТ, является ведущим фактором риска «скрытого» поражения лимфоузлов средостения; метастатическое поражение 2 и более ипсилатеральных групп лимфоузлов является фактором риска pN3 метастазирования.

2. Видеоассистированная медиастинальная лимфаденэктомия является эффективным вмешательством, способствующим повышению точности определения N-стадии у больных немелкоклеточным раком легкого за счет увеличения объема медиастинальной лимфаденэктомии в сравнении с систематической медиастинальной лимфодиссекцией, особенно для левосторонней локализации рака.

3. Видеоассистированная медиастинальная лимфаденэктомия является безопасным вмешательством, не оказывающим негативного влияния на течение ближайшего послеоперационного периода.

4. Параметры диагностической значимости ВАМЛА в определении N-стадии НМРЛ существенно превосходят аналогичные параметры методов эндобронхиальной ультрасонографии с тонкоигольной аспирационной биопсией и видеомедиастиноскопии, а исследование каждого удаленного лимфоузла позволяет надежно исключить метастатическое поражение паратрахеальных и бифуркационных групп лимфоузлов независимо от клинической ситуации.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При любом увеличении регионарных лимфоузлов по данным мультиспиральной компьютерной томографии первым этапом показано применение ЭБУС/ТАБ.

2. В случае отрицательного ответа ЭБУС/ТАБ при cN1 стадии всем больным показано выполнение ВАМЛА, при cN2-N3 стадии предпочтительно применение ВАМЛА вместо ВМС.

3. В случае применения ВАМЛА, решение вопроса о выполнении радикальной резекции рака легкого должно приниматься после гистологического исследования каждого удаленного лимфоузла средостения.

4. Всем больным с левосторонним НМРЛ, которым планируется радикальная резекция левого легкого миниинвазивным доступом, при исключении метастатического поражения регионарных лимфоузлов по данным предоперационных методов N-стадирования рекомендуется симультанное выполнение ВАМЛА и анатомической резекции легкого.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В результате проведенного диссертационного исследования установлено, что повышение объема медиастинальной лимфаденэктомии, достигаемого с помощью ВАМЛА, способствовало более точному определению N-стадии НМРЛ, а также установлены факторы риска «скрытого» поражения ипси- и контрлатеральных лимфоузлов средостения.

Важным для изучения представляется вопрос «лечебной роли» метода ВАМЛА, то есть влияния билатеральной лимфаденэктомии на выживаемость больных после радикальной резекции рака легкого. А также изучение отдаленной выживаемости больных и безрецидивного периода в зависимости от применяемого метода предоперационного определения N-стадии.

Внедрение в широкую клиническую практику метода ВАМЛА будет способствовать наиболее точному распределению пациентов в соответствии с новыми подкатегориями дескриптора N и, следовательно, выбору наиболее оптимальной тактики персонифицированного адъювантного лечения.

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАМЛА	– видеоассистированная медиастинальная лимфаденэктомия
ВАТС	– видеоассистированная торакоскопия
ВМС	– видеомедиастиноскопия
ДИ	– доверительный интервал
ИО	– истинно-отрицательный
ИП	– истинно-положительный результат
КТ	– компьютерная томография
ЛО	– ложноотрицательный
ЛОР	– ложноотрицательные результаты
ЛП	– ложноположительный
ЛУ	– лимфатические узлы
МСКТ	– мультиспиральная компьютерная томография
МРТ	– магнитно-резонансная томография
НМРЛ	– немелкоклеточный рак легкого
ПЦОО	– предположительная ценность отрицательного ответа
ПЦПО	– предположительная ценность положительного ответа
ПЦР	– полимеразная цепная реакция
ПЭТ	– позитронная эмиссионная томография
СЛД	– систематическая лимфодиссекция
ЭБУС/ТАБ	– эндобронхиальная ультрасонография с тонкоигольной аспирационной биопсией
ЭУС	– эндопищеводная ультрасонография
АССР	– American College of Chest Physicians – Американский колледж грудных специалистов
ATS	– Association of thoracic surgen
ESMO	– European Society of Medical Oncology – Европейское общество медицинской онкологии

- ESTS – European Society of Thoracic Surgeons
– Европейское общество торакальных хирургов
- FDG – fluoro-deoxy-D-glucose – флюородезоксиглюкоза
- IASLC – International association of lung cancer staging
– Международная ассоциация по стадированию рака легкого
- NCCN – National Comprehensive Cancer Network
– Национальная согласительная сеть по раку
- SUV – standard uptake value – стандартный уровень накопления)
- TMM – Thoracic Morbidity & Mortality Classification System
– Классификационная система заболеваемости и смертности
в грудной медицине

СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Безопасность и эффективность торакоскопической лобэктомии у больных немелкоклеточным раком легкого I стадии / А.Б. Рябов, О.В. Пикин, В.А. Багров [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2021. – Т. 20, № 1. – С. 24-33. – doi: 10.21294/1814-4861-2021-20-1-24-33.
2. Видеоассистированная медиастинальная лимфаденэктомия при распространенном раке щитовидной железы / И.В. Решетов, А.К. Голубцов, Ф.Е. Севрюков [и др.] // Онкохирургия. – 2013. – Т. 5, № 2. – С. 28-33.
3. Возможности компьютерной томографии и медиастиноскопии в предоперационном n-стадировании немелкоклеточного рака легкого / А.С. Петров, В.Г. Пищик, Е.В. Павлушков [и др.] // Вестник Санкт-Петербургского университета. Медицина. – 2009. – № 1. – С. 138-144.
4. Жданов, А.В. Опыт внедрения эндоскопической ультрасонографии в повседневную клиническую практику в хирургическом стационаре / А.В. Жданов, Е.Г. Солоницын, Е.А. Корымасов // Эндоскопическая хирургия. – 2020. – Т. 26, № 5. – С. 24-32.
5. Заболеваемость и смертность населения от рака легкого, достоверность учета / В.М. Мерабишвили, А.И. Арсеньев, С.А. Тарков [и др.] // Сибирский онкологический журнал. – 2018. – Т. 17, № 6. – С. 15-26. – doi: 10.21294/1814-4861-2018-17-6-15-26.
6. Злокачественное новообразование бронхов и легкого: клинические рекомендации / К.К. Лактионов, Е.В. Артамонова, Т.Н. Борисова [и др.] // Ассоциация Онкологов России. – 2020. – 37 с.
7. Использование трансбронхиальной аспирации лимфатических узлов средостения под контролем ультразвукового исследования в дифференциальной диагностике туберкулезного лимфаденита у больных с лимфаденопатией средостения / Г.Г. Кудряшов, И.В. Васильев, И.А. Зайцев [и др.] // Медицинский альянс. – 2017. – № 2. – С.35-42.

8. К вопросу о стандартах лечения больных немелкоклеточным раком легкого с регионарными внутригрудными метастазами / К.И. Колбанов, А.Х. Трахтенберг, О.В. Пикин [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2014. – Т. 2, № 2. – С. 3-7.
9. Коваленко, В.Л. Варианты регионарного метастазирования при железистом раке легкого / В.Л. Коваленко, С.И. Швец, Л.П. Миневцев // Дальневосточный Медицинский Журнал. – 2005. – № 4. – С. 48-50.
10. Колесник, А.П. Эффективность медиастинальной лимфодиссекции у больных со II стадией немелкоклеточного рака легкого / А.П. Колесник // Украинский Журнал Хирургии. – 2013. – Т. 23, № 4. – С. 29-34.
11. Корымасов, Е.А. Кто, как и где должен лечить пациента с хирургическими осложнениями рака легкого (организационные, диагностические, лечебные, социально-этические аспекты)? / Е.А. Корымасов, А.С. Беньян, М.А. Медведчиков-Ардия // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. – 2020. – Т. 179, № 5. – С. 104-109.
12. Неинвазивные и инвазивные методы первичной и уточняющей диагностики рака лёгкого / А.И. Арсеньев, С.Н. Новиков, А.С. Барчук [и др.] // Вопросы онкологии. – 2020. – Т. 66, № 1. – С. 42-49.
13. Отдаленные результаты хирургического лечения больных немелкоклеточным раком легкого при pN0-N1 / П.К. Яблонский, А.С. Петров, И.Ю. Земцова, М.А. Атюков // Вопросы онкологии. – 2017. – Т. 63, № 1. – С. 99-103.
14. Оценка регионарного метастазирования немелкоклеточного рака лёгких, осложнённого вторичным воспалительным процессом / П.К. Яблонский, Е.В. Павлушков, А.С. Петров [и др.] // Новости хирургии. – 2010. – Т. 18, № 3. – С. 103-111.
15. Позитронная эмиссионная томография с ¹⁸F-ФДГ в дифференциальной диагностике рака легкого / М.С. Тлостанова, Л.А. Тютин, П.К. Яблонский [и др.] // Лучевая диагностика и терапия. – 2012. – Т. 4, № 3. – С. 55-59.

16. Порханов, В.А. Возможности медиастиноскопии – малоинвазивной диагностической и лечебной операции / В.А. Порханов, И.С. Поляков // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. – 2003. – № 1. – С. 48-49.
17. Послеоперационная лучевая терапия в лечении местнораспространенного немелкоклеточного рака лёгкого / А.А. Арсеньев, С. В. Канаев, С. Н. Новиков [и др.] // Исследования и практика в медицине. – 2019. – Т. 6, № S . – С. 51.
18. Рагулин, Ю.А. Неoadьювантная терапия немелкоклеточного рака легкого: есть ли перспективы? / Ю.А. Рагулин // Фарматека. – 2017. – Т. 341, № 8. – С. 48-53.
19. Рак легкого : клинические рекомендации / А.К. Аллахвердиев, Е.В. Артамонова, С.Г. Багрова [и др.]. – 2018. – 51 с. – URL: http://www.oncology.ru/association/clinical-guidelines/2018/rak_legkogo_pr2018.pdf (дата обращения: 06.08.2021).
20. Рак легкого / Ш.Х. Ганцев, В.М. Моисеенко, А.И. Арсеньев [и др.]. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2017. – 223 с. – ISBN 9785970441794.
21. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020622793 Российская Федерация. Взаимосвязь эндосонографических паттернов, выявляемых при трансбронхиальной эндосонографии, и диагноза у пациентов с лимфоаденопатией средостения : № 2020622496 : заявл. 02.12.2020 : опубл. 23.12.2020 / Васильев И.В., Зайцев И.А., Соколович Е.Г., Яблонский П.К.; заявитель ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России.
22. Современные подходы к лечению больных с метастазами колоректального рака в легких / А.Б. Рябов, О.В. Пикин, К.И. Колбанов [и др.] // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2018. – Т. 7, № 6. – С. 52-59. – doi: 10.17116/onkolog2018705152.
23. Хирургическое лечение больных немелкоклеточным раком легкого III стадии / Б.Е. Полоцкий, М.И. Давыдов, И.С. Стилиди [и др.] // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2004. – Т. 15, № 4. – С. 33-43.

24. Яблонский, П.К. Видеомедиастиноскопия и другие методы N-стадирования в хирургии рака легкого / П.К. Яблонский, А.С. Петров. – Москва: ГЭОТАР-Медиа, 2015. – 160 с. – ISBN 978-5-4235-0185-3.
25. A brief retrospective report on the feasibility of epidermal growth factor receptor and KRAS-mutation analysis in transesophageal ultrasound and endobronchial ultrasound-guided fine needle cytological aspirates / O.C. Schuurbiens, M.G. Looijen-Salamon, M.J. Ligtenberg [et al.] // J. Thorac. Oncol. – 2010. – Vol. 5, № 10. – P. 1664-1667. – doi: 10.1097/JTO.0b013e3181f0bd93.
26. A combined approach of endobronchial and endoscopic ultrasound-guided needle aspiration in the radiologically normal mediastinum in non-small-cell lung cancer staging--a prospective trial / A. Szlubowski, M. Zieliński, J. Soja [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2010. – Vol. 37, № 5. – P. 1175-1179. – doi: 10.1016/j.ejcts.2009.11.015.
27. A prospective controlled trial of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration compared with mediastinoscopy for mediastinal lymph node staging of lung cancer / K. Yasufuku, A. Pierre, G. Darling [et al.] // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. – 2011. – Vol. 142, № 6. – P. 1393-400.e1. – doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.08.037.
28. Algorithm of preoperative n-staging of non-small cell lung cancer / A. Petrov, V. Pischik, M. Tlostanova [et al.] // Eur. Respiratory J. – 2013. – Vol. 42, № S57. – P. 65.
29. Are frozen sections of mediastinoscopy samples as effective as formal paraffin assessment of mediastinoscopy samples for a decision on a combined mediastinoscopy plus lobectomy? / S. Attaran, G. Jakaj, M. Acharya, J.R. Anderson // Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg. – 2013. – Vol. 16, № 6. – P. 872-874. – doi: 10.1093/icvts/ivt005.
30. Bhutani, M.S. A comparison of the accuracy of echo features during endoscopic ultrasound (EUS) and EUS-guided fine-needle aspiration for diagnosis of malignant lymph node invasion / M.S. Bhutani, R.H. Hawes, B.J. Hoffman // Gastrointest

- Endosc. – 1997. – Vol. 45, № 6. – P. 474-479. – doi: 10.1016/s0016-5107(97)70176-7.
31. Block, M.I. Invasive mediastinal staging: endobronchial ultrasound, endoscopic ultrasound, and mediastinoscopy / M.I. Block, F.A. Tarrazzi // *Semin Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2013. – Vol. 25, № 3. – P. 218-227. – doi: 10.1053/j.semtcvs.2013.10.001.
32. Bölükbas, S. Role of mediastinal lymph node dissection in non-small cell lung cancer / S. Bölükbas, M.H. Eberlein, J. Schirren // *Front Radiat. Ther. Oncol.* – 2010. – Vol. 42. – P. 78-86. – doi: 10.1159/000262463.
33. Bostantzoglou, C. Mediastinal staging by videomediastinoscopy in clinical N1 non-small cell lung cancer / C. Bostantzoglou, M. Iliopoulou, G. Hardavella // *Breathe (Sheff)*. – 2018. – Vol. 14, № 4. – P. 342-344. – doi:10.1183/20734735.027118.
34. Call, S. Present indications of surgical exploration of the mediastinum / S. Call, C. Obiols, R. Rami-Porta // *J. Thorac. Dis.* – 2018. – Vol. 10, Suppl. 22. – P. S2601-S2610. – doi: 10.21037/jtd.2018.03.183.
35. Care of patients with non-small-cell lung cancer stage III - the Central European real-world experience / M. Zemanova, R. Pirker, L. Petruzelka [et al.] // *Radiol. Oncol.* – 2020. – Vol. 54, № 2. – P. 209-220. – doi: 10.2478/raon-2020-0026.
36. Carlens, E. A method for inspection and tissue biopsy in the superior mediastinum / E. Carlens // *Dis. Chest.* – 1959. – Vol. 36. – P. 343-352.
37. Centers for Disease Control and Prevention, Lung Cancer. – URL: https://www.cdc.gov/cancer/lung/basic_info/ (дата обращения: 27.08.2021).
38. Cerfolio, R.J. Complete thoracic mediastinal lymphadenectomy leads to a higher rate of pathologically proven N2 disease in patients with non-small cell lung cancer / R.J. Cerfolio, A.S. Bryant, D.J. Minnich // *Ann. Thorac. Surg.* – 2012. – Vol. 94, № 3. – P. 902-906. – doi: 10.1016/j.athoracsur.2012.05.034.
39. Cerfolio, R.J. Survival of patients with true pathologic stage I non-small cell lung cancer / R.J. Cerfolio, A.S. Bryant // *Ann. Thorac. Surg.* – 2009. – Vol. 88, № 3. – P. 917-923. – doi: 10.1016/j.athoracsur.2009.05.040.

40. Clinical feasibility and surgical benefits of video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy in the treatment of resectable lung cancer / D.G. Yoo, Y.H. Kim, D.K. Kim [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2011. – Vol. 40, № 6. – P. 1483-1486. – doi: 10.1016/j.ejcts.2011.03.029.
41. Clinical predictors of N2 disease in the setting of a negative computed tomographic scan in patients with lung cancer / K. Suzuki, K. Nagai, J. Yoshida [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1999. – Vol. 117, № 3. – P. 593-598. – doi: 10.1016/s0022-5223(99)70340-5.
42. Clinicopathologic correlates of postoperative N1 or N2 nodal upstaging in non-small cell lung cancer / Y. Moon, K.Y. Lee, K.S. Kim, J.K. Park // *J. Thorac. Dis.* – 2016. – Vol. 8, № 1. – P. 79-85. – doi: 10.3978/j.issn.2072-1439.2016.01.08.
43. Clinicopathological factors associated with unexpected N3 in patients with mediastinal lymph node involvement / Y. Sakao, H. Miyamoto, S. Oh [et al.] // *J. Thorac Oncol.* – 2007. – Vol. 2, № 12. – P. 1107-1111. – doi: 10.1097/JTO.0b013e31815ba24e.
44. Combined endobronchial and esophageal endosonography for the diagnosis and staging of lung cancer: European Society of Gastrointestinal Endoscopy (ESGE) Guideline, in cooperation with the European Respiratory Society (ERS) and the European Society of Thoracic Surgeons (ESTS) / P. Vilmann, P.F. Clementsen, S. Colella [et al.] // *Endoscopy.* – 2015. – Vol. 47, № 6. – P. 545-559. – doi: 10.1055/s-0034-1392040.
45. Combined videothoracoscopic and videomediastinoscopic approach improves radicality of minimally invasive mediastinal lymphadenectomy for early stage lung carcinoma / B. Witte, A. Messerschmidt, H. Hillebrand [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2009. – Vol. 35, № 2. – P. 343-347. – doi: 10.1016/j.ejcts.2008.09.044.
46. Comparison of integrated positron emission tomography/computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal staging of non-small cell lung cancer: analysis of 212 patients / I. Iskender, H.O. Kapicibasi, S.Z. Kadioglu [et al.] // *Acta Chir. Belg.* – 2012. – Vol. 112, № 3. – P. 219-225.

47. Comparison of mediastinal lymph node status and relapse pattern in clinical stage IIIA non-small cell lung cancer patients treated with neoadjuvant chemotherapy versus upfront surgery: A single center experience / M. Savic, M. Kontic, M. Ercegovic [et al.] // *Thoracic. Cancer.* – 2017. – Vol. 8, № 5. – P. 393-401. – doi: 10.1111/1759-7714.12447.
48. Comparison of video-assisted mediastinoscopy and video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy for lung cancer / A. Sayar, N. Citak, M. Metin [et al.] // *Gen Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2011. – Vol. 59, № 12. – P. 793-798. – doi: 10.1007/s11748-011-0819-8.
49. Contralateral mediastinal lymph node micrometastases assessed by video-assisted thoracoscopic surgery in stage I non-small cell left lung cancer / K. Anami, S. Yamashita, S. Yamamoto [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2013. – Vol. 43, № 4. – P. 778-782. – doi: 10.1093/ejcts/ezs415.
50. Czarnecka-Kujawa, K. The role of endobronchial ultrasound versus mediastinoscopy for non-small cell lung cancer / K. Czarnecka-Kujawa, K. Yasufuku // *J. Thorac. Dis.* – 2017. – Vol. 9, Suppl. 2. – P. S83-S97. – doi: 10.21037/jtd.2017.03.102.
51. Dacic, S. Lung Carcinoma Staging Update / S. Dacic // *Arch. Pathol. Lab. Med.* – 2017. – Vol. 141, № 7. – P. 923-926. – doi: 10.5858/arpa.2016-0387-RA.
52. D'Andrilli, A. The role of lymphadenectomy in lung cancer surgery / A. D'Andrilli, F. Venuta, E.A. Rendina // *Thorac. Surg. Clin.* – 2012. – Vol. 22, № 2. – P. 227-237. – doi: 10.1016/j.thorsurg.2011.12.001.
53. Darling, G.E. Lymph node assessment in early stage non-small cell lung cancer lymph node dissection or sampling? / G.E. Darling // *Gen Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2020. – Vol. 68, № 7. – P. 716-724. – doi: 10.1007/s11748-020-01345-y.
54. Decaluwé, H. Cons: should a patient with stage IA non-small cell lung cancer undergo invasive mediastinal staging? / H. Decaluwé, C. Doods // *Transl. Lung Cancer Res.* – 2016. – Vol. 5, № 3. – P. 251-253. – doi: 10.21037/tlcr.2016.06.06.
55. Diagnostic accuracy of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle biopsy in mediastinal lymphadenopathy: a systematic review and meta-analysis /

- S. Chandra, M. Nehra, D. Agarwal, A. Mohan // *Respir. Care.* – 2012. – Vol. 57. – P. 384-391. – doi: 10.4187/respcare.01274.
56. Diagnostic performance of endobronchial ultrasound-guided mediastinal lymph node sampling in early stage non-small cell lung cancer: A prospective study / M.R. Vial, O.J. O'Connell, H.B. Grosu [et al.] // *Respirology.* – 2018. – Vol. 23, № 1. – P. 76-81. – doi: 10.1111/resp.13162.
57. Diagnostic performance of integrated positron emission tomography/computed tomography for mediastinal lymph node staging in non-small cell lung cancer: a bivariate systematic review and meta-analysis / Y.L. Lv, D.M. Yuan, K. Wang [et al.] // *J. Thorac. Oncol.* – 2011. – Vol. 6. – P. 1350-1358.
58. Does the extent of lymph node dissection influence outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer? / C. Doddoli, A. Aragon, F. Barlesi [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2005. – Vol. 27, № 4. – P. 680-685. – doi: 10.1016/j.ejcts.2004.12.035.
59. Does video-mediastinoscopy improve the results of conventional mediastinoscopy? / G. Leschber, D. Sperling, W. Klemm [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2008. – Vol. 33, № 2. – P. 289-293.
60. Does videomediastinoscopy with frozen sections improve mediastinal staging during video-assisted thoracic surgery pulmonary resections? / A. Gonfiotti, S. Bongiolatti, D. Viggiano [et al.] // *J. Thorac. Dis.* – 2016. – Vol. 8, № 12. – P. 3496-3504. – doi: 10.21037/jtd.2016.12.45.
61. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up / P.E. Postmus, K.M. Kerr, M. Oudkerk [et al.] // *Ann. Oncol.* – 2017. – Vol. 28, Suppl. 4. – P. iv1-iv21. – doi:10.1093/annonc/mdx222.
62. Effect of number of lymph nodes sampled on outcome in patients with stage I non-small-cell lung cancer / A. Gajra, N. Newman, G.P. Gamble [et al.] // *J. Clin. Oncol.* – 2003. – Vol. 21, № 6. – P. 1029-1034. – doi: 10.1200/JCO.2003.07.010.
63. Efficacy comparison of transcervical video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy combined with left transthoracic esophagectomy versus right

- transthoracic esophagectomy for esophageal cancer treatment / X. Li, W. Wang, Y. Zhou [et al.] // *World J. Surg. Oncol.* – 2018. – Vol. 16, № 1. – P. 25. – doi: 10.1186/s12957-017-1268-3.
64. Endobronchial ultrasound-guided needle aspiration in the non-small cell lung cancer staging / A. Szlubowski, J. Kuzdzał, M. Kołodziej [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2009. – Vol. 35, № 2. – P. 332-336. – doi: 10.1016/j.ejcts.2008.09.022.
65. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: a systematic review and meta-analysis / P. Gu, Y.Z. Zhao, L.Y. Jiang [et al.] // *Eur. J. Cancer.* – 2009. – Vol. 45, № 8. – P. 1389-1396. – doi: 10.1016/j.ejca.2008.11.043.
66. 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 / P. Ong, H. Grosu, G.A. Eapen [et al.] // *Ann. Am. Thorac. Soc.* – 2015. – Vol. 12, № 3. – P. 415-419. – doi: 10.1513/AnnalsATS.201409-429OC.
67. Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration of lymph nodes in the radiologically and positron emission tomography-normal mediastinum in patients with lung cancer / F.J. Herth, R. Eberhardt, M. Krasnik, A. Ernst // *Chest.* – 2008. – Vol. 133, № 4. – P. 887-891. – doi: 10.1378/chest.07-2535.
68. Endobronchial ultrasonography for positron emission tomography and computed tomography-negative lymph node staging in non-small cell lung cancer / M. Shingyoji, T. Nakajima, M. Yoshino [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2014. – Vol. 98, № 5. – P. 1762-1767. – doi: 10.1016/j.athoracsur.2014.05.078.
69. Endosonography for mediastinal nodal staging of clinical N1 non-small cell lung cancer: a prospective multicenter study / C. Doooms, K.G. Tournoy, O. Schuurbiens [et al.] // *Chest.* – 2015. – Vol. 147, № 1. – P. 209-215. – doi: 10.1378/chest.14-0534.
70. Endosonographic mediastinal lymph node staging of lung cancer / M. Liberman, J. Sampalis, A. Duranceau [et al.] // *Chest.* – 2014. – Vol. 146, № 2. – P. 389-397. – doi: 10.1378/chest.13-2349.

71. Esterbrook, G. Adequacy of endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration samples in the subtyping of non-small cell lung cancer / G. Esterbrook, S. Anathhanam, P.K. Plant // *Lung. Cancer.* – 2013. – Vol. 80, № 1. – P. 30-34. – doi: 10.1016/j.lungcan.2012.12.017.
72. ESTS guidelines for intraoperative lymph node staging in non-small cell lung cancer / D. Lardinois, P. De Leyn, P. Van Schil [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2006. – Vol. 30, № 5. – P. 787-792. – doi: 10.1016/j.ejcts.2006.08.008.
73. European trends in preoperative and intraoperative nodal staging: ESTS guidelines / P. De Leyn, D. Lardinois, P. Van Schil [et al.] // *J. Thorac. Oncol.* – 2007. – Vol. 2, № 4. – P. 357-361. – doi: 10.1097/01.JTO.0000263722.22686.1c.
74. Evaluating the reliability and reproducibility of the Ottawa Thoracic Morbidity and Mortality classification system / J. Ivanovic, A. Al-Hussaini, D. Al-Shehab [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2011. – Vol. 91, № 2. – P. 387-393.
75. Extended bilateral mediastinal dissection via a limited thoracotomy for right-lung cancer / M. Infante, U. Cariboni, M. Alloisio [et al.] // *Minerva Chir.* – 2006. – Vol. 61, № 2. – P. 177-180.
76. Extended cervical mediastinoscopy revisited / B. Witte, M. Wolf, H. Hillebrand [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2014. – Vol. 45, № 1. – P. 114-119. – doi: 10.1093/ejcts/ezt313.
77. Factors predicting occult lymph node metastasis in completely resected lung adenocarcinoma of 3 cm or smaller / J.J. Hung, Y.C. Yeh, W.J. Jeng [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2016. – Vol. 50, № 2. – P. 329-336. – doi: 10.1093/ejcts/ezv485.
78. Gamliel, Z. Mediastinal Staging in Non-Small Cell Lung Cancer / Z. Gamliel // *Surg. Oncol. Clin. N. Am.* – 2016. – Vol. 25, № 3. – P. 493-502. – doi: 10.1016/j.soc.2016.02.004.
79. Goldstraw, P. Report on the international workshop on intrathoracic staging. London. October 1996 / P. Goldstraw // *Lung Cancer.* – 1997. – Vol. 18. – P. 107-111.

80. Gupta, N.C. Comparative efficacy of positron emission tomography with fluorodeoxyglucose in evaluation of small (<1 cm), intermediate (1 to 3 cm), and large (>3 cm) lymph node lesions / N.C. Gupta, G.M. Graeber, H.A. Bishop // *Chest.* – 2000. – Vol. 117, № 3. – P. 773-778.
81. Hegde, P.V. Mediastinal Staging: Endosonographic Ultrasound Lymph Node Biopsy or Mediastinoscopy / P.V. Hegde, M. Liberman // *Thorac. Surg. Clin.* – 2016. – Vol. 26, № 3. – P. 243-249. – doi: 10.1016/j.thorsurg.2016.04.005.
82. Implementation of endoscopic ultrasound for lung cancer staging / J.T. Annema, R. Bohoslavsky, S. Burgers [et al.] // *Gastrointest Endosc.* – 2010. – Vol. 71, № 1. – P. 64-70.e1. – doi: 10.1016/j.gie.2009.07.027.
83. Improved survival in left non-small-cell N2 lung cancer after more extensive operative procedure / Y. Watanabe, J. Shimizu, M. Oda [et al.] // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 1991. – Vol. 39, № 2. – P. 89-94.
84. Incidence of occult mediastinal node involvement in cN0 non-small-cell lung cancer patients after negative uptake of positron emission tomography/computer tomography scan / A. Gómez-Caro, S. Garcia, N. Reguart [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2010. – Vol. 37, № 5. – P. 1168-1174. – doi: 10.1016/j.ejcts.2009.12.013.
85. Incidence of occult pN2 disease following resection and mediastinal lymph node dissection in clinical stage I lung cancer patients / A. Bille, K.M. Woo, U. Ahmad [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2017. – Vol. 51, № 4. – P. 674-679. – doi: 10.1093/ejcts/ezw400.
86. Incidence, Risk Factors, and Analysis of Survival of Unexpected N2 Disease in Stage I Non-Small Cell Lung Cancer / A. Fiorelli, D. Sagan, L. Mackiewicz [et al.] // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2015. – Vol. 63, № 7. – P. 558-567. – doi: 10.1055/s-0034-1399764.
87. Indications for invasive mediastinal staging in patients with early non-small cell lung cancer staged with PET-CT / S.J. Gao, A.W. Kim, T. Puchalski [et al.] // *Lung Cancer.* – 2017. – Vol. 109. – P. 36-41. – doi: 10.1016/j.lungcan. 2017.04.018.

88. Introduction to The 2015 World Health Organization Classification of Tumors of the Lung, Pleura, Thymus, and Heart / W.D. Travis, E. Brambilla, A.P. Burke [et al.] // *J. Thorac. Oncology*. – 2015. – Vol. 10, Iss. 9. – P. 1240-1242. – doi: 10.1097/JTO.0000000000000663.
89. Is mediastinoscopy still the gold standard to evaluate mediastinal lymph nodes in patients with non-small cell lung carcinoma? / C.M. Sivrikoz, I. Ak, F.S. Simsek [et al.] // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2012. – Vol. 60, № 2. – P. 116-121. – doi: 10.1055/s-0030-1271148.
90. Left mediastinal node dissection after arterial ligament transection via video-assisted thoracoscopic surgery for potentially advanced stage I non-small cell lung cancer / T. Shibano, H. Tsubochi, K. Tetsuka [et al.] // *J. Thorac. Dis.* – 2018. – Vol. 10, № 12. – P. 6458-6465. – doi: 10.21037/jtd.2018.11.86).
91. Leschber, G. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA) – a method for systematic mediastinal lymphnode dissection / G. Leschber, G. Holinka, A. Linder // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2003. – Vol. 24, № 2. – P. 192-195. – doi: 10.1016/s1010-7940(03)00253-7.
92. Lewis, S.Z. Methodology for development of guidelines for lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guide-lines // S.Z. Lewis, R. Diekemper, D.J. Addrizzo-Harris // *Chest*. – 2013. – Vol. 143, № 5, Suppl. – P. 41S-50S.
93. Long-term outcomes after surgery for non-small cell lung cancer depending on features of N staging / A. Petrov, I. Zemtsova, M. Atiukov [et al.] // 25th European Conference on 23 General Thoracic Surgery (Congress Innsbruck, 28-31 May 2017). – Innsbruck, Austria, 2017. – P. 265.
94. Long-term survival of patients with pN2 lung cancer according to the pattern of lymphatic spread / A. Legras, P. Mordant, A. Arame [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2014. – Vol. 97, № 4. – P. 1156-1162. – doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.12.047.
95. Lymph node involvement influenced by lung adenocarcinoma subtypes in tumor size ≤ 3 cm disease: A study of 2268 cases / Y. Yu, H. Jian, L. Shen [et al.] // *Eur. J.*

- Surg. Oncol. – 2016. – Vol. 42, № 11. – P. 1714-1719. – doi: 10.1016/j.ejso.2016.02.247.
96. Lymph node size and metastatic infiltration in non-small cell lung cancer / K.L. Prenzel, S.P. Mönig, J.M. Sinning [et al.] // Chest. – 2003. – Vol. 123, № 2. – P. 463-467. – doi:10.1378/chest.123.2.463.
97. Mediastinal staging by videomediastinoscopy in clinical N1 non-small cell lung cancer: a prospective multicentre study / H. Decaluwé, C. Dooms, X.B. D'Journo [et al.] // Eur. Respir. J. – 2017. – Vol. 50, № 6. – P. 1701493. – doi: 10.1183/13993003.01493-2017.
98. Mediastinoscopy versus endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial / J. Annema, J. van Meerbeeck, R. Rintoul [et al.] // JAMA. – 2010. – Vol. 304. – P. 2245-2252.
99. Methods for staging non-small cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines / G.A. Silvestri, A.V. Gonzalez, M.A. Jantz [et al.] // Chest. – 2013. – Vol. 143, № 5, Suppl. – P. e211S-e250S. – doi: 10.1378/chest.12-2355.
100. Microscopic N2 disease exhibits a better prognosis in resected non-small-cell lung cancer / E. Garelli, S. Renaud, P.E. Falcoz [et al.] // Eur. J. Cardiothorac. Surg. – 2016. – Vol. 50, № 2. – P. 322-328. – doi: 10.1093/ejcts/ezw036.
101. Minimally invasive mediastinal staging of non-small-cell lung cancer: emphasis on ultrasonography-guided fine-needle aspiration / C.L. Harris, E.M. Toloza, J.B. Klapman [et al.] // Cancer Control. – 2014. – Vol. 21, № 1. – P. 15-20. – doi: 10.1177/107327481402100103.
102. Morbidity and mortality of major pulmonary resections in patients with early-stage lung cancer: initial results of the randomized, prospective ACOSOG Z0030 trial / M.S. Allen, G.E. Darling, T.T. Pechet [et al.] // Ann. Thorac. Surg. – 2006. – Vol. 81, № 3. – P. 1013-1020. – doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.06.066.
103. Müller, M.R. Thoraxchirurgisches Staging des Lungenkarzinoms [Surgical staging of lung cancer] / M.R. Müller, S.B. Watzka // Pneumologie. – 2015. – Vol. 69, № 3. – P. 165-176. – doi: 10.1055/s-0034-1391100.

104. Murthy, S.C. Less is more... (more or less...) / S.C. Murthy // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2011. – Vol. 141, № 3. – P. 670-672. – doi: 10.1016/j.jtcvs.2011.01.024.
105. National Comprehensive Cancer Network. Clinical Practice Guidelines in Oncology. Non-Small Cell Lung Cancer. Version 3. – 2019. – URL: www.nccn.org/professionals/physician_gls/pdf/nscl.pdf (дата обращения: 14.07.2021).
106. NCCN Guidelines Insights: Non-Small Cell Lung Cancer, Version 2.2021 / D.S. Ettinger, D.E. Wood, D.L. Aisner [et al.] // *J. Natl. J. National Comprehensive Cancer Network.* – 2021. – Vol. 19, № 3. – P. 254-266.
107. Nine-year single center experience with cervical mediastinoscopy: complications and false negative rate / A. Lemaire, I. Nikolic, T. Petersen [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2006. – Vol. 82, № 4. – P. 1185-1190. – doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.05.023.
108. Nodal size ranking as a predictor of mediastinal involvement in clinical early-stage non-small cell lung cancer / C. Caupena, R. Costa, F. Pérez-Ochoa [et al.] // *Medicine (Baltimore).* – 2019. – Vol. 98, № 50. – P. e18208. – doi: 10.1097/MD.00000000000018208.
109. Obiols, C. Pros: should a patient with stage IA non-small cell lung cancer undergo invasive mediastinal staging? / C. Obiols, S. Call // *Transl. Lung Cancer Res.* – 2016. – Vol. 5, № 3. – P. 247-250. – doi: 10.21037/tlcr.2016.06.05.
110. 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 / R. Kanzaki, M. Higashiyama, A. Fujiwara [et al.] // *Lung Cancer.* – 2011. – Vol. 71, № 3. – P. 333-7. – doi: 10.1016/j.lungcan.2010.06.008.
111. Occult pN2 disease in lung cancer patients: a wide range of diseases endangering the long term prognosis / M. Riquet, C. Pricopi, G. Mangiameli [et al.] // *J. Thorac. Dis.* – 2017. – Vol. 9, № 8. – P. 2271-2275. – doi: 10.21037/jtd.2017.07.23.
112. Pattern and predictors of occult mediastinal lymph node involvement in non-small cell lung cancer patients with negative mediastinal uptake on positron emission tomography / N. Al-Sarraf, R. Aziz, K. Gately [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2008. – Vol. 33, № 1. – P. 104-109. – doi: 10.1016/j.ejcts.2007.09.026.

113. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer / M. Schmidt-Hansen, D.R. Baldwin, E. Hasler [et al.] // *Cochrane Database Syst. Rev.* – 2014. – Vol. 2014, № 11. – P. CD009519. – doi: 10.1002/14651858.CD009519.pub2.
114. Preoperative staging of non-small-cell lung cancer with positron emission tomography / R.M. Pieterman, J.W. van Putten, J.J. Meuzelaar [et al.] // *N. Engl. J. Med.* – 2000. – Vol. 343, № 4. – P. 254-261.
115. Problems in the current diagnostic standards of clinical N1 non-small cell lung cancer / T. Hishida, J. Yoshida, M. Nishimura [et al.] // *Thorax.* – 2008. – Vol. 63. – P. 526-531. – doi: 10.1136/thx.2006.062760.
116. Putnam, J.B. Jr. Disciplined practice and improving clinical and pathologic staging for non-small cell lung cancer / J.B. Putnam Jr. // *Ann. Thorac. Surg.* – 2014. – Vol. 97, № 3. – P. 744-746. – doi: 10.1016/j.athoracsur.2013.12.040.
117. Radical video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA) – technique and first results / M. Hürtgen, G. Friedel, H. Toomes, P. Fritz // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2002. – Vol. 21, № 2. – P. 348-351. – doi: 10.1016/s1010-7940(01)01125-3.
118. Real-time endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration in mediastinal staging of non-small cell lung cancer: how many aspirations per target lymph node station? / H.S. Lee, G.K. Lee, H.S. Lee [et al.] // *Chest.* – 2008. – Vol. 134. – P. 368-374. – doi: 10.1378/chest.07-2105.
119. Reed, C.E. Diagnosis and Staging of Lung Cancer / C.E. Reed, G.A. Silvestri // *General Thoracic Surgery* / T.W. Shields, J. Lociero, R. Ponn ed. – Philadelphia: Lippincott, 2000. – P. 1297-1310.
120. Revised ESTS guidelines for preoperative mediastinal lymph node staging for non-small-cell lung cancer / P. De Leyn, C. Doooms, J. Kuzdzal [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2014. – Vol. 45, № 5. – P. 787-798. – doi: 10.1093/ejcts/ezu028.
121. Revisions to the Tumor, Node, Metastasis staging of lung cancer (8th edition): Rationale, radiologic findings and clinical implications / F.U. Kay, A. Kandathil,

- K. Batra [et al.] // *World J. Radiol.* – 2017. – Vol. 9, № 6. – P. 269-279. – doi: 10.4329/wjr.v9.i6.269.
122. Schipper, P. Minimally invasive staging of N2 disease: endobronchial ultrasound/transesophageal endoscopic ultrasound, mediastinoscopy, and thoracoscopy / P. Schipper, M. Schoolfield // *Thorac. Surg. Clin.* – 2008. – Vol. 18, № 4. – P. 363-379. – doi: 10.1016/j.thorsurg.2008.08.001.
123. Selective mediastinal lymphadenectomy for clinico-surgical stage I non-small cell lung cancer / M. Okada, T. Sakamoto, T. Yuki [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2006. – Vol. 81, № 3. – P. 1028-1032. – doi: 10.1016/j.athoracsur.2005.09.078.
124. Siegel, R.L. Cancer statistics, 2019 / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // *CA Cancer J. Clin.* – 2019. – T. 69, № 1. – P. 7-34. – doi: 10.3322/caac.21551.
125. Silvestri, G.A. One from column A: choosing between CT, positron emission tomography, endoscopic ultrasound with fine-needle aspiration, transbronchial needle aspiration, thoracoscopy, mediastinoscopy, and mediastinotomy for staging lung cancer / G.A. Silvestri, B. Hoffman, C.E. Reed // *Chest.* – 2003. – Vol. 123, № 2. – P. 333-335. – doi: 10.1378/chest.123.2.333.
126. Staging of non-small cell lung cancer (NSCLC): a review / S. Tsim, C.A. O'Dowd, R. Milroy, S. Davidson // *Respir. Med.* – 2010. – Vol. 104, № 12. – P. 1767-1774. – doi: 10.1016/j.rmed.2010.08.005.
127. Suitability of endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration specimens for subtyping and genotyping of non-small cell lung cancer: a multicenter study of 774 patients / N. Navani, J.M. Brown, M. Nankivell [et al.] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* – 2012. – Vol. 185, № 12. – P. 1316-1322. – doi: 10.1164/rccm.201202-0294OC.
128. Tension pneumothorax as a severe complication of endobronchial ultrasound-guided transbronchial fine needle aspiration of mediastinal lymph nodes / M. Gnass, A. Szlubowski, T. Gil [et al.] // *Kardiochir Torakochirurgia Pol.* – 2015. – Vol. 12, № 4. – P. 359-362. – doi: 10.5114/kitp.2015.56790.
129. Test performance of endobronchial ultrasound and transbronchial needle aspiration biopsy for mediastinal staging in patients with lung cancer: systematic review and

- meta-analysis / K. Adams, P.L. Shah, L. Edmonds, E. Lim // *Thorax*. – 2009. – Vol. 64. – P. 757-762.
130. The additional value of FDG PET imaging for distinguishing N0 or N1 from N2 stage in preoperative staging of non-small cell lung cancer in region where the prevalence of inflammatory lung disease is high / C. Turkmen, K. Sonmezoglu, A. Toker [et al.] // *Clin. Nucl. Med.* – 2007. – Vol. 32, № 8. – P. 607-612. – doi:10.1097/RLU.0b013e3180a1ac87.
131. The eighth edition lung cancer stage classification / F.C. Detterbeck, D.J. Boffa, A.W. Kiss, L.T. Tanona // *Chest*. – 2017. – Vol. 151. – P. 193-203.
132. The IASLC lung cancer staging project: a proposal for a new international lymph node map in the forthcoming seventh edition of the TNM classification for lung cancer / V.W. Rusch, H. Asamura, H. Watanabe [et al.] // *J. Thorac. Oncol.* – 2009. – Vol. 4, № 5. – P. 568-577. – doi: 10.1097/JTO.0b013e3181a0d82e.
133. The International Association for the Study of Lung Cancer Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming 8th Edition of the TNM Classification for Lung Cancer / H. Asamura, K. Chansky, J. Crowley [et al.] // *J. Thorac. Oncol.* – 2015. – Vol. 10, № 12. – P. 1675-1684. – doi: 10.1097/JTO.0000000000000678.
134. The learning curve of video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy for staging of non-small-cell lung carcinoma / J.H.T. Daemen, R.A.M. van den Broek, P.W.J. Lozekoot [et al.] // *Interact. Cardiovasc. Thorac. Surg.* – 2020. – Vol. 31, № 4. – P. 527-535. – doi:10.1093/icvts/ivaa146.
135. The maximum standardized uptake value of fluorodeoxyglucose positron emission tomography of the primary tumour is a good predictor of pathological nodal involvement in clinical N0 non-small-cell lung cancer / Y. Miyasaka, K. Suzuki, K. Takamochi [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2013. – Vol. 44, № 1. – P. 83-87. – doi: 10.1093/ejcts/ezs604.
136. The role of fluorodeoxy-D-glucose positron emission tomography/computed tomography in nodal staging of nonsmall cell lung cancer in sequential surgical

- algorithm / Y. Zhang, Y. Elam, P. Hall [et al.] // *World J. Nucl. Med.* – 2017. – Vol. 16. – P. 281-285. – doi: 10.4103/1450-1147.215486.
137. The spread of metastatic lymph nodes to the mediastinum from left upper lobe cancer: results of superior mediastinal nodal dissection through a median sternotomy / Y. Sakao, H. Miyamoto, A. Yamazaki [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2006. – Vol. 30, № 3. – P. 543-547. – doi: 10.1016/j.ejcts.2006.05.024.
138. The utility of endosonography for mediastinal staging of non-small cell lung cancer in patients with radiological N0 disease / S.H. Shin, B.H. Jeong, B.W. Jhun [et al.] // *Lung Cancer.* – 2020. – Vol. 139. – P. 151-156. – doi: 10.1016/j.lungcan.2019.11.021.
139. Transbronchial and transesophageal fine-needle aspiration using an ultrasound bronchoscope in mediastinal staging of potentially operable lung cancer / B. Hwangbo, G.K. Lee, H.S. Lee [et al.] // *Chest.* – 2010. – Vol. 138. – P. 795-802. – doi: 10.1378/chest.09-2100.
140. Treatment of small cell lung cancer: diagnosis and management of lung cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines / J.R. Jett, S.E. Schild, K.A. Kesler, G.P. Kalemkerian // *Chest.* – 2013. – Vol. 143, № 5, Suppl. – P. e400S-e419S.
141. Van Schil, P.E. The 8th TNM edition for lung cancer: a critical analysis / P.E. Van Schil, R. Rami-Porta, H. Asamura // *Ann. Transl. Med.* – 2018. – Vol. 6, № 5. – P. 87. – doi: 10.21037/atm.2017.06.45.
142. Varela, G. Re: Oncological results of full thoracoscopic major pulmonary resections for clinical Stage I non-small-cell lung cancer / G. Varela, N.M. Novoa // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2019. – Vol. 55, № 2. – P. 271-272. – doi: 10.1093/ejcts/ezy268.
143. Varela-Lema, L. Effectiveness and safety of endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration: a systematic review / L. Varela-Lema, A. Fernández-Villar, A. Ruano-Ravina // *Eur. Respir. J.* – 2009. – Vol. 33, № 5. – P. 1156-1164. – doi: 10.1183/09031936.00097908.

144. Vascular image patterns of lymph nodes for the prediction of metastatic disease during EBUS-TBNA for mediastinal staging of lung cancer / T. Nakajima, T. Anayama, M. Shingyoji [et al.] // *J. Thorac. Oncol.* – 2012. – Vol. 7, № 6. – P. 1009-1014. – doi: 10.1097/JTO.0b013e31824cbafa.
145. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy combined with minimally invasive pulmonary resection for left-sided lung cancer: feasibility and clinical impacts on surgical outcomes / H.J. Kim, Y.H. Kim, S.H. Choi [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2016. – Vol. 49, № 1. – P. 308-313. – doi: 10.1093/ejcts/ezv077.
146. Video-Assisted Mediastinoscopic Lymphadenectomy for Staging Non-Small Cell Lung Cancer / S. Call, C. Obiols, R. Rami-Porta [et al.] // *Ann. Thorac. Surg.* – 2016. – Vol. 101, № 4. – P. 1326-1333. – doi: 10.1016/j.athoracsur.2015.10.073.
147. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy is associated with better survival than mediastinoscopy in patients with resected non-small cell lung cancer / A. Turna, A. Demirkaya, S. Ozkul [et al.] // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* – 2013. – Vol. 146, № 4. – P. 774-780. – doi: 10.1016/j.jtcvs.2013.04.036.
148. Video-assisted mediastinoscopic surgery: clinical feasibility and accuracy of mediastinal lymph node staging / B. Witte, M. Wolf, M. Huertgen, H. Toomes // *Ann. Thorac. Surg.* – 2006. – Vol. 82, № 5. – P. 1821-1827. – doi: 10.1016/j.athoracsur.2006.05.042.
149. Witte, B. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy / B. Witte, M. Hürtgen // *Multimed Man Cardiothorac. Surg.* – 2007. – Vol. 2007, № 1018. – P. mmcts.2006.002576. – doi: 10.1510/mmcts.2006.002576.
150. Witte, B. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy (VAMLA) / B. Witte, M. Hürtgen // *J. Thorac. Oncol.* – 2007. – Vol. 2, № 4. – P. 367-369. – doi: 10.1097/01.JTO.0000263725.89512.d7.
151. World Health Organization. – URL: <https://www.who.int/> (дата обращения: 21.07.2021).

152. Zieliński, M. Video-assisted mediastinoscopic lymphadenectomy and transcervical extended mediastinal lymphadenectomy / M. Zieliński // *Thorac. Surg. Clin.* – 2012. – Vol. 22, № 2. – P. 219-225. – doi: 10.1016/j.thorsurg.2011.12.005.