

ОНКОЛОГИЯ

УДК 616-006; 616.24

*А. С. Петров^{1,2}, В. Г. Пищик^{1,2}, Е. В. Павлушков^{1,2}, А. В. Решетов², Р. В. Орлова³,
П. К. Яблонский^{1,2}*

**ВОЗМОЖНОСТИ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ
И МЕДИАСТИНОСКОПИИ В ПРЕДОПЕРАЦИОННОМ N-СТАДИРОВАНИИ
НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО**

¹Санкт-Петербургский государственный университет, Медицинский факультет

²Городская многопрофильная больница № 2, Санкт-Петербург

³Санкт-Петербургская медицинская академия последипломного образования

Степень лимфогенного распространения немелкоклеточного рака легкого (НМКРЛ) не только влияет на прогноз больных, но и во многом определяет оптимальную тактику лечения [1, 2]. Так, при стадии N0–1 первым и основным этапом лечения является хирургическая операция, при N3 — химиолучевая терапия. Тактика лечения больных с N2 на сегодняшний день до конца не определена и служит предметом активного обсуждения в современной литературе [3–6]. В последних практических рекомендациях, опубликованных в журнале «Chest», методом лечения больных с N2 считается химиолучевая терапия, а изолированное или первичное хирургическое лечение не рекомендуется [7]. Таким образом, именно потребность в точном предоперационном N-стадировании НМКРЛ обуславливает большой интерес к различным методам определения степени лимфогенного метастазирования опухоли [8–10].

Для определения стадии N могут использоваться как неинвазивные, так и инвазивные методики [11, 12]. Среди неинвазивных методов самой распространенной и доступной является компьютерная томография (КТ) грудной полости, когда критерием метастатического поражения медиастинальных лимфоузлов служит их диаметр более 1 см [11]. Наиболее изученный метод инвазивного стадирования — стандартная медиастиноскопия (СМ). По мнению зарубежных исследователей, именно СМ признана «золотым стандартом» в N-стадировании рака легкого [13–15], что обусловлено 100 %-ной специфичностью и высокой чувствительностью метода [12]. Однако в отечественной литературе публикации о роли медиастиноскопии в стадировании рака легкого датируются преимущественно 1970–1980 гг. [16–18] или представлены описанием очень небольшого числа наблюдений [19]; исследования отечественных авторов по сравнению диагностической ценности медиастиноскопии и КТ нам не встретились.

Целью исследования было сравнить диагностическую ценность компьютерной томографии и стандартной медиастиноскопии в предоперационном N-стадировании НМКРЛ.

© А. С. Петров, В. Г. Пищик, Е. В. Павлушков и др., 2009

Материалы и методы исследования. В проспективное сплошное контролируемое исследование были включены 278 больных НМКРЛ, лечившихся в нашем Центре с июня 2004 по апрель 2008 г. и признанных потенциально резектабельными по данным неинвазивных методов стадирования. Средний возраст пациентов составил $61,7 \pm 7,1$ года, распределение больных по полу, гистологическому типу и локализации первичной опухоли представлено в табл. 1.

Все пациенты были разделены на две группы: в группе 1 ($n = 142$) в дополнение к неинвазивным методам (КТ) всем пациентам выполнялась СМ; в группе 2 ($n = 136$) для N-стадирования использовались только лучевые методы исследования. В случае обнаружения при медиастиноскопии N2–N3 больным назначалась химиолучевая терапия. Пациентам, у которых при СМ не было выявлено признаков поражения медиастинальных лимфоузлов (N0–N1), и всем больным группы 2 была выполнена торакотомия с резекцией легкого и систематической лимфодиссекцией.

Достоверных различий между исследуемыми группами по полу, возрасту, гистологическому типу и локализации опухоли получено не было, однако отмечалась тенденция к большему числу женщин и периферических опухолей в группе 2.

Всем больным выполнялись лабораторный клинический минимум, функциональные исследования (ЭКГ, бодиплетизмография, 6-минутный тест, ЭХО-кардиография), рентгенологическое обследование, фибробронхоскопия, ультразвуковое исследование брюшной полости (при необходимости — КТ брюшной полости), КТ грудной клетки. Морфологическая верификация диагноза осуществлялась по результатам визуальной биопсии при бронхоскопии, трансторакальной тонкоигольной биопсии, интраоперационной биопсии.

КТ грудной клетки выполнена всем пациентам по стандартной программе с толщиной среза и шагом стола 5 и 10 мм в условиях высокого разрешения, у некоторых больных использовалось внутривенное контрастирование. В качестве критерия метастатического поражения медиастинальных лимфатических узлов принимался диаметр лимфоузлов более 1 см (рис. 1) [11].

Таблица 1
Характеристика обследованных пациентов

Показатель	Значение, %
Мужчины/Женщины	85/15
<i>Локализация первичной опухоли</i>	
Периферические/центральные	51/49
Верхняя доля (бронх) слева	31
Нижняя доля (бронх) слева	15
Верхняя доля (бронх) справа	21
Средняя доля (бронх) справа	6
Нижняя доля (бронх) справа	23
Левый главный бронх	3
Правый главный бронх	1
<i>Гистологический тип первичной опухоли</i>	
Плоскоклеточный рак	69
Аденокарцинома и др.	23
Другие типы	8

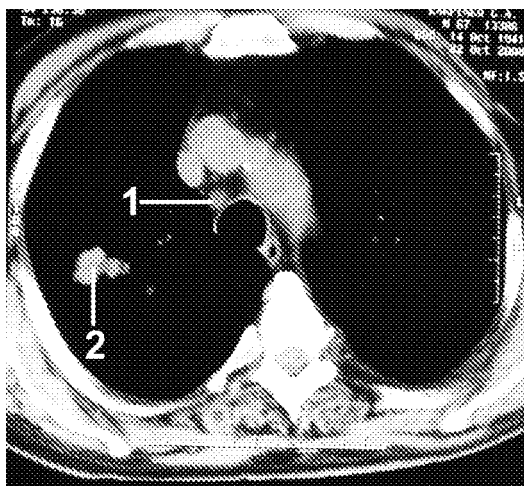


Рис. 1. Компьютерная томография грудной клетки
1 — увеличенный правый трахеобронхиальный лимфоузел; 2 — периферическая опухоль верхней доли правого легкого.

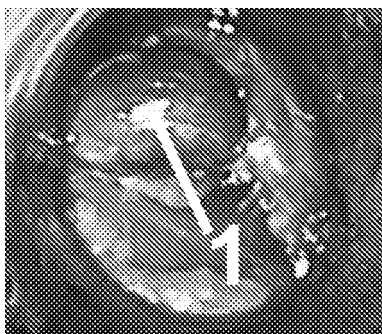


Рис. 2. Видеомедиастиноскопия
1 — макроскопически неизмененный левый трахеобронхиальный лимфоузел: черного цвета, мягкой консистенции, нормальных размеров.

Стандартная медиастиноскопия выполнялась по известной методике [20] с помощью видеомедиастиноскопа Storz (рис. 2). Лимфатические узлы средостения, удаленные при СМ и в ходе интраоперационной лимфодиссекции, маркировались по группам в соответствии с номенклатурой Naruke [21] и Mountain [22] и подвергались тщательному гистологическому исследованию.

Ответы КТ и СМ расценивались как истинно-положительные (ИП), ложноположительные (ЛП), истинно-отрицательные (ИО) и ложноотрицательные (ЛО) после соотношения с результатом интраоперационной лимфодиссекции (как окончательного метода N-стадирования). Также окончательными считались положительные ответы (N2–N3) медиастиноскопии. На основании полученных данных рассчитывали пока-

затели диагностической ценности методов:

- Чувствительность = $\text{ИП}/(\text{ИП}+\text{ЛО}) \cdot 100 \%$;
- Специфичность = $\text{ИО}/(\text{ИО}+\text{ЛП}) \cdot 100 \%$;
- Прогностическая ценность положительного ответа (ПЦПО) = $\text{ИП}/(\text{ИП}+\text{ЛП}) \cdot 100 \%$;
- Прогностическая ценность отрицательного ответа (ПЦОО) = $\text{ИО}/(\text{ИО}+\text{ЛО}) \cdot 100 \%$;
- Точность = $(\text{ИП}+\text{ИО})/(\text{ИП}+\text{ИО}+\text{ЛП}+\text{ЛО}) \cdot 100 \%$.

Необходимо отметить, что данные показатели рассчитывались не для конкретных групп лимфатических узлов, а для состояния лимфатических узлов средостения в целом. Так, например, если по КТ выявлялось увеличение (более 1 см) ипсилатеральных паратрахеальных лимфатических узлов (стадия N2), а по данным систематической лимфодиссекции метастазы были обнаружены в бифуркационных лимфатических узлах (стадия N2), результат КТ считался истинно-положительным, так как метод позволил правильно оценить стадию заболевания по N-критерию. Также в случае обнаружения метастазов в ипсилатеральных параэзофагеальных лимфатических узлах (N2), недоступных для медиастиноскопии, при лимфодиссекции у пациента с отрицательным ответом СМ (N0–1) результат медиастиноскопии расценивался как ложноотрицательный. Диагностическая ценность СМ оценивалась в группе 1, а КТ – в группах 1 и 2.

Статистическая обработка данных осуществлялась с помощью пакета анализа Microsoft Excel 2006. Значимость различия выборочных долей оценивалась с помощью χ^2 -критерия, достоверными считались различия с уровнем значимости $p < 0,05$.

Результаты исследования. Диагностическая ценность КТ и медиастиноскопии в N-стадировании НМКРЛ представлена в табл. 2. Кроме 100 % специфичности и ПЦПО (характерных для большинства «биопсийных» методик) следует отметить также высокие параметры ПЦОО и точности СМ. Точность СМ была выше точности КТ при различных гистологических типах опухоли (рис. 3, 4). При аденокарциноме достоверные различия были получены по всем параметрам диагностической ценности, в то время как при плоскоклеточном раке превосходство СМ по чувствительности и ПЦОО не достигало статистической значимости. Также точность СМ в предоперационном N-стадировании НМКРЛ была выше по сравнению с КТ при различных локализациях опухоли, особенно в случае верхнедолевой локализации рака (табл. 3).

Таблица 2

Диагностическая ценность КТ и медиастиноскопии в N-стадировании НМКРЛ, %

Показатель	КТ (n = 278)	СМ (n = 142)
Специфичность	69*	100*
Чувствительность	59*	72*
Точность	66*	91*
Прогностическая ценность положительного ответа (ПЦПО)	45*	100*
Прогностическая ценность отрицательного ответа (ПЦОО)	80	89

* $p < 0,05$.

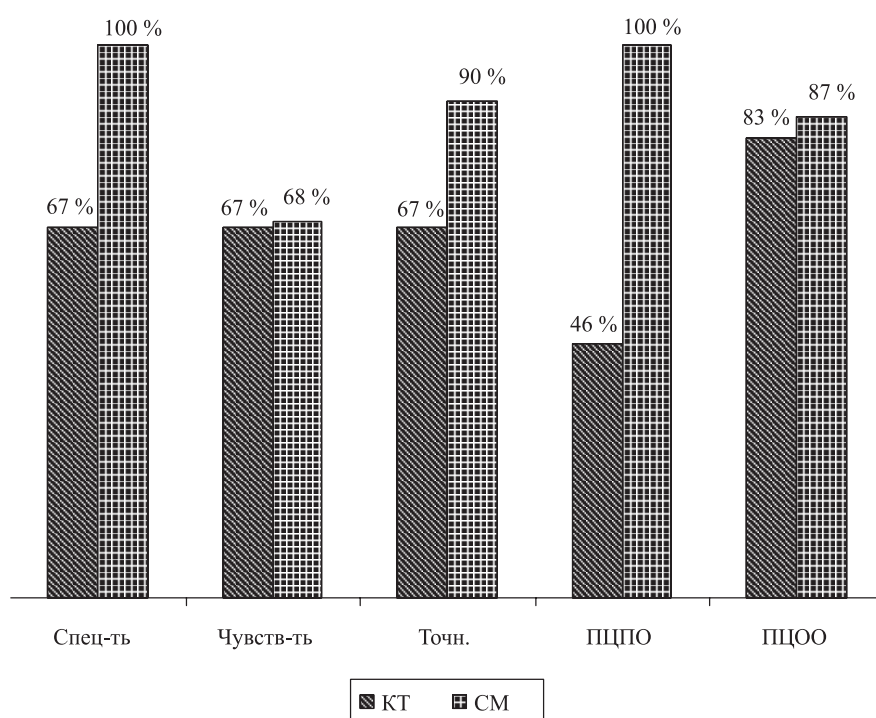


Рис. 3. Диагностическая ценность КТ и медиастиноскопии в N-стадировании плоскоклеточного рака легкого

При более детальном анализе оказалось, что даже у пациентов с периферическим плоскоклеточным раком параметры диагностической ценности КТ уступали показателям СМ (точность 65 и 91 % ($p < 0,01$); чувствительность 63 и 70 %; специфичность 65 и 100 % ($p < 0,001$); ПЦПО — 44 и 100 % ($p < 0,05$); ПЦОО — 80 и 88 % соответственно). Параметры диагностической ценности СМ зависели от количества исследованных групп медиастинальных лимфоузлов: чувствительность, предположительная ценность отрицательного ответа, точность составили 88; 95; 98 % при биопсии 5–6 групп лимфоузлов; 67; 85; 89 % — при биопсии 3–4 групп и лишь 67; 75; 84 % — при биопсии 1–2 групп.

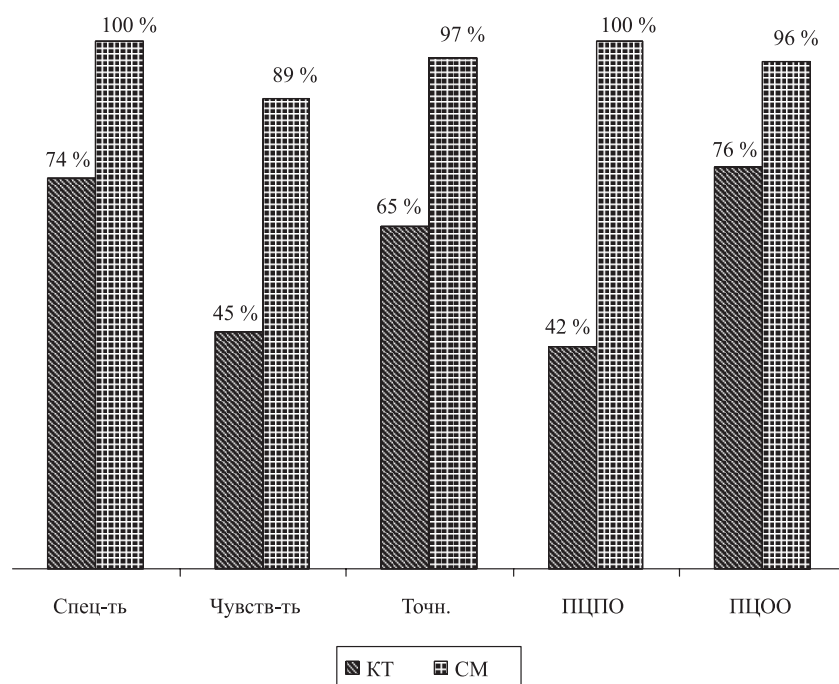


Рис. 4. Диагностическая ценность КТ и медиастиноскопии в N-стадировании аденокарциномы и других, более редких гистологических типов опухоли

Таблица 3
Точность КТ и медиастиноскопии в N-стадировании НМКРЛ при различных локализациях первичной опухоли, %

Локализация	КТ	СМ
Верхняя доля (бронх) слева	62*	93*
Нижняя доля (бронх) слева	76	86
Верхняя и средняя доля (бронх) справа	71*	92*
Нижняя доля (бронх) справа	69*	93*

* $p < 0,05$.

По данным гистологического исследования операционного материала доля оперированных пациентов, у которых при систематической лимфодиссекции были выявлены метастазы в лимфатические узлы средостения (pN2/N3), составила 11 % в группе 1 и 29 % в группе 2 ($p < 0,001$).

Обсуждение результатов. В настоящем исследовании проведена сравнительная оценка КТ и СМ в N-стадировании НМКРЛ. Полученные нами данные свидетельствуют о сравнительно низкой диагностической ценности КТ в определении лимфогенного распространения НМКРЛ. При этом трудно признать достаточной как чувствительность (59 %), так и специфичность (69 %) метода. В то же время медиастиноскопия характеризуется 100 %-ной специфичностью и более высокой чувствительностью. Данные, представленные в литературе, также свидетельствуют о недостаточной информативности КТ по сравнению с медиастиноскопией [23]. Detterbeck и соавт. провели метаанализ более 6 тыс.

медиастиноскопий, выполненных в различных центрах. Средние значения чувствительности, специфичности и ПЦОО, полученные в данном исследовании, составили 78; 100; 89 % [12], что соответствует полученным нами результатам.

Кроме того, нами выявлена четкая зависимость между числом исследованных при СМ групп лимфоузлов и точностью N-стадирования: так, при биопсии максимально возможного числа групп лимфоузлов (пять–шесть) точность метода достигала 98 %.

Информативность СМ в сравнении с КТ оказалась выше при всех локализациях и гистологических типах опухоли. Относительно невысокая (86 %) точность медиастиноскопии при раке нижней доли левого легкого обусловлена, по-видимому, особенностями метастазирования опухолей данной локализации: у некоторых пациентов лимфогенные метастазы обнаруживаются в лимфатических узлах нижней легочной связки, паразофагеальных и заднебифуркационных, недоступных для биопсии при медиастиноскопии.

В группе 2, где медиастиноскопия не выполнялась, отмечена высокая доля (29 %) пациентов, у которых при систематической лимфодиссекции выявлены лимфогенные метастазы уровня N2–N3. Данный факт наглядно подтверждает, что использование КТ как единственного метода для оценки лимфогенного распространения опухоли часто приводит к неправильному стадированию заболевания [24] и к выбору неоптимальной тактики лечения, т. е. к выполнению первичной хирургической операции в тех случаях, когда предпочтительнее начинать лечение с химиолучевых методов [7]. Среди пациентов группы 1, оперированных после отрицательных ответов медиастиноскопии, доля больных с пропущенными N2/N3 была достоверно ниже и составила 11 %, что соответствует среднему значению, представленному в метаанализе Detterbeck и др. [12]. По данным современной литературы, самая низкая доля ложноотрицательных ответов медиастиноскопии представлена в работах Hammond и соавт. и Lemaire и соавт. — 5,5 и 8 % соответственно [15, 25]. Более высокая информативность медиастиноскопии в этих исследованиях обусловлена многолетним опытом выполнения медиастиноскопии в соответствующих центрах и большим числом проанализированных процедур (более 2 тыс. медиастиноскопий).

Таким образом, диагностическая ценность КТ недостаточно высока для определения степени лимфогенного распространения НМКРЛ; изолированное использование КТ в стадировании зачастую приводит к выбору неоптимальной тактики лечения. СМ является высокоинформативным методом N-стадирования НМКРЛ, превосходя КТ по основным параметрам диагностической ценности при различных гистологических типах и локализации первичной опухоли. При СМ необходимо стремиться к выполнению биопсии максимального числа групп медиастинальных лимфатических узлов, что позволяет достичь наиболее высокой точности стадирования.

Литература

1. Naruke T., Tsuchiya R., Kondo H. et al. Prognosis and Survival After Resection for Bronchogenic Carcinoma Based on the 1997 TNM-Staging Classification: The Japanese Experience // *Ann. Thorac. Surg.* 2001. Vol. 71. P. 1759–1764.
2. Rusch V., Crowley J., Goldstraw P. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the N Descriptors in the Forthcoming Seventh Edition of the TNM Classification for Lung Cancer // *J. Thorac. Oncol.* 2007. Vol. 2. N 7. P. 603–612.
3. Rosell R., Go'mez-Codina J., Camps C. et al. Preresectional chemotherapy in stage III non-small-cell lung cancer: a 7-year assessment of a randomized controlled trial // *Lung Cancer.* 1999. Vol. 47. P. 7–14.
4. Ferguson M. K. Optimal management when unsuspected N2 nodal disease is identified during thoracotomy for lung cancer: Cost-effectiveness analysis // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003. Vol. 126. P. 1935–1942.

5. Keller S. M., Vangel M. G., Wagner H. et al. Prolonged survival in patients with resected non-small cell lung cancer and single-level N2 disease // *Ibid.* 2004. Vol. 128. P. 130–137.
6. Yokomise H., Gotoh M., Okamoto T. et al. Induction chemoradiotherapy (carboplatin-taxane and concurrent 50 Gy radiation) for bulky cN2, N3 non-small cell lung cancer // *Ibid.* 2007. Vol. 133. P. 1179–1185.
7. Robinson L., Ruckdeschel J., Wagner H. Jr. et al. Treatment of Non-small Cell Lung Cancer-Stage III A (ACCP evidence-based clinical practice guidelines) // *Chest.* 2007. Vol. 132. P. 243S–265S.
8. Passlick B. Initial surgical staging of lung cancer // *Lung Cancer.* 2003. Vol. 42. P. S21–S25.
9. Schimmer C., Neukam K., Elert O. Staging of non-small cell lung cancer: clinical value of positron emission tomography and mediastinoscopy // *Ineract. Cardiovasc. Thorac. Surg.* 2006. Vol. 5. P. 418–423.
10. Cerfolio R., Bryant A., Ojha B. et al. Improving the Inaccuracies of Clinical Staging of Patients with NSCLC: a prospective trial // *Ann. Thorac. Surg.* 2005. Vol. 80. P. 1207–1214.
11. Silvestri G., Gould M., Margolis M. et al. Noninvasive Staging of Non-small Lung Cancer (ACCP evidence-based clinical practice guidelines) // *Chest.* 2007. Vol. 132. P. 178S–201S.
12. Detterbeck F., Jantz M., Wallace M. et al. Invasive Mediastinal Staging of Lung Cancer (ACCP evidence-based clinical practice guidelines) // *Ibid.* P. 202S–220S.
13. Daniels J. M., Rijna H., Postmus P. E. et al. Mediastinoscopy as a standardised procedure for mediastinal lymph node staging in non-small cell lung carcinoma // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001. Vol. 19. P. 377–378.
14. Kimura H., Iwai N., Ando S. et al. A Prospective Study of Indications for Mediastinoscopy in Lung Cancer With CT Findings, Tumor Size, and Tumor Markers // *Ann. Thorac. Surg.* 2003. Vol. 75. P. 1734–1739.
15. Lemaire A., Nikolic I., Petersen T. et al. Nine-year single center experience with cervical mediastinoscopy: complications and false negative rate // *Ibid.* 2006. Vol. 82. P. 1185–1190.
16. Лукомский Г. И., Герасимова В. Д. Медиастиноскопическая верификация стадии рака легкого в свете отдаленных результатов // *Грудная хирургия.* 1981. № 5. С. 34–35.
17. Лукомский Г. И., Саакян Н. А., Ясногородский О. О. и др. Медиастиноскопия в определении операбельности больных раком легких // Там же. 1987. № 4. С. 46–49.
18. Мотус И. Я. Медиастиноскопия при раке легкого // *Вопр. онкол.* 1980. Т. 26. № 6. С. 94–100.
19. Эндовидеохирургия в онкологии (избранные разделы) / Отв. ред. Ю. А. Щербук, Г. М. Манихас, М. Д. Ханевич. СПб., 2008. 152 с.
20. Daniel T. M., Jones D. R. Videomediastinoscopy: General thoracic experts' technique / Ed. by Ferguson mk [cited 2004] available from: url: [http:// www.Ctsnet.Org](http://www.Ctsnet.Org).
21. Naruke T., Suemasu K., Ishikawa S. Lymph node mapping and curability at various levels of metastasis in resected lung cancer // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1978. Vol. 76. P. 832–839.
22. Mountain C. F., Dresler C. M. Regional lymph node classification for lung cancer staging // *Chest.* 1997. Vol. 111. P. 1718–1723.
23. Gdeedo A., Schil P. V., Corthouts B. et al. Prospective evaluation of computed tomography and mediastinoscopy in mediastinal lymph node staging // *Eur. Respir. J.* 1997. Vol. 10. P. 1547–1551.
24. Sioris T., Jarvenpa R., Kuukasja P. et al. Comparison of computed tomography and systematic lymph node dissection in determining TNM and stage in non-small cell lung cancer // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2003. Vol. 23. P. 403–408.
25. Hammond Z., Anderson R., Meyers B. et al. The current role of mediastinoscopy in the evaluation of thoracic disease // *J. Thorac. and Cardiovasc. Surg.* 1999. Vol. 118. P. 894–899.

Статья принята к печати 17 декабря 2008 г.