

# Симптоматика, диагностика и стадирование немелкоклеточного рака легкого

Канд. мед. наук С. В. Орлов

*Своевременная диагностика рака легкого на стадии, когда возможно радикальное излечение, представляет определенные трудности в связи со скудностью клинических проявлений и объективных данных.*

*... рентгенография грудной клетки мало чувствительна для выявления метастазов в медиастинальных лимфатических узлах, определения прорастания опухоли в грудную стенку или органы средостения.*

Термин «рак легкого» объединяет различные по морфогенезу, клиническим проявлениям, прогнозу и результатам лечения злокачественные эпителиальные опухоли. В настоящее время общепринято подразделять многообразные виды рака легкого по трем основным классификациям: клинико-анатомической, патоморфологической и стадиям заболевания (I–IV).

## Клинико-анатомическая классификация рака легкого

### Центральный рак легкого

- Эндобронхиальный
- Перибронхиальный узловой
- Разветвленный

### Периферический рак легкого

- Узловой
- Пневмониеподобный (бронхиолоальвеолярный)
- Рак верхушки легкого (синдром Панкоста)

## Гистологическая классификация

### Всемирной организации здравоохранения (1981 г.)

#### Дисплазия/карцинома in situ

#### Плоскоклеточный рак (30%)

##### МРЛ (18,2%):

- Овсяноклеточный рак
- Промежуточно-клеточный рак
- Комбинированный овсяноклеточный рак

##### Аденокарцинома (30,7%):

- Ацинарная аденокарцинома
- Папиллярная аденокарцинома
- Бронхиолоальвеолярный рак
- Солидный рак с образованием муцина

##### Крупноклеточный рак (9,4%):

- Гигантоклеточный рак (0,3%)
- Светлоклеточный рак

##### Железисто-плоскоклеточный рак (1,5%)

##### Карциноидные опухоли (1,0%)

##### Рак бронхиальных желез:

- Мукоэпидермоидный рак (0,05%)
- Аденокистозный рак (0,04%)
- Другие

## Международная классификация рака легкого по системе ТНМ (1986 г.)

### Первичная опухоль (T):

**T<sub>X</sub>** Первичная опухоль не может быть оценена или на присутствие первичной опухоли указывают злокачественные клетки в мокроте или бронхиальных смывах, но она не визуализована компьютерными методами или бронхоскопией

**T<sub>0</sub>** Нет свидетельств первичной опухоли

**T<sub>is</sub>** Карцинома in situ

**T<sub>1</sub>** Опухоль 3 см или меньше в максимальном измерении, окруженная легочной или висцеральной плеврой без бронхоскопического свидетельства проникновения ближе долевого бронха (т.е. не в главный бронх)\*

**T<sub>2</sub>** Опухоль более 3 см в максимальном измерении. Вовлекает главный бронх, расстояние от кия трахеи 2 см или более. Проникает в висцеральную плевру. Вызы-

вает ателектаз или пневмонит всего легкого

**T3** Опухоль любого размера, которая проникает непосредственно в какой-либо из органов: грудную стенку (включая надключичные опухоли), диафрагму, медиастинальную плевру или перикард. Опухоль в главном бронхе на расстоянии менее 2 см от килы трахеи, но не распространяющаяся на трахею

**T4** Опухоль любого размера, которая проникает непосредственно в какой-либо из органов средостения: сердце, крупные сосуды, трахею, пищевод, тело позвонка, киль трахеи; или опухоль со злокачественным плевральным выпотом\*\* или выпотом в перикард. Сателлитный узел (узлы) в доле, содержащей первичную опухоль

#### Лимфатический узел (N):

**NX** Региональные лимфатические узлы не могут быть оценены

**N0** Нет метастазов в локальных лимфатических узлах

**N1** Метастазы в ипсилатеральных перибронхиальных и/или ипсилатеральных лимфатических узлах корня легкого, включая непосредственное распространение опухоли на эти узлы

**N2** Метастазы в ипсилатеральных медиастинальных и/или бифуркационных лимфатических узлах

**N3** Метастазы в контралатеральных медиастинальных, корневых, ипсилатеральных или контралатеральных лестнично-мышечных или надключичных лимфатических узлах

#### Отдаленные метастазы (M):

**MX** Присутствие отдаленного метастаза не может быть установлено

**M0** Отдаленные метастазы отсутствуют

**M1** Отдаленный метастаз\*\*\*

\* Редко встречающаяся поверхностная опухоль любого размера с инвазивным компонентом, ограниченным бронхиальной стенкой, которая может распространяться проксимальнее главных бронхов - также классифицируется как T1.

\*\* Большая часть плевральных выпотов обусловлена канцероматозом плевры. Однако существуют больные, у которых многочисленные цитологические исследования плевральной жидкости не выявляют опухолевых клеток. Плевральная жидкость в этом случае не кровянистая и не является экссудатом. Когда эти признаки и клиническая картина указывают, что выпот не связан с опухолью, таковой должен быть исключен как элемент стадирования и пациент должен быть отнесен к T1, T2 или T3. По этому же правилу классифицируется выпот в перикард.

\*\*\* Опухолевые узлы в ипсилатеральном легком, но не доле с первичной опухолью, классифицируются как M1.

#### Новая международная классификация стадий рака легкого (1997 г.)

Стадия 0	Tis	
Стадия IA0	T1,N0,M0	
Стадия IB	T2,N0,M0	
Стадия IIA	T1,N1,M0	
Стадия IIB	T2,N1,M0	T3,N0,M0
Стадия IIIA	T1-3,N2,M0	T3,N1,M0
Стадия IIIB*	T4, любое N, M0	
Стадия IV	Любое T, любое N, M1	

\* В связи с возможной различной хирургической тактикой выделяют 4 подгруппы стадии IIIB:

1) стадия IIIB, N3;

2) стадия IIIB, T4 :

T4<sub>1</sub> прорастание трахеи, карины, верхней полой вены, левого предсердия (потенциально резектабельные поражения);

T4<sub>2</sub> прорастание позвонка, пищевода, злокачественный плевральный выпот (хирургия не показана);

3) стадия IIIB, T4+N3;

4) стадия IIIB, T4 плевральный выпот.

Основными гистологическими типами рака легких являются аденокарцинома, плоскоклеточный, крупноклеточный и мелкоклеточный рак легкого [27]. Последний выделяется в отдельную группу вследствие ряда биологических особенностей течения и иных подходов к лечебной тактике [3]. Остальные типы рака объединяются в группу с общим названием «немелкоклеточный рак легкого» (НМРЛ).

Диагностика рака легкого, как и большинства онкологических заболеваний, состоит из двух последующих этапов :

1. *Первичная диагностика* с установлением клинико-анатомической формы, гистологической структуры опухоли и степени дифференцировки опухолевых клеток.

2. *Уточняющая диагностика*, направленная на:

а) определение степени распространения опухоли (стадирование по системе TNM),

б) оценка общего состояния пациента ( функция внешнего дыхания и сердечно-сосудистой системы, уровни ЛДГ, альбумин и др. лабораторные данные).

Методы первичной и уточняющей диагностики представлены ниже:

#### Принципы диагностики рака легкого

##### Методы первичной диагностики (рекомендованные для всех пациентов)

1. Полное клиническое обследование :

- физикальный осмотр, анализ крови (включая электролиты, кальций, альбумин, щелочную фосфатазу, АСТ, АЛТ, билирубин, креатинин).

2. Рентгенологическое исследование органов грудной клетки.

3. Бронхологическое исследование.

4. Трансторакальная пункция опухоли ( в случае периферического рака).

5. Патоморфологическое подтверждение злокачественности.

##### Уточняющие методы диагностики (рекомендованные для пациентов, которым необходимо хирургическое или лучевое лечение)

1. Компьютерная томография грудной клетки и надпочечников.

2. Ультразвуковое исследование органов брюшной полости и грудной клетки.

3. Сканирование костей скелета.

4. Рентгенография костей скелета.

5. КТ или МРТ головного мозга.

6. Функциональное исследование легких и сердца.

7. Медиастиноскопия, медиастинотомия, торакоскопия, торакотомия.

Обследование больного с подозрением на рак легкого необходимо начинать с выяснения жалоб, анамнестических данных, общего осмотра пациента, пальпации и перкуссии.

### Симптомы

Своевременная диагностика рака легкого на стадии, когда возможно радикальное излечение, представляет определенные трудности в связи со скудностью клинических проявлений и объективных данных. Многочисленные симптомы, обусловленные прогрессированием опухоли, как правило, свидетельствуют о наличии распространенного процесса. Клинические проявления при раке легкого зависят от трех основных факторов:

- 1) клинико-анатомической формы заболевания (распространения первичной опухоли в пределах грудной клетки, размеров и локализации опухоли);
- 2) наличия и локализации отдаленных метастазов;
- 3) системных нарушений, вызванных паранеопластическими синдромами.

*Симптомы, вызванные внутриторакальным распространением опухоли*

#### Центральный рак легкого:

- кашель,
- кровохарканье,
- повышение температуры тела и одышка (гиповентиляция или ателектаз),
- лихорадка и продуктивный кашель ( параканкротозный пневмонит).

#### Периферический рак легкого:

- боль в груди,
- кашель,
- одышка,
- клиника абсцесса легкого (при распаде опухоли).

Наиболее частым симптомом при раке легких является *кашель*. Обструкция опухолью дыхательных путей может приводить к параканкротозной пневмонии. *Кровохарканье* редко бывает обильным, чаще всего в мокроте наблюдаются только прожилки крови в течение нескольких дней подряд. *Одышка* появляется на ранних стадиях и обычно обусловлена увеличением количества мокроты и кашля. Если опухоль обтурирует главный бронх, то она может вызвать одышку и *стридор*. *Боль*, типичная для плеврита, возникает в результате попадания инфекции или прямого распространения опухоли на поверхность плевры. Вовлечение в процесс ребер и позвоночника может вызвать непрерывные локализованные боли. *Охриплость голоса* появляется при ущемлении левого возвратного нерва. *Синдром верхней полой вены* развивается из-за прорастания опухолью стенки сосуда и тромбоза или сдавления извне увеличенными паратрахеальными лимфатическими узлами. *Дисфагия* чаще вызывается компрессией пищевода при метастатическом увеличении медиастинальных лимфатических узлов и реже - при непосредственном прорастании опухоли. Метастазы в область сердца редки и встречаются на поздних стадиях, поскольку перикард является эффективным естественным барьером. Однако канцероматозный перикардит нередок, и в некоторых случаях выпот может вызвать классические симптомы тампонады. Боль в плече, часто отдающая вниз по

руке, может быть вызвана опухолью в верхушке легкого или верхней легочной борозде (опухоль *Pancoast'a*). Вовлечение последнего шейного и I грудного сегментов симпатического ствола проявляется синдромом *Horner'a*.

*Симптомы, обусловленные внеторакальным распространением опухоли*

Около трети пациентов НМРЛ уже во время клинического выявления опухоли имеют симптомы отдаленных метастазов. Поражение печени наблюдается нередко, но функциональные нарушения появляются лишь при развитии крупных и многочисленных метастазов. Метастазы в надпочечники и парааортальные лимфатические узлы часто бывают бессимптомными. Надключичные и передние шейные лимфатические узлы поражаются у 15 – 30 %, костные поражения регистрируются у 20 % больных. Внутрочерепные метастазы развиваются у 10 % пациентов [22].

#### Паранеопластические синдромы

Различные паранеопластические синдромы имеют место у 10 – 20 % больных НМРЛ. Их появление связано с тем, что опухолевые клетки способны вырабатывать различные биологически активные вещества - гормоны, антигены, способные вызвать соответствующие гормональные или аутоиммунные реакции в различных органах и тканях.

#### ПАРАНЕОПЛАСТИЧЕСКИЕ СИНДРОМЫ, СВЯЗАННЫЕ С РАКОМ ЛЕГКИХ

##### Системные

Анорексия, кахексия, потеря массы тела  
Лихорадка  
Ортостатическая гипотония  
Небактериальный эндокардит  
Дерматомиозит/полимиозит  
Системная красная волчанка

##### Кожные

Гипертрихоз  
Акрокератоз  
Дерматомиозит  
Акантоз  
Гипертрофическая легочная остеоартропатия  
Герпетиформный кератит  
Васкулит

##### Гематологические

Анемия/полицитемия  
Гиперкоагуляция  
Тромбоцитопеническая пурпура  
Диспротеинемия (включая амилоидоз)  
Лейкоцитоз/лейкемоидная реакция  
Эозинофилез

##### Неврологические

Периферическая нейропатия  
Миастенический синдром Ламперта–Итона  
Некротическая миелопатия  
Церебральная энцефалопатия  
Потеря зрения  
Висцеральная нейропатия

##### Эндокринные или метаболические

Синдром Кушинга  
Гиперкальциемия  
Гипонатриемия

Гиперглициемия  
 Гипертензия  
 Акромегалия  
 Гипертиреозидизм  
 Гиперкальцитонинемия  
 Гинекомастия  
 Галакторея  
 Карциноидный синдром  
 Гипоглициемия  
 Гипофосфатемия  
 Молочно-кислый ацидоз  
 Гипоурикемия  
 Гиперамлаземия

#### Почечные

Гломерулопатии  
 Тубулоинтерстициальные нарушения

У некоторых больных подобная симптоматика может появляться даже на ранних стадиях опухолевого процесса, до появления локальных признаков легочного поражения. Это необходимо учитывать при обследовании больных [18].

#### Анамнез

Группу риска заболевания раком легкого составляют:

- заядлые курильщики старше 40 лет,
- имеющие хронические обструктивные заболевания легких,
- имевшие предшествующие онкологические заболевания верхних дыхательных путей и легких,
- имеющие в семейном анамнезе онкологическую патологию,
- лица, подвергавшиеся канцерогенным воздействиям на респираторные органы, в особенности асбестом и радоном.

*Следует учитывать, что у больных, находящихся в группе риска, изменение характера кашля, появление других симптомов, выявление «затяжного бронхита», «пневмонии» должно служить поводом для безотлагательного рентгенологического и бронхологического обследования.*

#### Методы первичной диагностики рака легкого Осмотр и клиническое обследование

Перкуссия и аускультация грудной клетки даже при центральной опухоли, сопровождающейся ателектазом сегмента, а зачастую и доли, чаще всего не приводит к выявлению патологии. Как правило, только развитие ателектаза всего легкого, появление плеврального выпота или увеличенных надключичных лимфатических узлов позволяют на основании осмотра больного установить диагноз. К сожалению, это свидетельствует уже о распространенном процессе и помогает лишь избежать других более сложных методов обследования.

#### Рентгенологическое обследование

Большинство первичных диагнозов рака легкого устанавливается при рентгенографических обследованиях грудной клетки (рис. 1). Однако, существует немного клинических ситуаций, при которых только рентгенологического исследования достаточно для окончательного установления распространения опухоли, например, когда обнаруживается очевидное метастатическое поражение костей или когда присутству-

ют крупные контралатеральные корневые или медиастинальные лимфатические узлы. Как правило, одного этого метода бывает недостаточно. Многочисленные исследования [9,15,26] показали, что *рентгенография грудной клетки мало чувствительна для выявления метастазов в медиастинальных лимфатических узлах, определения прорастания опухоли в грудную стенку или органы средостения.*

#### Бронхологическое обследование

*Проведение бронхофиброскопии (БФС) рекомендовано всем больным как для выявления центральных, так и периферических поражений легких.*

С точки зрения принципов диагностики, БФС играет двойную роль в обследовании больных с подозрением на рак легкого: морфологическая верификация диагноза и определение местного распространения опухоли.

*При центральном раке легкого* диагностическая эффективность БФС в результате бронхиальных щипцовых и щеточных биопсий составляет около 70%, причем она увеличивается, если поражение определяется визуально [5]. Сочетание бронхиальной биопсии и браш-биопсии является взаимодополняющим, добавление бронхиального смыва не приводит к улучшению диагностики. Три или четыре биопсии обычно позволяют получить морфологическую верификацию диагноза. Вероятность ложноположительных результатов по данным бронхиальных биопсий и браш-биопсий крайне низка [7].

Важным элементом бронхологического обследования является применение *трансбронхиальной пункционной биопсии* (ТБПБ) медиастинальных лимфатических узлов. Эта методика позволяет оценить распространенность заболевания и в ряде случаев избежать ненужного хирургического вмешательства. Общая чувствительность определения поражения медиастинальных лимфатических узлов с помощью ТБПБ составляет 50% при специфичности 96% [12]. Поскольку чем больше лимфатический узел, тем больше вероятность положительного результата, с целью обеспечения оптимального выбора точки пункции предварительно должна проводиться компьютерная томография грудной клетки (КТ). ТБПБ следует выполнять до забора других проб, и пункционная игла не должна проходить через область с явной эндобронхиальной опухолью. Основными осложнениями, связанными с ТБПБ, являются пневмоторакс и кровотечение, которое бывает крайне редко даже в тех случаях, когда случайно происходит пункция и аспирация из легочных или системных сосудов.

*При периферическом раке легкого* диагностическая эффективность применения смывов, трансбронхиальных биопсий, с двухпроекционной рентгеноскопией ниже, колеблется в пределах 40–80%. Колебания обусловлены размерами опухоли. При поражениях диаметром менее 2 см диагноз подтверждается в 30% случаев, тогда как при опухолях более 2 см – в 60–70%, а более 4 см – приблизительно в 80% случаев [5].

Процент осложнений в результате применения БФС для диагностики рака легкого крайне низок (менее 2%) и включает пневмоторакс и значительные кровоизлияния (более 50 мл). Слабые кровотечения встречаются

ся часто и обычно не дают последствий.

### ТРАНСТОРАКАЛЬНАЯ ПУНКЦИЯ

*Трансторакальная пункция, выполняемая под контролем КТ или рентгеноскопии, является методом выбора для диагностики периферического рака легкого, особенно размером менее 3 см.* Диагностическая эффективность ее составляет 80–95% [1,20]. Вместе с тем, отрицательный ответ ТТП не исключает диагноза рака, так как у 20–30% таких пациентов впоследствии устанавливается злокачественный характер поражения. Только гистологическое доказательство доброкачественного диагноза может исключить злокачественный характер заболевания, однако, это бывает редко. Именно поэтому многие пациенты подвергаются хирургическому лечению, минуя ТТП или бронхоскопию.

Пациенты с отрицательным ответом ТТП, не подвергавшиеся хирургическому удалению подозрительного образования вследствие серьезных противопоказаний, должны наблюдаться, по крайней мере, в течение 2 лет. Косвенными признаками доброкачественной природы поражения является определение на КТ или МРТ кальцинации или жирового включения внутри узла, неизменность размеров (что обычно проявляется отсутствием роста за более чем 2-летний период) и/или очень низкая вероятность злокачественного заболевания из-за возраста пациента (как правило, менее 35 лет) и неподверженности табачному дыму и иным легочным канцерогенам.

Другими показаниями для проведения ТТП являются диагностика опухолей средостения, определение стадии заболевания у пациентов с подозрением на локальное распространение рака в корень легкого, средостение, грудную стенку или плевру.

Наиболее часто встречающимся осложнением после ТТП является пневмоторакс, который возникает у 25–30% пациентов, при этом в 5–10% случаев требуется дренирование плевральной полости. Другими осложнениями могут быть внутрилегочные гематомы и реже – тяжелые кровоизлияния, воздушная эмболия и диссеминация опухоли по пути иглы. Описаны редкие случаи летальных осложнений.

### Оценка плеврального выпота при немелкоклеточном раке легких

Около  $\frac{1}{3}$  пациентов, страдающих НМРЛ, имеет в момент диагностики плевральный выпот. Наличие плеврального выпота у больного раком легких чаще всего свидетельствует о плевральных метастазах, однако, в 30–40% случаев экссудат может быть также вследствие парапневмонического процесса и других заболеваний. Поэтому доказательство злокачественности необходимо, так как от этого может зависеть тактика лечения [19].

Первичным методом оценки плеврального содержания является торакоцентез с цитологическим исследованием 50–100 мл жидкости, что позволяет поставить диагноз приблизительно у 65% пациентов с выпотом злокачественной природы. Закрытая пункционная биопсия плевры имеет более низкую диагностическую ценность. Поскольку повторное цитологическое исследование плевральной жидкости увеличивает вероятность выявления опухолевых клеток, целесообразно в случае

первичного негативного заключения повторить процедуру. Если после торакоцентеза не получено подтверждения злокачественной природы поражения, но клинические подозрения сохраняются, то на следующем этапе целесообразно представляется *торакоскопия*. Диафрагмальная, висцеральная и медиастинальная плевра легко доступна для осмотра и прицельной биопсии. Дополнительным преимуществом торакокопии является возможность определить степень поражения внутригрудных лимфатических узлов или прорастание других медиастинальных органов и структур, которые могли бы помешать успешной резекции и излечению. Если других препятствий для хирургической резекции не имеется, то торакоскопия должна проводиться первым этапом запланированной хирургической операции. Выявление метастатического поражения плевры позволит избежать ненужного оперативного вмешательства [14].

### Лабораторные методы диагностики

Всем пациентам следует выполнять полный клинический и биохимический анализы крови, которые включают в себя определение электролитов, щелочной фосфатазы, альбумина, трансаминаз, общего билирубина и креатинина.

К сожалению, ни один из исследованных *опухолевых маркеров* не показал достаточной чувствительности и специфичности для того, чтобы дать возможность надежного выявления скрытого заболевания или контроля эффективности лечения. *По этой причине рутинные измерения онкомаркеров при скрининге, определении стадии или оценке развития заболевания в настоящее время не рекомендованы* [11].

### Морфологический диагноз

Одним из наиболее важных моментов при установлении диагноза рака легкого является тесный контакт между патологом и клиницистом, особенно если случай неординарен или если морфологический диагноз не соответствует клинической картине [25]. Достоверность диагноза может зависеть от количества и качества жизнеспособных клеток в пробе. Некоторые бронхоскопические биопсии повреждаются артефактами, что значительно затрудняет морфологический диагноз. Последний может быть поставлен на основании цитологических проб либо хирургических биопсий. Существует шесть типов цитологических проб, которые могут быть использованы для установления диагноза:

- мокрота,
- бронхиальные смывы,
- бронхиальные браш-биопсии,
- трансбронхиальные пункционные аспирационные биопсии,
- бронхоальвеолярный лаваж,
- трансторакальная тонкоигольная аспирационная биопсия.

Цитологическое исследование мокроты является одной из самых доступных процедур. Возможность точного установления диагноза повышается при использовании произвольно откашливаемых образцов и исследовании многих (по крайней мере, трех), а не единичных проб.

Гистологические биопсийные пробы могут быть получены с помощью эндобронхиальной, трансброн-

хиальной, трансторакальной биопсии или открытых процедур, таких как инцизионная клиновидная биопсия, торакоскопическая биопсия, лобэктомия или пневмонэктомия.

Установление подтипа НМРЛ по данным бронхоскопических биопсийных проб может быть очень трудной задачей. Примерно 40 % полученных хирургически проб отличаются по клеточному типу от соответствующих бронхоскопических. Если морфологические критерии не позволяют классифицировать клетки как плоскоклеточные либо как аденокарциному, следует ставить общий диагноз как «рак легкого, немелкоклеточный тип» [25].

### Скрытый рак легкого

Пациентам с отсутствием отклонений от нормы на рентгенограмме грудной клетки, но у которых найдены раковые клетки при цитологическом анализе мокроты, показан осмотр отоларингологом и тщательная БФС. Если признаки опухоли обнаружены, делается прямая щипцовая биопсия и браш-биопсия. *При отсутствии патологических изменений в результате эндоскопического исследования и КТ грудной клетки проводится БФС под общим наркозом с одновременным отбором щеточных проб всех субсегментов.* При получении положительного результата цитологического анализа процедура должна быть повторена в вовлеченном сегменте или доле. Если результаты положительны при двух последующих процедурах, то рекомендуется хирургическое вмешательство.

### Методы уточняющей диагностики рака легкого

#### Внутриторакальное определение стадии

Компьютерная томография (КТ) грудной клетки является общепринятым стандартом для определения стадии рака легкого. При выполнении исследования рекомендуется соблюдать следующие условия:

- 1) использование оборудования для КТ третьего или четвертого поколений с временем сканирования слоя 2 с или меньше;
- 2) максимальная толщина слоя и межслойный интервал должны быть 10 мм;
- 3) область сканирования должна быть от верхушек легких до надпочечников;
- 4) поле зрения должно включать грудную стенку;
- 5) отпечатанные на бумаге копии должны иметь соответствующие окна легких и средостения.

Введение внутривенного контраста не обязательно и рекомендуется лишь при центральной опухоли с возможным распространением на органы средостения и в случаях, когда трудно отличить медиастинальные сосуды от увеличенных лимфатических узлов.

*Оценка первичной опухоли (Т-фактора).* Диагностическая ценность КТ при выявлении поражения опухолью париетальной плевры и грудной стенки (Т3) не высока и ограничена 62 % [26]. Только выявление опухолевой массы или отчетливая реберная деструкция свидетельствуют о поражении грудной стенки. Чувствительность КТ к повреждению жизненно важных медиастинальных структур также низка; по опубликованным данным, она составляет 60–75 %. Адекватная оценка

медиастинального проникновения требует контрастно-усиленного изображения, которое предпочтительно проводить тонкими срезами (5 мм и меньше). *В связи с этим операбельность центральных опухолей, которые прорастают в органы средостения, часто может быть определена лишь в процессе хирургического вмешательства.*

Магнитно-резонансная томография (МРТ) рекомендована для оценки степени распространения опухолей верхней легочной борозды. Возможность многоплоскостного изображения позволяет точно оценить вовлечение в подобные опухоли плечевого сплетения, спинномозгового канала, грудной стенки и подключичной артерии [26].

*Определение метастазов в лимфатических узлах средостения (N-фактор).* КТ - наиболее информативный метод определения метастазов во внутригрудных лимфатических узлах (чувствительность – 79 % и специфичность – 78%) [21]. Применение КТ для оценки медиастинальной лимфаденопатии рекомендуется *всем пациентам* НМРЛ. Это связано с тем, что у оперированных пациентов со стадией cT1-2N0 в 10,5 – 16,3% случаев выявлено поражение медиастинальных лимфатических узлов (N2). При этом у 6,2–25% из них были так называемые «прыгающие» (skipping) метастазы – в медиастинальных лимфатических узлах при интактных корневых и внутрилегочных [21]. От КТ грудной клетки можно отказаться только в том случае, если у пациента при объективном исследовании и рентгенографии грудной клетки выявлены отдаленные метастазы (M1) и не предполагается дальнейшего хирургического или лучевого лечения. Следует подчеркнуть, что вследствие низкой специфичности КТ увеличенные лимфатические узлы должны подвергаться биопсии с целью точного определения стадии заболевания. В 37% случаев в увеличенных удаленных во время операции узлах (размером до 4 см) обнаруживается доброкачественная гиперплазия, особенно часто в случаях, когда имеется параканкрозный пневмонит [15]. КТ может служить в качестве «проводника» для выбора узлов для трансbronхиальной или трансторакальной пункционной аспирации лимфатических узлов.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ ОТДАЛЕННЫХ МЕТАСТАЗОВ

Поиск отдаленных метастазов требует тщательного клинического обследования для оценки состояния пациента с вновь диагностированным НМРЛ. Такие неспецифические симптомы, как потеря массы тела, боли в костях скелета, недавние изменения в ментальном состоянии, обмороки, головные боли, анемия, должны вызывать подозрения на наличие отдаленных метастазов. Доказано, что тщательное обследование позволяет обнаружить отдаленные метастазы у 50 % таких больных [22]. Вместе с тем, любая патология, обнаруженная при КТ или радионуклидных процедурах, должна быть тщательно рассмотрена, поскольку встречаются ложноположительные заключения. В случае каких бы то ни было сомнений следует получить гистологическое подтверждение, чтобы стадия заболевания была точно установлена, а больной получил адекватное лечение.

*Метастазы в надпочечники.* Надпочечники являются распространенной точкой локализации метастазов

при НМРЛ. Наиболее оптимальным методом диагностики является исследование надпочечников одновременно с КТ грудной клетки, поскольку это требует минимального дополнительного времени, слоев КТ и дозы облучения и не требует введения контраста.

**Метастазы в печень.** Для определения метастазов НМРЛ в печени применяют КТ или УЗИ. Могут возникнуть трудности при проведении дифференциального диагноза между доброкачественным поражением, таким как киста и гемангиома, и метастазами, особенно в случае выявления одиночного узла. В таких случаях используется контрастно-усиленная КТ (неспиральная или спиральная), которая требует дополнительного времени сканирования и увеличенной дозы облучения и потому не рекомендуется при отрицательной клинической оценке [22]. Морфологическое подтверждение метастазов получают с помощью чрескожной биопсии или лапароскопии.

**Костные метастазы.** Костные метастазы также являются частым осложнением НМРЛ и могут быть выявлены с помощью радионуклидного сканирования. Показанием к проведению этого исследования являются боли в костях, патологические переломы и повышенный уровень щелочной фосфатазы или сывороточного кальция. Однако при интерпретации данных радионуклидного сканирования кости следует быть осторожным, поскольку ложноположительные показатели сканирования весьма распространены.

**Метастазы в головной мозг.** Метастазы в головной мозг нехарактерны для больных раком легкого, но по мере прогрессирования болезни возможность их появления возрастает. Исследования показали [22], что при отсутствии клинических проявлений метастазы в мозг обнаруживаются не более чем у 3 % больных НМРЛ. В связи с этим проведение КТ головного мозга показано

только при наличии специфических жалоб (например, головных болей, припадков).

### ОЦЕНКА ЛЕГОЧНОЙ ФУНКЦИИ

Объективная оценка легочной функции является важной для пациентов с НМРЛ, которым показано хирургическое или лучевое лечение. Принципиально важно определить пациента, который не перенесет резекцию и которому можно предложить альтернативные хирургическому вмешательству методы лечения, минимизирующие потерю легочной функции.

**Спирометрия** дает достаточную информацию для определения, сможет ли больной раком легкого перенести резекцию легочной ткани. Если односекундный объем форсированного выдоха ( $FEV_1$ ) составляет более 2,0 л или 60 % от прогнозируемой должной величины, то высока вероятность, что такой пациент, с функциональной точки зрения, перенесет пневмонэктомию [10]. Могут быть полезными также дополнительные тесты: максимальная вентиляция легких должна быть более 50% от прогнозируемой нормальной величины, отношение остаточного объема к общей емкости легких – менее 50%, диффузная емкость – более 60 % от прогнозируемой нормальной величины. **Газовый анализ артериальной крови** является другим важным и простым показателем. Гипоксемия ( $Pa_{O_2} < 60$  мм рт. ст.) и гиперкарния ( $Pa_{CO_2} > 45$  мм рт. ст.), в случае невозможности их коррекции, являются относительным противопоказанием для легочной резекции (при наличии ателектаза легкого необходимо учитывать последствия внутрилегочного шунтирования крови).

Если перечисленные показатели не подтверждают возможность безопасной резекции легочной ткани, в ряде случаев может оказаться полезной оценка легочной функции с помощью количественного радионуклидного сканирования и тестов на нагрузку. **Перфузи-**



Рис. 1. Алгоритм обследования больного раком легкого.

онно-легочное сканирование позволяет определить процент перфузии в легком, которое останется после операции. На основании полученных данных и предоперационной  $FEV_1$  можно рассчитать послеоперационный  $FEV_1$ ; если этот показатель превышает 40% от прогнозируемой нормальной величины, вероятность благоприятного исхода после пневмонэктомии достаточно велика (операционная смертность 0–15 %) [13].

Тесты на нагрузку могут дать дополнительную полезную информацию при оценке операционного риска. Если прогрессивный тест на нагрузку показывает, что максимальное потребление кислорода менее 20 мл/кг/мин, то вероятность послеоперационных осложнений и летального исхода значительно возрастает [8].

### ПРЕДОПЕРАЦИОННАЯ ОЦЕНКА НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКИХ: МЕДИАСТИНОСКОПИЯ, МЕДИАСТИНОТОМИЯ И ТОРАКОСКОПИЯ

В случаях, когда в результате КТ грудной клетки в средостении не выявлено лимфатических узлов диаметром более 1 см, вероятность неоперабельной степени распространения (N2) невысока. Поэтому считается, что выполнение перед оперативным лечением больным дополнительной медиастинотомии и передней медиастинотомии нецелесообразно. Если при КТ обнаружен лимфатический узел размером более 1 см, медиастинотомия показана при увеличении узла справа, а передняя медиастинотомия или торакоскопия – при увеличении слева [23]. Медиастинотомия с биопсией правых паратрахеальных узлов (4R) также показана в случае, когда увеличены лимфатические узлы слева, чтобы исключить метастатическое поражение контралатеральных лимфатических узлов (N3).

Шейная медиастинотомия является в настоящее время наилучшей процедурой для правильной оценки паратрахеальных лимфатических узлов (поле 4R) и в большинстве случаев - бифуркационных (поле 7). Ле-

вые паратрахеальные (поле 4L), супрааортальные (поле 6) узлы и узлы аортопульмонального окна (поле 5) из-за дуги аорты обычно недоступны (рис. 2).

При медиастинотомии рекомендовано проводить множественную биопсию лимфатических узлов.

### ОПРЕДЕЛЕНИЕ СТАДИИ ЗАБОЛЕВАНИЯ

Целью системы стадирования является разделение пациентов по анатомическим подгруппам, которые могут использоваться для облегчения составления прогноза заболевания и определения лечебной тактики [см. Международную классификацию TNM и стадийного группирования, которые были одобрены Американским комитетом по раку (AJCC) и Международным противораковым союзом (UICC) в 1996 г.] [16].

В последнее время в классификацию внесены некоторые изменения. Наиболее значимыми из них представляются следующие.

Категория непроникающих опухолей определена как «рак *in situ*» (Tis) и относится к стадии 0. T3 определены как опухоли, которые захватывают соседние внелегочные анатомические структуры (грудную стенку, диафрагму, перикард), но хирургически операбельны при соответствии определенным критериям. Например, опухоли верхней легочной борозды, которые не захватывают тел позвонков, относят к T3.

Стадия I теперь разделена на стадию IA (T1N0M0) и IB (T2N0M0). Следует заметить, что больные со стадией T1N0M0 теперь относятся к стадии IIA, а стадия IIIB включает в себя T2N1M0 и T3N1M0. T3N1M0 перешла из стадии IIIA в IIIB в связи с лучшими показателями выживаемости. Стадия IV включает больных с отдаленными метастазами (M1), однако разделительная линия для надключичных (N3) и цервикальных (M1) узлов - нечеткая. *Общим правилом является, что при наличии сомнения пациент должен быть отнесен к стадии с лучшим прогнозом.*

Клиническое стадирование «сTNM» основывается на

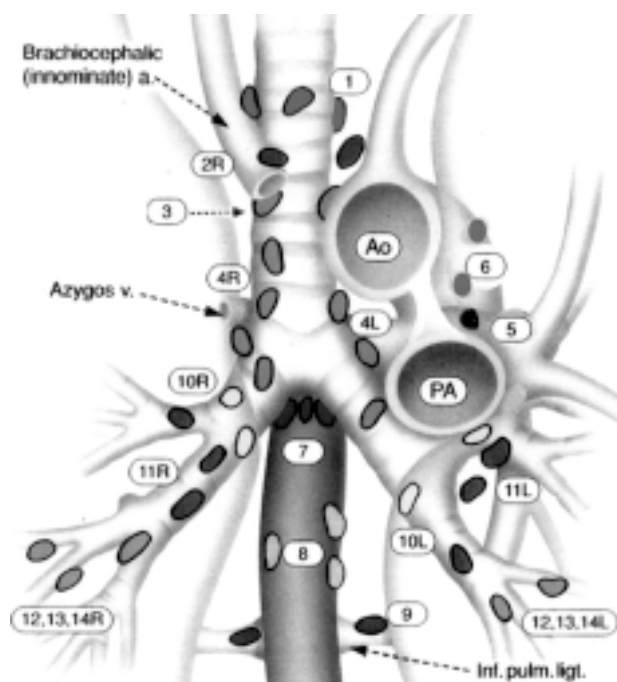


Рис. 2. Схема расположения региональных лимфатических узлов, используемая для стадирования рака легкого (модификация Mountain/Dresler, 1997).

- 1 – верхние медиастинальные,
- 2 – верхние паратрахеальные,
- 3 – превазкулярные и ретротрахеальные,
- 4 – нижние паратрахеальные (трахеобронхиальные),
- 5 – субаортальные (аорто-пульмональное окно),
- 6 – парааортальные (восходящая аорта),
- 7 – бифуркационные,
- 8 – паразофагальные,
- 9 – узлы легочной связки N1,
- 10 – корневые,
- 11 – междольевые,
- 12 – долевые,
- 13 – сегментарные,
- 14 – субсегментарные.



диагностической информации, полученной при обследовании пациента до начала лечения. Патологическое или послеоперационное стадирование «pTNM» является более точным, так как добавляются морфологические данные, полученные во время операции.

Важной причиной необходимости тщательного и правильного установления стадии болезни у больных НМРЛ является последующее изучение результатов различных

методов лечения и других исследуемых показателей.

Таким образом, проведение подобного обследования обязательно для всех больных с подозрением или клинически установленным диагнозом НМРЛ, так как позволяет, с одной стороны, определить степень распространения опухоли, а с другой, оценить функциональные возможности пациента и тем самым выбрать оптимальную для него тактику лечения.

## ЛИТЕРАТУРА

1. Вагнер Р.И., Барчук А.С., Блинов Н.Н. Диагностика рака легкого в поликлинических условиях. — Л.: Медицина, 1986. — 186 с.
2. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Рак легкого. — М.: Радикс, 1994. — 210 с.
3. Переводчикова Н.И., Бычков М.Б. Мелкоклеточный рак легкого. — М.: Медицина, 1984. — 160 с.
4. Трахтенберг А.Х. Рак легкого. — М.: Медицина, 1987. — 304 с.
5. Arroliga A. C., Malthay R.A. The role of bronchoscopy in lung cancer// *Clin. Chest. Med.*— 1993.—Vol.14.—P.87–98.
6. Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology. Recommendations for the reporting of resected primary lung carcinomas// *Hum. Pathol.*—1995.—Vol.26.—P.937–939.
7. Borchers S.D., Beamis J.F. Flexible bronchoscopy. // *Chest. Surg. Clin. North. Amer.*—1996.—Vol.6.—P.169–192.
8. Bechara D., Wetstein L. Assessment of exercise oxygen consumption as preoperative criterion for lung resection// *Ann. Thorac. Surg.*—1987.—Vol.44.—P.344–349.
9. Colby T.V., Koss M.N., Travis W.D. Tumors of the lower respiratory tract. In *Armed Forces Institute of Pathology Fascicle. Third Series. Armed Forces Institute of Pathology.* — Washington: DC, 1995.
10. Dunn W.F., Scanlon P.D. Preoperative pulmonary function testing for patients with lung cancer// *Mayo Clin. Proc.*—1993.—Vol.68.—P.371–377.
11. Ferrigno D., Buccheri C. Clinical applications of serum markers for lung cancer// *Respir. Med.*—1995.—Vol.89.—P.587–597.
12. Harrow E.M., Wung K.P. The staging of lung cancer by bronchoscopic transbronchial needle aspiration// *Chest. Surg. Clin. North. Amer.*—1996. — Vol.6.—P.223–235.
13. Markos J., Mullan B.P., Hillman D.R. et al. Preoperative assessment as a predictor of mortality and morbidity after lung resection// *Amer. Rev. Respir. Dis.*—1989.—Vol.139.—P.902–910.
14. Menzies R., Charbonneau M. Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease// *Ann. Int. Med.*—1991.—Vol.114.—P.271–276.
15. McLoud T.C., Bourgoin P.M., Greenberg R.W. et al. Bronchogenic carcinoma : analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling// *Radiology*— 1992.—Vol.182.—P.319–323.
16. Mountain C.F. Revisions in the International System for staging lung cancer// *Chest.*— 1997.—Vol.111.—P.1710–1717.
17. Mountain C.F., Dresler C.M. Regional lymph node classification for staging lung cancer// *Ibid.*—P.1718–1723.
18. Patci A.M., Jett J.R. Clinical presentation and staging of lung cancer/ In J. Aisner, R. Arrigada, M. R. Green, N. Martini and M.C.Perry, eds. *Comprehensive Textbook of Thoracic Oncology.* Baltimore: Williams and Wilkins., 1996.—P.293–318.
19. Prakash U.B.S., Reiman H. M. Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion :analysis of 414 cases// *Mayo Clin. Proc.*—1985.—Vol.60.—P.158–164.
20. Salazar A.M., Westcott J.L. The role of transthoracic needle biopsy for the diagnosis and staging of lung cancer// *Clin. Chest Med.*—1993. — Vol.14.—P.99–110.
21. Seely J., Mayo J.R., Miller R.R. et al. T1 lung cancer : prevalence of mediastinal nodal metastases (diagnostic accuracy of CT)// *Radiology.*—1993.—Vol.186.—P.129–132.
22. Silvestri G.A., Littenberg B., Colice G.L. The clinical evaluation for detecting metastatic lung cancer : a meta-analysis// *Amer. J. Respir. Crit. Care Med.*—1995.—Vol.152.—P.225–230.
23. The Canadian Lung Oncology Group. Investigation for mediastinal disease in patients with apparently operable lung cancer// *Ann. Thorac. Surg.*—1995.—Vol.60.—P.1382–1389.
24. The official statement of the ATS/ERS. Pretreatment evaluation of non-small cell lung cancer// *Amer. J. Respir. Crit Care Med.*—1997.—Vol.156.—P.320–332.
25. Travis W. D., Linder J., Mackay B. Classification histology, cytology and electron microscopy/ In H.I.Pass, J.B.Mitchell, D.H.Johnson and A.T.Turrisi eds. *Lung Cancer. Principles and Practice.*— Philadelphia: Lippincott-Raven., 1996.—P. 361–395.
26. Webb W.R., Gatsonis C., Zerhouni E.A. et al. CT and MR staging in non-small cell bronchogenic carcinoma: report of the Radiologic Diagnostic Oncology Group// *Radiology*—1991.—Vol.178.—P.705–713.
27. World Health Organization. *Histological Typing of Lung Tumors.* 2nd ed.—Geneva: World Health Organization, 1981.