

## ГЛАВА 2. РАК ЛЕГКОГО

К.И. Колбанов

## CHAPTER 2. LUNG CANCER

Konstantin I. Kolbanov

Рак легкого (РЛ) — наиболее распространенное в мировой популяции злокачественное новообразование. В РФ его ежегодно диагностируют у > 53 тыс. пациентов; РЛ занимает 3-е место (9,7%) в структуре заболеваемости всего населения и 1-е (16,4%) — среди мужчин со злокачественными новообразованиями, выявленными в 2021 г. [1]. Мужчины болеют значительно чаще, чем женщины (в соотношении 9 : 1). В среднем, независимо от проведенного лечения и стадии заболевания, под наблюдением > 5 лет от момента первичного выявления злокачественной опухоли трахеи, бронхов и легкого состоят 45% пациентов. Несмотря на относительно высокий показатель 5-летней выживаемости в целом, следует отметить, что 47,2% впервые заболевших погибают в течение 1-го года. Высокий годичный показатель смертности обусловлен прежде всего частотой встречаемости запущенных форм болезни: так, у 42,3% пациентов с впервые установленным в 2021 г. диагнозом злокачественной опухоли трахеи, бронхов и легкого определена IV стадия заболевания. Доля пациентов, потенциально подлежащих хирургическому лечению, составляет 15,4% (I стадия), комбинированному с операцией — 14,2% (II стадия), условно операбельных после предоперационного лечения — 27,3% (III стадия) [2]. Следует учитывать, что часть заболевших имеют сопутствующую коморбидную патологию, исключающую возможность применения хирургического метода.

По данным канцер-регистра Дании, за период 2005–2016 гг. был отмечен рост заболеваемости РЛ: ежегодно данную патологию выявляли у > 4 500 чел. с преобладанием среди них мужчин. За данный период отмечен статистически значимый рост выявления больных со стадией I-IIIА (с 25% в 2006 г. до 36% в 2015г.), хотя доля генерализованных форм рака составляет 48%. Проведенные исследования позволили предположить, что заболеваемость раком легких в Дании до 2030 г. вырастет более чем вдвое [3]. Несмотря на общие снижение показателя смертности от рака легкого в Англии, в 2019 г. его распространенность составила 44,6 и 63,6 : 100 000 у женщин и мужчин соответственно [4]. Согласно статистике, опубликованной Международным агент-

ством по изучению рака (МАИР), РЛ остается ведущей причиной смертности во всем мире, составляя 18% [5]. В США от РЛ ежегодно умирает > 350 чел. [6]. В Китае РЛ показывает самую высокую заболеваемость и смертность среди всех злокачественных новообразований [7].

Ни одно из широко распространенных онкологических заболеваний не имеет столь очевидной связи с факторами окружающей среды, условиями производства, вредными привычками и индивидуальным стилем жизни, как РЛ. Канцерогенное действие на легочную ткань оказывают многие химические вещества: полициклические ароматические углеводороды, входящие в состав продуктов термической обработки угля и нефти (смолы, коксы, газы и др.), ряд простых органических веществ (хлорметиловые эфиры, винилхлорид и др.), некоторые металлы и их соединения (мышьяк, хром, кадмий) [8–11]. Существенное загрязнение окружающей воздушной среды канцерогенами вызывают двигатели внутреннего сгорания и промышленные выбросы в атмосферу. Особенно много бензпирена образуется при форсированной работе двигателей, разгоне и торможении автотранспорта, взлете и посадке реактивных лайнеров. Следует упомянуть о производственных вредностях. Еще в начале XX в. было установлено, что высокая заболеваемость РЛ у шахтеров Саксонии связана с высоким содержанием радиоактивных примесей в руде. Влияние ионизирующей радиации доказано при обследовании шахтеров урановых рудников в США. Повышена заболеваемость РЛ у рабочих сталелитейной, деревообрабатывающей, металлургической промышленности, керамического асбесто-цементного и фосфатного производства; у лиц, контактирующих с соединениями хрома, подвергающихся воздействию каменной пыли, занятых в никелевой и алюминиевой промышленности, у шоферов [12, 13]. Между тем промышленное загрязнение и профессиональные вредности не играли бы столь большой роли в росте заболеваемости, если бы не сочетались с крайне вредной привычкой — курением [14, 15]. Курящие шахтеры в урановых рудниках, как и курящие рабочие асбестовой промышленности, заболевают РЛ гораздо чаще, чем некурящие. Увеличение заболеваемости РЛ во всех

странах находится в прямой зависимости от роста потребления сигарет и числа курящих. Однако ~ 10% больных РЛ в США никогда не курили [16]. До сих пор не изучены причины, влияющие на возникновение различных подтипов РЛ, наибольшую частоту встречаемости аденокарциномы у некурящих, особенно женщин [17]. Совокупные неблагоприятные воздействия внешних факторов и наследственная предрасположенность играют важную роль в развитии фоновых предраковых изменений и патогенезе РЛ [8, 18, 19].

### Профилактика

Согласно терминологии ВОЗ профилактические мероприятия предусматривают: первичную и вторичную профилактику.

**Первичная профилактика** (онко-гигиенической, иммунобиологической, законодательно-правовой) представляет собой систему государственных и медицинских мероприятий, направленных на устранение или резкое уменьшение воздействия на организм веществ и факторов, признаваемых в настоящее время канцерогенными и играющими значительную роль в возникновении и развитии злокачественного процесса. Основной целью гигиенической профилактики РЛ является борьба с загрязнением вдыхаемого воздуха или хотя бы уменьшение степени его загрязнения, с производственными (профессиональными) вредностями и крайне пагубной привычкой — курением табака.

**Вторичная, или клиническая (медицинская), профилактика** предусматривает планомерно-организационную систему обследования (диспансеризации) населения с целью выявления, учета и лечения фоновых процессов и предопухолевых заболеваний легких — факторов повышенного риска РЛ. К категории повышенного риска относятся пациенты, болеющие хроническим бронхитом, пневмонией или туберкулезом, длительно курящие мужчины в возрасте 50 лет и старше, а также излеченные от злокачественного заболевания. Диспансерное

наблюдение с периодическим обследованием этого контингента больных направлено на выявление истинно ранних форм РЛ, лечение которых дает хорошие отдаленные результаты.

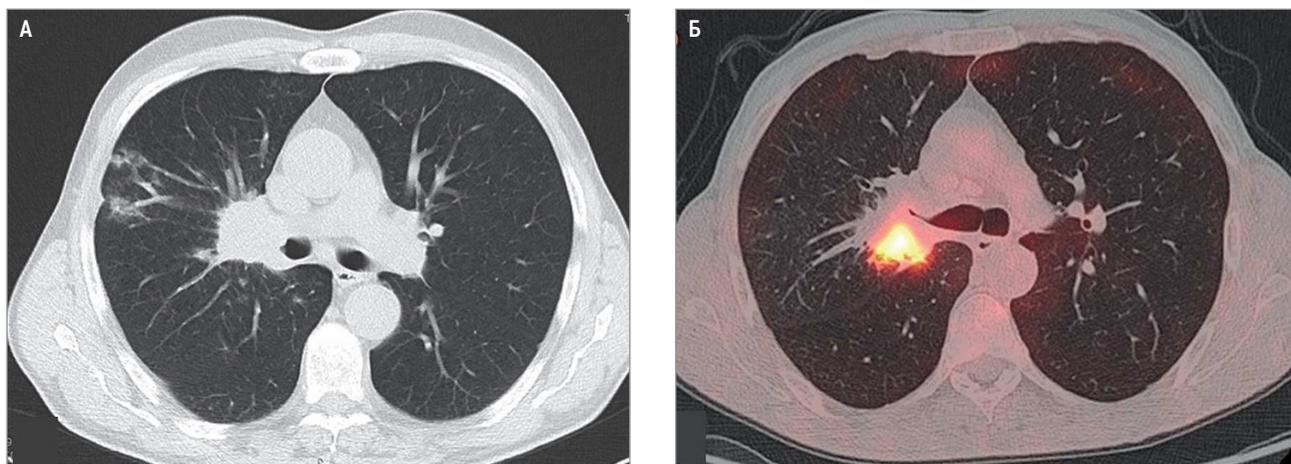
Некоторые ученые выделяют такое понятие, как **третичная профилактика**, которое включает меры, направленные на предупреждение возникновения, раннее выявление и лечение возможных рецидивов онкологического заболевания в период после завершения основного курса лечения.

### Классификации

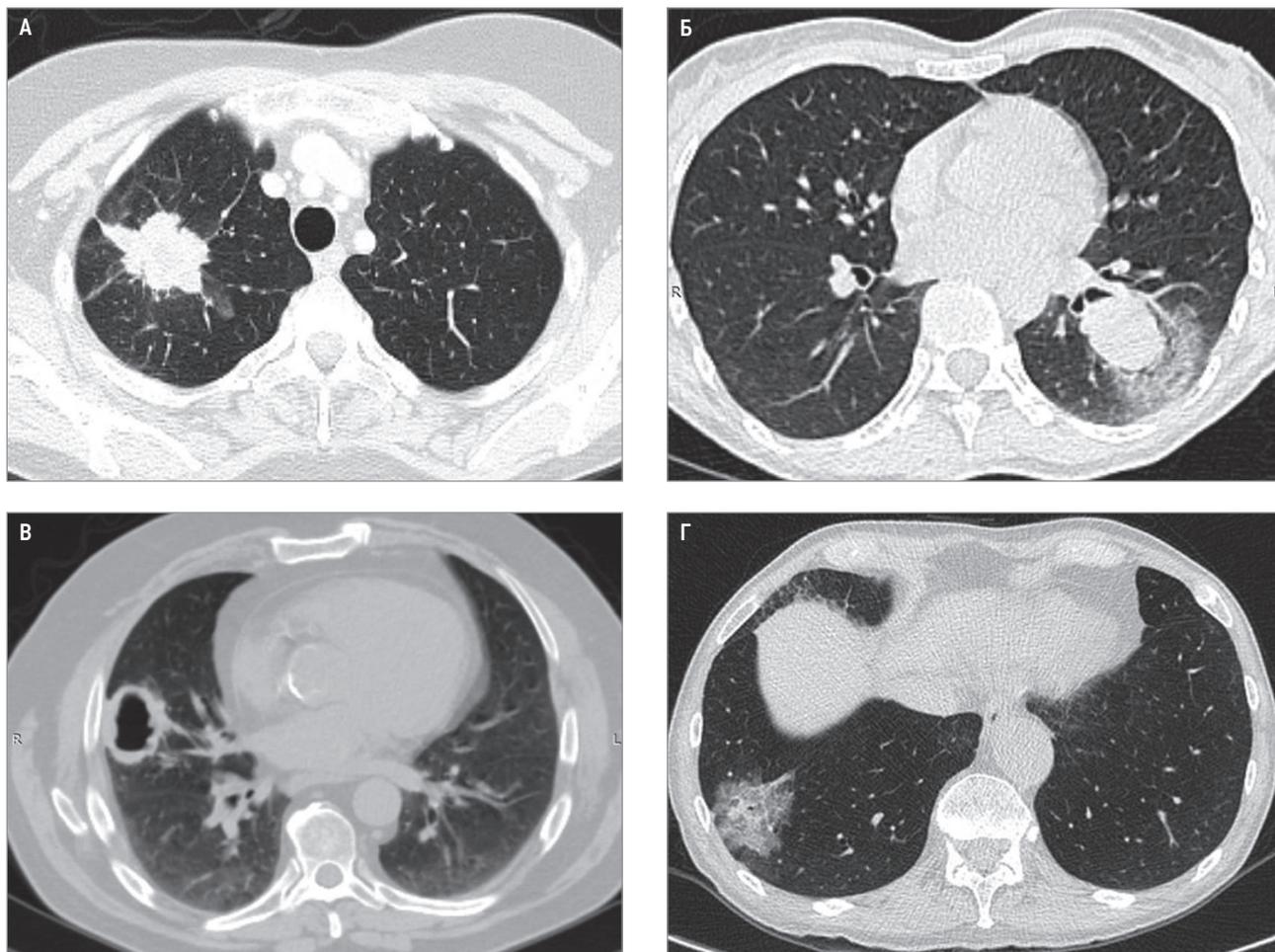
#### Клинико-анатомическая классификация

Данная классификация позволяет систематизировать данные о локализации опухоли в легком (с учетом парности органа), его долях, форме и характере роста новообразования. Что касается терминологии, отражающей особенности роста опухоли легкого, то в русскоязычной специальной литературе можно встретить такие понятия, как центральный и периферический РЛ. В 1950-х гг. с учетом рентгенологической семиотики и анатомо-патологических критериев была разработана клинико-рентгенологическая классификация РЛ [20], на основании которой центральный РЛ локализуется в крупных бронхах (главном, промежуточном, долевым, сегментарном и субсегментарном), а периферический, исходящий из эпителия более мелких бронхов, бронхиол и альвеол, расположен в паренхиме легкого. При центральном РЛ по направлению роста выделяют: экзофитный (эндобронхиальный) рак, когда опухоль растет в просвет бронха; эндофитный (экзобронхиальный) рак с преимущественным ростом опухоли в толщу легочной паренхимы; разветвленный рак с муфтообразным перибронхиальным ростом (рис. 1).

При периферическом раке различают узловую опухоль различной формы и размеров, иногда имеющую полость распада в центре, а также пневмониеподобный инфильтрат (рис. 2).



**Рис. 1.** Центральный рак легкого: А — эндофитный узловой; компьютерная томография; Б — разветвленный перибронхиально; позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией



**Рис. 2.** Различные формы периферической опухоли легкого: А – спикообразные бугристые контуры; Б – четкие контуры; В – полость распада в узле; Г – пневмониеподобный инфильтрат. Компьютерная томография

### Гистологическая классификация

Международная гистологическая классификация новообразований легкого включает многообразие эпителиальных злокачественных опухолей [21].

#### I. Плоскоклеточный рак:

- ороговевающий плоскоклеточный рак;
- неороговевающий плоскоклеточный рак;
- базалоидный плоскоклеточный рак;
- плоскоклеточный рак *in situ*.

#### II. Аденокарцинома:

- стелющаяся (*Lipidic*) аденокарцинома;
- ацинарная аденокарцинома;
- папиллярная аденокарцинома;
- микропапиллярная аденокарцинома;
- солидная аденокарцинома;
- инвазивная муцинозная аденокарцинома;
- коллоидная аденокарцинома;
- эмбриональная аденокарцинома;
- аденокарцинома кишечного типа;
- минимально инвазивная аденокарцинома (немучинозная и муцинозная);
- аденокарцинома *in situ* (немучинозная и муцинозная).

#### III. Нейроэндокринные опухоли:

- мелкоклеточная карцинома;

- крупноклеточная нейроэндокринная карцинома;

- карциноидные опухоли (типичный и атипичный карциноид).

#### IV. Крупноклеточная карцинома.

#### V. Аденоплоскоклеточная карцинома.

#### VI. Плеоморфная карцинома.

#### VII. Веретенклеточная карцинома.

#### VIII. Гигантоклеточная карцинома.

#### IX. Карциносаркома.

#### X. Легочная бластома.

#### XI. Другие неклассифицируемые карциномы:

- лимфоэпителиомоподобная карцинома;
- NUT-карцинома.

#### XII. Опухоли типа опухолей слюнных желез

- мукоэпидермоидная карцинома;
- аденокистозная карцинома;
- эпителиально-миоэпителиальная карцинома.

В морфологической классификации 2021 г. уделяется больше внимания достижениям в области молекулярной патологии по всем типам опухолей. Шире представлено генетическое тестирование; введен новый раздел, полностью посвященный классификации небольших диагностических образцов; особое место занимает раздел по инвазивным

немуцинозным аденокарциномам с учетом рекомендаций 8-й классификации TNM (*Tumor, Node, Metastasis* — опухоль, узел, метастазы); признано интраальвеолярное распространение как неблагоприятный прогностический признак; лимфоэпителиальная карцинома объединена в плоскоклеточный рак; обновлена морфологическая концепция классификации нейроэндокринных новообразований легких и многое другое [22].

Следует напомнить, что в предыдущих гистологических классификациях были выделены карциномы с плеоморфным, саркоматоидным (саркоматозным) подтипом. Эти опухоли относятся к группе низкодифференцированных немелкоклеточных карцином, которые содержат компонент саркомы или саркомоподобных элементов. Ранее они были описаны под различными названиями, включая саркоматоидную карциному, веретенклеточный рак, гигантоклеточный рак, карциносаркому, бластому и др. Это редкие опухоли, так веретенообразная и гигантоклеточная карцинома и карциносаркома составляют всего 0,4 и 0,1% всех злокачественных новообразований легких соответственно. Карциносаркома — это диморфная опухоль, включающая как эпителиальный, так и саркоматозный компоненты, причем последний демонстрирует гетерологичные элементы, такие как злокачественная кость, хрящ или скелетная мышца. Легочная бластома рассматривается как часть спектра карцином с плеоморфным саркоматоидным или саркоматозным элементом, также на основании клинических патологических и молекулярных данных. Это 2-фазная опухоль, содержащая примитивный эпителиальный компонент, напоминающий хорошо дифференцированную аденокарциному эмбрионального типа, и первичную мезенхимальную строму. Высокодифференцированная аденокарцинома плода в настоящее время включена в классификацию как гистологический вариант аденокарциномы и не должна рассматриваться как «монофазная» легочная бластома, поскольку первая имеет гораздо лучший прогноз, а во второй отсутствуют мутации p53. Бластома легких наблюдается у взрослых, тогда как плевропульмональная бластома представляет собой кистозную и/или солидную саркому, возникающую у детей в возрасте < 6 лет [23].

#### Международная статистическая классификация

Кодирование злокачественных новообразований бронхов и легкого выполняют с учетом Международной статистической классификации болезней и проблем, связанных со здоровьем 10-го пересмотра (МКБ-10), действующей в РФ в настоящее время. МКБ-10 была одобрена на 43-й сессии Всемирной ассамблеи здравоохранения в 1990 г., и с 1994 г. ее поэтапно внедряли в разных странах. В этой классификации используется алфавитно-цифровая система кодирования, предполагающая наличие в 4-значной рубрике одной латинской буквы, за которой следуют 3 цифры со включением точки, что позволяет более

чем вдвое увеличить размеры структуры кодирования. Рубрика «Новообразования» имеет обозначения C00-C75, первичные злокачественные новообразования классифицируются в соответствии с местом их возникновения. Многие 3-значные рубрики далее подразделяются на подрубрики в соответствии с различными частями рассматриваемых органов. Новообразование, которое захватывает  $\geq 2$  смежные локализации внутри 3-значной рубрики и место возникновения которого не может быть определено, следует классифицировать подрубрикой с четвертым знаком.

Кодирование новообразований легкого с учетом МКБ-10 определено следующим образом:

- C34.0 — злокачественное образование главных бронхов, киля трахеи, корня легкого.
- C34.1 — злокачественное образование верхней доли, бронхов или легкого.
- C34.2 — злокачественное образование средней доли, бронхов или легкого.
- C34.3 — злокачественное образование нижней доли, бронхов или легкого.
- C34.8 — поражение бронхов или легкого, выходящее за пределы  $\geq 1$  вышеуказанной локализации.
- C34.9 — злокачественное новообразование бронхов или легкого неуточненной локализации.

Для желающих идентифицировать гистологический тип новообразования во 2-й части I тома классификации приведен общий перечень отдельных морфологических кодов. Морфологические коды заимствованы из второго издания Международной классификации болезней в онкологии (МКБ-О), которая представляет собой 2-осную классифицированную систему, обеспечивающую независимое кодирование новообразований по топографии и морфологии.

В настоящее время Всемирной организацией здравоохранения подготовлена и предложена к использованию новая версия МКБ 11-го пересмотра (МКБ-11), при этом переходный период обозначен по 2027 г. Данная редакция обновлена в соответствии с достижениями в науке и медицинской практике. Для каждой нозологической формы указаны этиология, симптомы, диагностические критерии, влияние на повседневную жизнь и беременность, а также принципы лечения. Следует отметить, что использование МКБ-11 перекликается с применением новой Международной классификации болезней в онкологии (МКБ-О-3), которая включает новые термины, коды, синонимы, родственные термины, морфологические коды и коды характера новообразований, отличные от приведенных в предыдущих изданиях.

#### Классификация рака легкого по стадиям и системе TNM

Распространенность опухолевого процесса — один из основных факторов, определяющих выбор метода лечения, объем оперативного вмешательства

ства и прогноз. С целью систематизации распространенности опухолевого процесса в настоящее время в большинстве стран мира рекомендована к использованию Международная классификация РЛ по системе TNM 8-го пересмотра [24], где Т характеризует размер или локализацию первичной опухоли, N определяет состояние регионарных лимфатических узлов, а M – отдаленные метастазы. Сочетание указанных букв определяется стадия заболевания.

- Тх – первичная опухоль не может быть оценена или наличие опухоли доказано по анализу мокроты, смыва из бронха, но при этом опухоль не визуализируется при лучевых и эндоскопических методах диагностики.
- Т0 – отсутствие данных о первичной опухоли;
- Тis – внутриэпителиальный (преинвазивный) рак (*carcinoma in situ*).
- Т1 – опухоль  $\leq 3$  см в наибольшем измерении, окруженная легочной тканью или висцеральной плеврой, без поражения последней; изменения не затрагивают главный бронх:
  - Т1а – опухоль  $< 1$  см;
  - Т1b – опухоль  $> 1$  см, но  $< 2$  см;
  - Т1с – опухоль  $> 2$  см, но  $< 3$  см;
  - Т1mi – минимально инвазивная аденокарцинома (с учетом гистологической градации).
- Т2 – периферическая опухоль  $> 3$  см, но  $< 5$  см, или меньшего размера, но врастающая в висцеральную плевру, или локализующаяся в главном бронхе, или имеется ателектаз и/или пневмонит доли и/или всего легкого:
  - Т2а – опухоль  $> 3$  см, но  $< 4$  см.
  - Т2b – опухоль  $> 4$  см, но  $< 5$  см.
- Т3 – опухоль  $> 5$  см, но  $< 7$  см или любого размера с врастанием в структуры грудной стенки (париетальная плевра, мягкие ткани, ребра, мышцы), париетальный перикард, диафрагмальный нерв; отдельный опухолевый узел (узлы) в той же доле, где локализуется первичная опухоль.
- Т4 – периферическая опухоль  $> 7$  см или любого размера с прямым распространением на клетчатку средостения, сердце (миокард), крупный сосуд средостения (аорту, общий ствол легочной артерии, верхнюю полую вену, интраперикардальные фрагменты легочной артерии или вен), трахею или ее бифуркацию, пищевод, диафрагму, позвонок, возвратный гортанный нерв; наличие дополнительного опухолевого очага (очагов) в другой доле того же легкого.
- Nx – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены.
- N0 – нет метастазов во внутригрудных лимфатических узлах.
- N1 – метастатическое поражение ипсилатеральных сегментарных, межсегментарных, долевого, междолевых и/или лимфатических узлов корня легкого, включая их вовлечение путем непосредственного врастания первичной опухоли.

- N2 – метастатическое поражение ипсилатеральных средостенных лимфатических узлов.
- N3 – поражение надключичных или контралатеральных корневых / средостенных лимфатических узлов.
- M0 – нет отдаленных метастазов.
- M1 – имеются отдаленные метастазы.
- M1a – отдельный опухолевый узел (узлы) в паренхиме противоположного легкого, опухолевые узлы на париетальной или висцеральной плевре или злокачественный плеврит, перикардит (выпот обязательно должен быть верифицирован).
- M1b – солитарный метастаз в одном экстраторакальном органе, включая нерегионарный лимфатический узел.
- M1c – множественные метастазы в одном и нескольких экстраторакальных органах.

Для уточнения локализации очага метастазирования категория M может быть дополнена в соответствии со следующей номенклатурой: PUL – легкое, PER – брюшная полость, MAR – костный мозг, BRA – головной мозг, OSS – кости, SKI – кожа, PLE – плевра, LYM – лимфатические узлы, ADP – почки, SADP – надпочечники, HEP – печень, OTH – другие.

Классификация TNM подразумевает 2 основные классификации: клиническую (предоперационную) и патологическую (послеоперационную гистопатологическую). Морфологическое подтверждение первичной опухоли, лимфатических узлов или отдаленных метастазов на этапе диагностики (без противоопухолевого лечения) не дает оснований использовать патогистологическую классификацию. Биопсия лишь позволяет подтвердить онкологический диагноз, определить гистологический тип опухоли и степень ее дифференцировки и тем самым, с учетом данных других исследований, установить клиническую стадию.

Согласно рекомендациям Международного союза по борьбе с раком (*International Union Against Cancer – UICC*) для клинической оценки распространенности опухолевого процесса перед категориями T, N и M рекомендовано использовать префикс «с», обозначающий, что противоопухолевого лечения у пациента не было и стадия заболевания установлена на клинических данных (например, сTNM, сTсNM). Отсутствие префикса (TNM) считается правомочным, что также указывает на клиническую классификацию болезни. Клиническое стадирование (до начала лечения) основывается: на жалобах пациента; результатах физикального осмотра; данных методов диагностики – неинвазивных (компьютерная, магнитно-резонансная, позитронно-эмиссионная томография, ультразвуковое исследование), инвазивных нехирургических (фибробронхоскопия, трансbronхиальная или транспищеводная эндосонография) и инвазивных хирургических (трансторакальная, транспищеводная, трансbronхиальная пункционная биопсия, медиастиноскопия, торакоскопия

с биопсией, открытая биопсия, но без полного их удаления) методов диагностики.

У пациентов после хирургического лечения, выполненного на 1-м этапе, для характеристики окончательной распространенности РЛ используют патологоанатомическую (патологическую, патоморфологическую, послеоперационную гистопатологическую) классификацию. Она основывается на имеющихся клинических данных, дополненных операционными находками, и на результатах морфологического исследования удаленных тканей. При этом перед соответствующими категориями оценки опухолевого процесса указывают префикс «р», например рТNM или рТрNM. Патологоанатомическая стадия болезни дополняет и уточняет степень внутригрудной распространенности опухоли легкого, позволяет оценить прогностические факторы и определить необходимость дополнительного (послеоперационного) лечения. По существу, для оперированных пациентов данная стадия считается окончательной и не изменяемой в дальнейшем на протяжении всего периода лечения или наблюдения, несмотря на возможное рецидивирование и прогрессирование болезни. В особых случаях предусмотрена оценка распространенности опухоли на этапах предоперационного или самостоятельного консервативного противоопухолевого лечения (посттерапевтическая классификация), а также рецидива болезни.

Следует отметить, что коррекция критериев оценки первичной опухоли (Т) в нынешней классификации TNM 8-го пересмотра закономерно повлекла за собой изменения в группировке стадий. В зависимости от сочетания символов, определяющих распространенность процесса (Т, N, M), определены следующие стадии РЛ 0–IV (таблица).

### Анамнез и физикальное обследование

Клиническая симптоматика при РЛ зависит от клинко-анатомической формы и гистологической структуры, локализации, размеров и типа роста опухоли, характера метастазирования, сопутствующих воспалительных изменений в бронхах и легочной ткани.

При центральном РЛ в самом начале развития опухоли в бронхе у 80–90% больных рефлекторно возникает сухой, временами надсадный кашель. Позднее с нарастанием обтурации бронха он сопровождается выделением слизистой или слизисто-гноющей мокроты. Следует отметить, что у многих курильщиков кашель постоянный, особенно по утрам, нередко с мокротой. Изменение характера кашля у пациентов с хроническими обструктивными заболеваниями легких, появление кровохарканья повышает онкологическую настороженность врача.

Кровохарканье, наблюдаемое у  $1/2$  больных, проявляется в виде прожилок алой крови в мокроте; реже мокрота диффузно окрашена. На поздних стадиях заболевания мокрота приобретает вид «малинового желе».

Таблица. Стадии рака легкого с учетом классификации TNM, 2017 г.

Стадия		Т	N	M	
Скрытый рак		T <sub>x</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	
0		T <sub>is</sub>	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	
I	IA	IA1	T1mi, a	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
		IA2	T1b	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
		IA3	T1c	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>
	IB	T2a	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	
II	IIA	T2b	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	
	IIB	T3	N <sub>0</sub>	M <sub>0</sub>	
		T1a, b, c	N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>	
	III	IIIA	T2a, b	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>
T3			N <sub>1</sub>	M <sub>0</sub>	
T4			N <sub>0-1</sub>	M <sub>0</sub>	
T1a, b, c			N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>	
IIIB		T2a, b	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>	
		T3	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>	
		T4	N <sub>2</sub>	M <sub>0</sub>	
		T3	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>	
IIIC		T4	N <sub>3</sub>	M <sub>0</sub>	
IV		IVA	Т любое	N любое	M1a, b
		IVB	Т любое	N любое	M1c

Одышка, наблюдаемая у 30–40% больных, выражена тем ярче, чем крупнее просвет пораженного бронха при центральном раке, или зависит от размера периферической опухоли, т. е. степени сдавления анатомических структур средостения, особенно крупных венозных стволов, бронхов и трахеи.

Боли в грудной клетке различной интенсивности на стороне поражения могут быть обусловлены локализацией новообразования в плевральной зоне легкого, особенно при прорастании висцеральной плевро и грудной стенки, а также наличием плеврального выпота или ателектазом легкого с признаками обтурационного пневмонита.

Таким образом, при РЛ можно выделить следующие симптомы: первичные – обусловленные наличием в просвете бронха опухоли (кашель, кровохарканье, одышка); вторичные – связанные с регионарным или отдаленным метастазированием, вовлечением соседних органов в опухолевый процесс, а также с воспалительными осложнениями (боль в костях, лихорадка, осиплость голоса, отечность лица); общие – как следствие опухолевой или воспалительной интоксикации (слабость, утомляемость, похудание, снижение трудоспособности и др.).

Однако перечисленные симптомы и синдромы, выявляемые при РЛ, не патогномичны и могут иметь место при неопухолевой легочной и общесо-

матической внелегочной патологии. Так, кровохарканье может наблюдаться при туберкулезе легкого и декомпенсированной кардиальной патологии, одышка — при хронических обструктивных заболеваниях легких, боли в грудной клетке — при воспалительных плевритах, радикулитах и межреберных невралгиях, кашель — при простудных, вирусных инфекциях, туберкулезе и гнойных процессах в легких; симптомы общей интоксикации присущи большой группе заболеваний.

Объективное обследование (наружный осмотр, перкуссия, аускультация) имеет при РЛ второстепенное значение, особенно при распознавании заболевания на ранних этапах заболевания. В поздней стадии клиническая картина центрального рака осложняется симптомами его распространения за пределы пораженного легкого с вовлечением в процесс плевры, возвратного и диафрагмального нервов, а также метастазами в отдаленных органах. Эти признаки, естественно, имеют не столько диагностическое, сколько прогностическое значение. В таких случаях методы физикального исследования могут сыграть ведущую роль, заменив более сложные методики.

Осмотр больного позволяет выявить асимметрию грудной клетки и отставание одной из ее половин при дыхании.

У 10% пациентов наблюдаются паранеопластические синдромы, связанные с гиперпродукцией гормонов (синдром секреции адренокортикотропного, антидиуретического, паратиреоидного гормонов, эстрогенов, серотонина) [25, 26]. РЛ может сопровождаться тромбофлебитом, различными вариантами нейро- и миопатии, своеобразными дерматозами, нарушениями жирового и липидного обмена, ретинопатией, артралгическими и ревматоидноподобными состояниями [25, 27]. Нередко проявляется остеоартропатией (синдром Мари–Бамбергера), заключающейся в утолщении и склерозе длинных трубчатых костей голеней и предплечий, мелких трубчатых костей кистей и стоп, припухлости суставов (локтевых, голеностопных), колбовидном утолщении концевых фаланг пальцев кистей («бараньи палочки») [28].

Периферический РЛ долгое время протекает без клинических симптомов, и, как правило, его выявляют случайно при рентгенологическом исследовании. Первые симптомы появляются, лишь когда опухоль оказывает давление на расположенные рядом структуры и органы или прорастает бронхи. Наиболее характерными симптомами периферического РЛ являются боли в грудной клетке и одышка. Прорастание бронха сопровождается кашлем и кровохарканьем, но эти симптомы, в отличие от картины центрального рака, не являются ранними. Дальнейшая клиническая симптоматика не отличается от центрального РЛ.

При периферическом раке верхушки легкого возможно появление синдрома Бернара–Горнера (миоз,

птоз, энофтальм) в сочетании с болями в плечевом суставе и плече, а также прогрессирующей атрофией мышц дистальных отделов предплечья, обусловленными непосредственным распространением опухоли через купол плевры на плечевое сплетение, поперечные отростки и дужки нижних шейных позвонков, а также симпатические нервы.

Пальпация позволяет выявить увеличение печени и периферических лимфатических узлов. В случае обнаружения увеличенных лимфатических узлов нижней трети шеи, надключичной, подмышечной групп или иных плотноэластичных образований в мягких тканях различных зон тела необходимо выполнить их пункцию с целью получения тонкоигольного биоптата (аспирата) для морфологического исследования.

Перкуссия может помочь определить ателектаз легкого, заподозрить наличие жидкости в плевральной полости.

Аускультация, один из ведущих методов клинического обследования (ослабленное дыхание, хрипы стенотического характера), имеет определенное значение при оценке динамики развития рака легкого и диагностики осложнений.

## Диагностика

При подозрении на рак легкого, помимо тщательного анализа особенностей течения заболевания и патогенетического подхода к основным клиническим симптомам, решающая роль принадлежит специальным методам исследования. Основными задачами обязательных и дополнительных методов исследования являются: установление клинко-анатомической формы заболевания, стадии опухолевого процесса по классификации TNM, определение гистологической структуры новообразования, оценка функциональных возможностей жизненно важных органов и систем организма пациента. Полученные данные позволяют адекватно выработать лечебную тактику, предопределить прогноз лечения.

В настоящее время необходимый объем диагностических мероприятий сгруппирован в клинические рекомендации, которые в целом единообразны во многих странах мира [29–31].

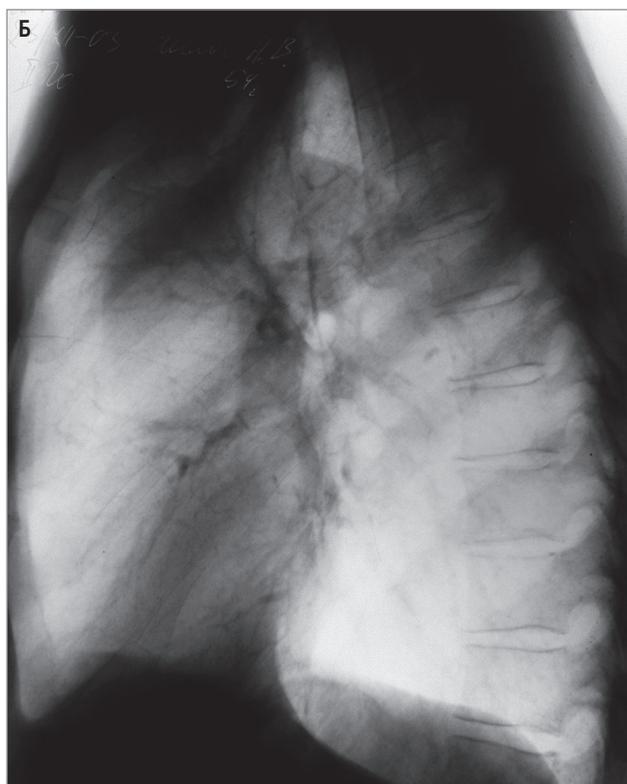
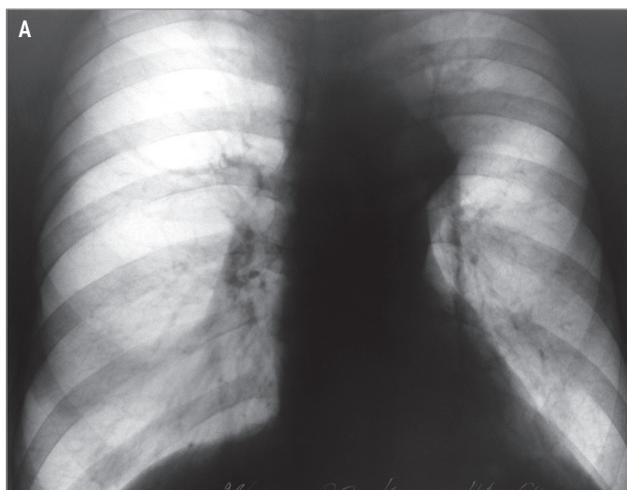
## Рентгенологические методы

Рентгенологическая семиотика основных 2 форм РЛ состоит в сочетании анатомических изменений и функциональных нарушений, обусловленных возникшей в легком опухолью и сопутствующими воспалительными изменениями. Следовательно, симптомы РЛ являются отображением как самой опухоли, так и нарушения бронхиальной проходимости, вовлечения в опухолевый процесс сосудистой системы легких, соседних органов и структур, а также воспалительных осложнений.

## Рентгенография

Решающее значение в рентгенологической диагностике центрального РЛ имеют проявления

стеноза бронха (сегментарного или долевого): экспираторная эмфизема, гиповентиляция, ателектаз, отчетливо видимые на обзорных рентгенограммах в прямой и боковой проекциях (рис. 3). Эти симптомы обнаруживают раньше при эндобронхиальном росте опухоли. При экзобронхиальном росте опухоль увеличивается вначале экспансивно в форме узла, и лишь по достижении им определенных размеров, сдавлении или прорастании бронха рентгенологически проявляются нарушения бронхиальной проходимости. Компьютерная томография (КТ), особенно в специальных проекциях, позволяет получить исчерпывающую информацию о состоянии бронхиального дерева (стеноз, окклюзия, протяженность



**Рис. 3.** Центральный рак верхней доли левого легкого, ателектаз переднего сегмента: А – прямая проекция; Б – боковая проекция. Рентгенография

поражения), характере и степени распространения опухоли на легочную ткань, окружающие органы и структуры (средостение, плевра, грудная стенка, диафрагма, внутригрудные лимфатические узлы). Поэтому у всех пациентов с заболеваниями легких КТ является неотъемлемой составной частью рентгенологического исследования, позволяющего выявить или заподозрить стеноз, окклюзию бронха(ов) и оценить состояние проксимального бронха.

Экспираторная эмфизема сохраняется 1–2 мес., гиповентиляция – 6–8 мес., ателектаз – 4–8 мес. Следовательно, от появления первых симптомов заболевания до установления рентгенологического диагноза РЛ проходит 20–24 мес. У 30–40% больных центральный РЛ диагностируют в стадии гиповентиляции и у  $1/2$  пациентов – уже при возникновении рентгенологического симптома ателектаза, являющегося лишь завершающим этапом стеноза бронха.

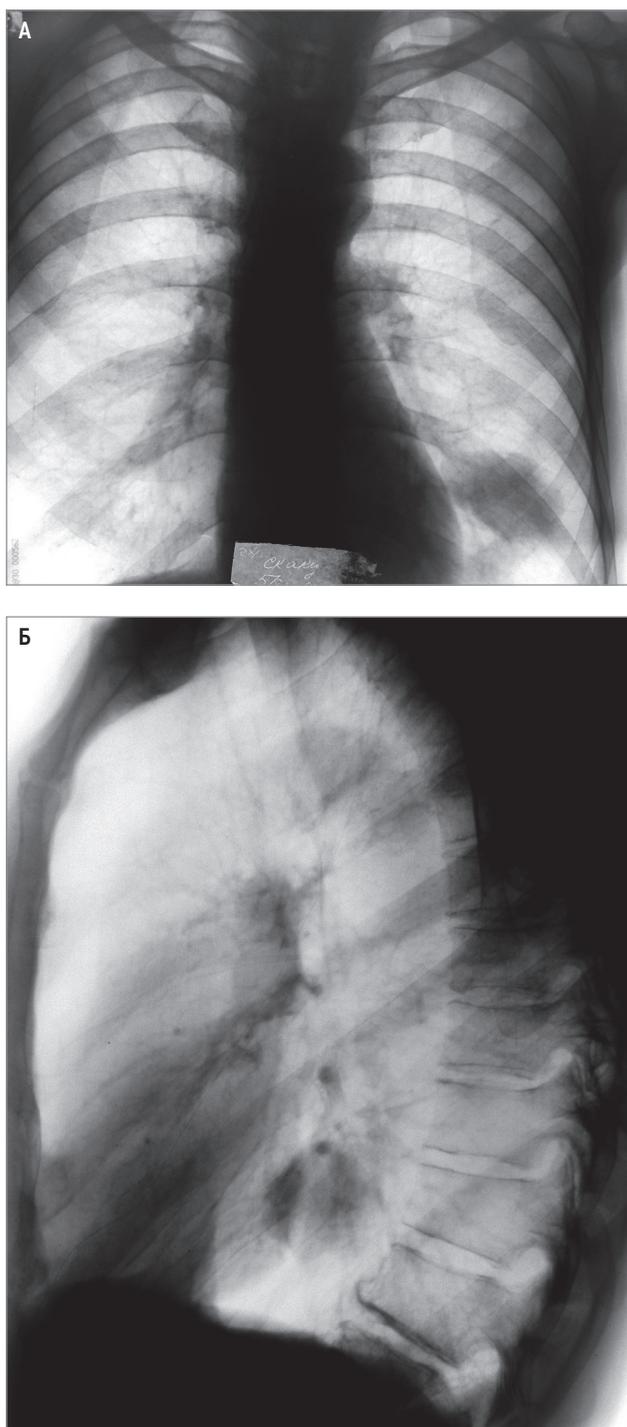
Диагностика периферического РЛ сложна вследствие схожести его рентгенологических симптомов с проявлениями многих заболеваний. Рентгенологическую диагностику этой формы РЛ у абсолютного большинства больных начинают с анализа патологических ранее обнаруженных изменений. Распространенное мнение о преимущественно шаровидной форме периферического РЛ относится к опухолям с диаметром  $> 3$ –4 см (рис. 4). Опухоль диаметром  $\leq 2$  см. чаще представляет собой полигональную тень в легочной паренхиме с неодинаковыми по протяженности сторонами, напоминающую звездчатый рубец. Относительно редко опухоль с самого начала имеет овальную или округлую форму. Характерна нечеткость, как бы размытость контуров тени. Опухолевая инфильтрация окружающей легочной ткани приводит к образованию вокруг узла своеобразной лучистости – т. н. *corona maligna*. Полицикличность и лучистость контуров более характерны для недифференцированных форм РЛ, что, вероятно, обуславливает быстрый рост и высокие их инвазивные свойства.

Применение рентгенографии легких (флюорографии, цифровой рентгенографии) в настоящее время остается методом диспансерного скрининга опухолевой патологии легких в РФ.

Еще в 1994 г. исследование *J.K. Gohagan et al.* показало неэффективность регулярной рентгенографии органов грудной клетки в снижении смертности от РЛ [32].

#### Компьютерная томография

Использование КТ органов грудной клетки (ОГК) повышает результативность скрининговых программ, направленных на диагностику рака [33]. В 2017 г. в Москве был реализован пилотный проект «Низкодозная компьютерная томография грудной клетки (НДКТ) как скрининговый метод диагностики рака легкого и других заболеваний органов грудной клетки» [34]. В течение работы над проектом было проведено 5 310 НДКТ, в соответствии с кри-



**Рис. 4.** Периферический рак нижней доли левого легкого: А – прямая проекция; Б – боковая проекция. Рентгенография

териями в исследование были включены результаты 4 762 из них (89,6%). Был выявлен 291 пациент (6,1%) с очагами 3-й категории, согласно Lung-RADS (*Lung Imaging Reporting and Data System*) – классификационной системе Американского колледжа радиологии (*American College of Radiology – ACR*). У 228 чел. (4,8%) были обнаружены очаги категории 4a и у 196 (4,1%) – очаги категорий 4b и 4x. Все пациенты с очагами 4-й категории LungRADS были маршрутизированы в соответствии с методологией проекта. У 371 обследованного (7,8%) имелись случайные

патологические находки, не связанные с очагами в легких, но вызывающие подозрение на рак (пневмония, саркоидоз и т. д.). Эти лица были направлены на консультации к врачам-специалистам. С организационной точки зрения в результате анализа данных НККТ скрининга авторы определили необходимое количество (*number needed to screen – NNS*) исследований для выявления 1 верифицированного случая рака легкого ( $NNS = 57$ ) и для выявления 1 случая РЛ в I стадии ( $NNS = 207$ ). В заключение исследователи констатировали, что после 1 года скрининга с использованием НККТ удельный вес злокачественных новообразований легких, активно выявляемых на ранних (I–II) стадиях, возрос с 28,5 до 40,3%.

В нидерландско-бельгийское рандомизированное исследование NELSON были включены лица с высоким риском развития опухолей легкого. КТ ОГК проводили на старте, через 1, 3 и 5,5 года [35]. В исследовании приняли участие > 15 000 человек в возрасте 50–75 лет с высоким уровнем потребления табака ( $\geq 15$  сигарет в день в течение  $\geq 25$  лет или  $\geq 10$  сигарет в день в течение  $\geq 30$  лет; лица, которые курят в настоящее время или которые бросили курить  $\leq 10$  лет назад), преобладали лица мужского пола (84%) [35, 36]. Все участники были рандомизированы в 2 группы – скрининга и контроля. После 10 лет наблюдения у мужчин кумулятивное соотношение смертности от РЛ в группах скрининга и контроля составило 0,76 (95%-ный доверительный интервал (ДИ) – 0,61–0,94;  $p = 0,01$ ), что указывало на снижение смертности от РЛ на 24% в группе с выполненной КТ ОГК.

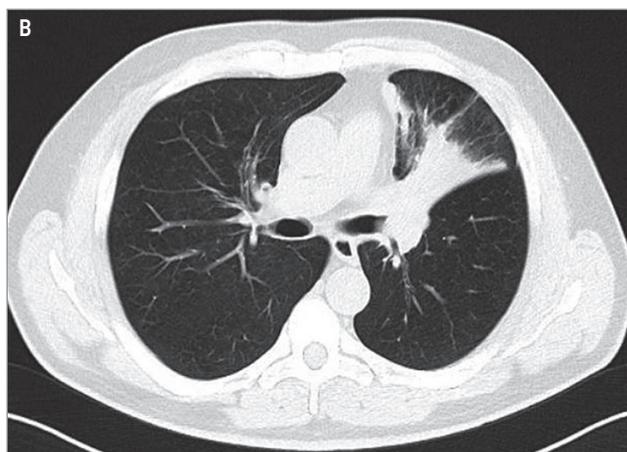
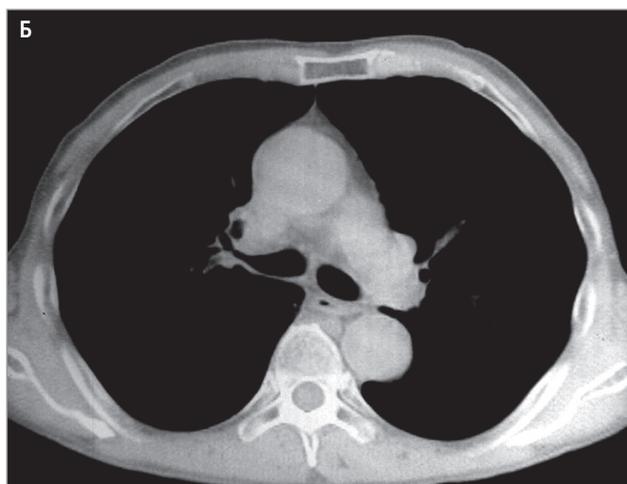
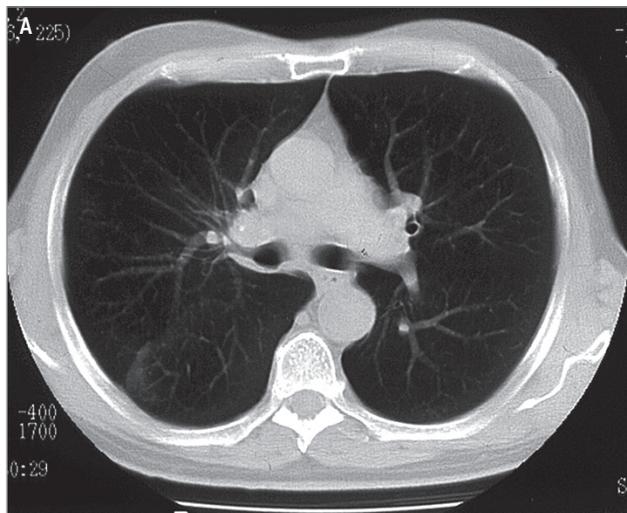
Многоцентровое итальянское исследование по выявлению заболеваний легких проводилось в течение 10 лет и дало представление о преимуществах более длительного последовательного скрининга. Первоначальные результаты показали снижение риска смертности от РЛ 39% через 10 лет в группах с КТ ОГК, по сравнению к контрольной [37]. Результативность программы возросла при анализе результатов, полученных после 5-го года скрининга, что показало снижение риска смертности от РЛ на 58%.

Однако в датском исследовании, посвященном скринингу рака легких, не было получено преимуществ КТ-скрининга в отношении смертности от РЛ, по сравнению с контрольной группой. В наблюдении принимали участие всего 2000 чел. в каждой группе, что, вероятно, и ограничило возможности исследования по выявлению преимуществ в отношении смертности [38].

Наконец, результаты немецкого исследования по интервенционному скринингу РЛ совпали с результатами других работ и подтвердили вывод о заметном снижении смертности от РЛ после КТ ОГК среди женщин, по сравнению с мужчинами [39].

Современные возможности КТ позволяют не только диагностировать центральный рак до появления симптомов нарушения вентиляции легочной ткани, но и выявлять начальные его формы, включая

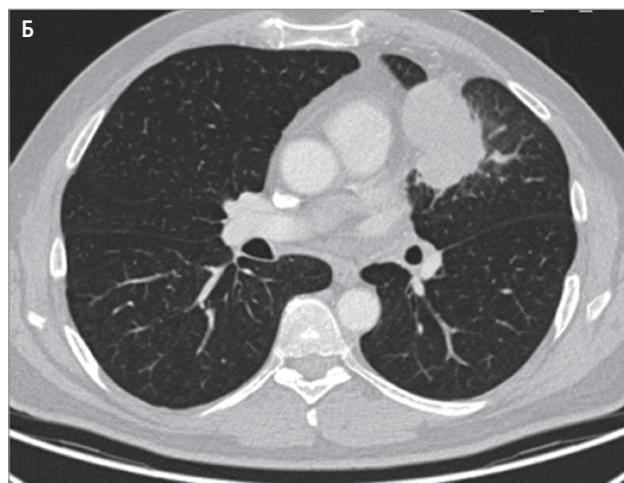
разветвленную, узловую и перибронхиальную (рис. 5). КТ-семиотика периферического РЛ давно изучена, многообразие рентгенологической картины зависит от величины первичного очага его расположения в паренхиме легкого (рис. 6).



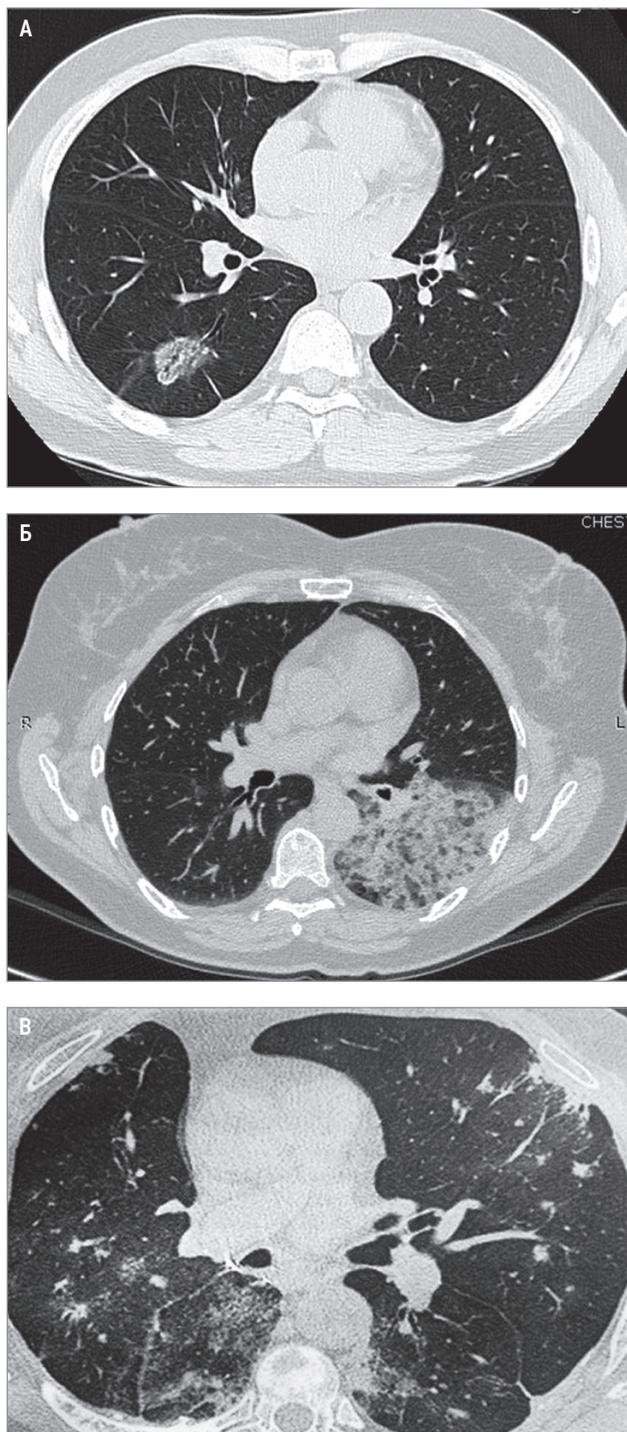
**Рис. 5.** Формы центрального рака легкого: А – центральный перибронхиальный рак верхней доли правого легкого с переходом на главный бронх; легочное окно; Б – центральный перибронхиально-узловой рак верхней доли правого легкого на уровне деления сегментарных бронхов; мягкотканное окно; В – центральный рак верхней доли левого легкого с формированием ателектаза. Компьютерная томография

Дополнительные методики обработки цифрового изображения с определением характера кровоснабжения опухолевого узла, построение графиков дисперсий его плотности позволяют определить дополнительные семиотические признаки, характерные для злокачественного процесса и тем самым сузить дифференциально-диагностический ряд заболеваний. Наибольшие трудности для диагностики представляет пневмониеподобная форма бронхиолоальвеолярного РЛ. При этой гистологической форме рака изменения в легких могут быть представлены малоинтенсивной тенью, множественными очагами инфильтрации легочной ткани, что затрудняет дифференциальную диагностику (рис. 7). При «полостной» форме периферического рака проводят дифференциальный диагноз с абсцессом, туберкулезом (рис. 8).

Неоспорима роль КТ ОГК в выявлении дополнительных мелких очагов (метастазов) в легочной ткани и в визуальной оценке состояния медиастинальных лимфатических узлов, их взаимосвязи с соседними органами и структурами средостения (рис. 9). Вы-

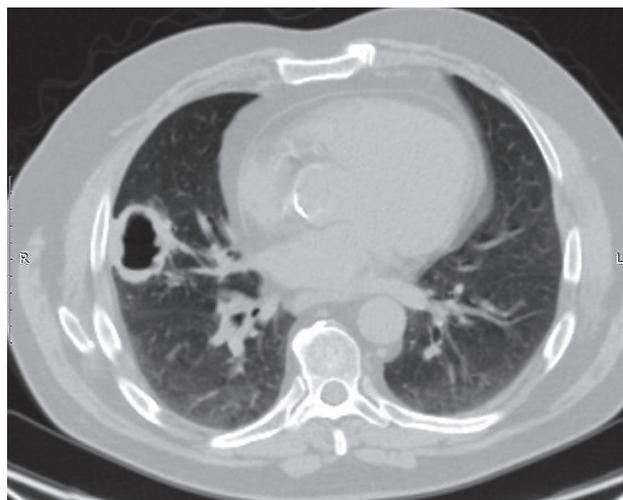


**Рис. 6.** Периферический рак легкого: А – верхней доли левого легкого, бугристость контуров узла; Б – верхней доли левого легкого, реакция висцеральной плевры (втяжение). Компьютерная томография в легочном окне

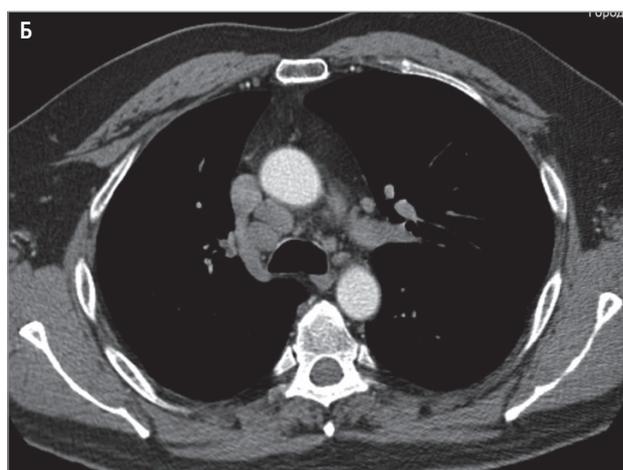
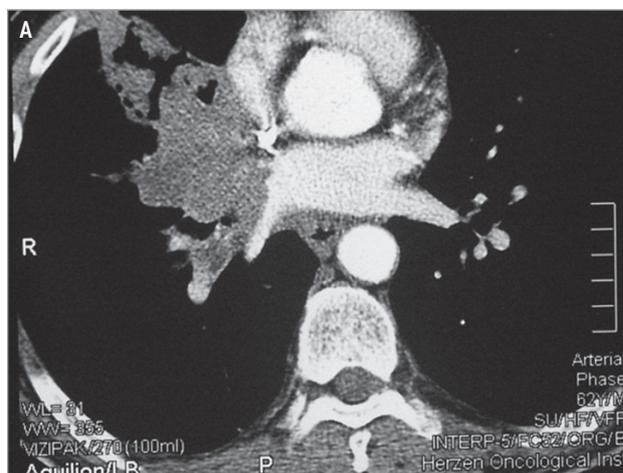


**Рис. 7.** Пневмониеподобная форма рака легкого: А – симптом «матового стекла»; Б – поражение всей нижней доли левого легкого; В – множественные инфильтраты. Компьютерная томография

явление увеличенных ( $> 1$  см) лимфатических узлов дает возможность высказаться в пользу их метастатического поражения. Использование контрастного внутривенного исследования при выполнении КТ заменяет применяемую ранее ангиографию, позволяя установить поражение сосудов легкого и средостения, что играет существенную роль в планировании объема операции и в оценке резектабельности. Таким образом, применение КТ однозначно является основным обязательным методом уточняющей диагностики РЛ.



**Рис. 8.** «Полостная» форма периферического рака средней доли правого легкого. Компьютерная томография в легочном окне



**Рис. 9.** Визуальная оценка дополнительных очагов и лимфатических узлов: А – центральный рак верхней доли правого легкого с инвазией в верхнюю легочную вену и стенку левого предсердия; Б – увеличение правых паратрахеальных лимфатических узлов. Компьютерная томография в мягкотканном окне

Несмотря на диагностическую эффективность исследования для скрининга раннего РЛ, применение НДКТ ОГК, по мнению некоторых авторов, сопряжено со многими проблемами. Например,

необходимо дополнительно уточнить временной интервал проведения исследования, чтобы сбалансировать пользу и потенциальный вред; следует с точностью классифицировать группу больных, у которых высок риск развития РЛ, во избежание гипердиагностики и неоправданного лечения; имеет большое значение модель, позволяющая оценить, какие визуальные изменения в легких могут послужить начальными признаками в развитии рака [40].

#### Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография (МРТ) не имеет преимуществ перед КТ в диагностике РЛ. Лишь в ограниченных случаях дополнительные сведения о вращении опухоли в структуры грудной стенки (позвонки) или распространении рака верхушки легкого на плечевое сплетение, подключичные сосуды влияют на выбор плана лечения или объем оперативного вмешательства.

#### Позитронно-эмиссионная томография

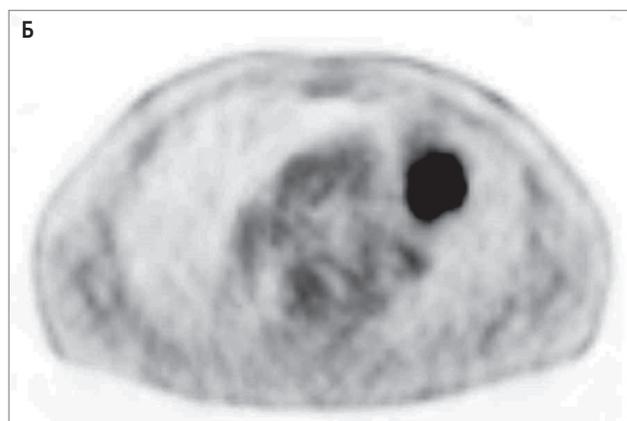
Позитронно-эмиссионная томография, совмещенная с компьютерной томографией (ПЭТ-КТ), основана на сочетанном применении радионуклидной и лучевой диагностики, что позволяет считать ее методом ядерной медицины. Радиофармпрепарат  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза универсален, он поглоща-

ется всеми клетками организма, так как по строению близок к обычной глюкозе. Опухолевые клетки реагируют на него быстрее обычных, поэтому их хорошо видно при сканировании. ПЭТ-КТ позволяет охватить одновременно несколько анатомических зон и областей организма человека, а следовательно, получить дополнительную информацию о распространенности болезни и метаболической активности выявляемых изменений (рис. 10–11).

ПЭТ-КТ рекомендована к применению во многих международных руководствах как неинвазивный метод постановки диагноза РЛ. В рандомизированном контролируемом исследовании (РКИ), проведенном *B. Fischer et al.*, изучали роль ПЭТ-КТ в клиническом стадировании РЛ. Отмечена более низкая частота пробной торакотомии в группе с ПЭТ-КТ по отношению к пациентам с КТ ОГК [41]. В другом многоцентровом исследовании, включавшем 337 пациентов, авторы показали, что при стадировании опухоли легкого с помощью ПЭТ-КТ 13,8% больных избежали неоправданной операции; их доля была в 2 раза больше по сравнению с группой, в которой применялась традиционная КТ (6,8%;  $p = 0,046$ ) [42].

По данным *H.Q. Wang et al.*, ПЭТ-КТ обладает более высокой чувствительностью (98,7%) и специфичностью (58,2%) при различении доброкачественных или злокачественных поражений легких. В исследование были включены 1 330 пациентов с различными поражениями легких [43]. Однако роль ПЭТ-КТ снижается при обследовании больных районов, эндемичных для инфекционно-воспалительных заболеваний легких, где средняя скорректированная специфичность была на 16% ниже по сравнению с неэндемичными районами [44].

Следует отметить, что ПЭТ-КТ имеет ограниченную дополнительную ценность при характеристике первичной опухоли у пациентов РЛ, которым уже проведена КТ ОГК с контрастированием при первичной диагностике. ПЭТ приобретает большое значение при определении величины опухоли у боль-



**Рис. 10.** Периферический рак верхней доли левого легкого: А – картина при компьютерной томографии; Б – метастатические лимфатические узлы бифуркационной зоны; позитронно-эмиссионная томография



**Рис. 11.** Периферический рак верхней доли правого легкого с поражением паратрахеальных лимфатических узлов. Позитронно-эмиссионная томография с компьютерной томографией

ных с картиной обширного ателектаза, что позволяет дифференцировать новообразование от спавшейся части легкого.

Имеющиеся публикации свидетельствуют о высокой чувствительности (81,3%) и специфичности (79,4%) ПЭТ-КТ в выявлении метастатических лимфатических узлов средостения [45]. Однако, учитывая ложноположительные результаты, потенциальным кандидатам на хирургическое лечение рекомендуется проводить инвазивное стадирование при центральных опухолях и солидных узлах величиной > 3 см, поскольку риск скрытого поражения узлов относительно высок [46]. Так, у пациентов с клиническим заболеванием N1, выявленным с помощью ПЭТ-КТ, наблюдалась относительно высокая частота поражения средостенных лимфатических узлов при выполнении медиастиноскопии (МС) и эндоскопической аспирации тонкой иглой под ультразвуковым (УЗ) контролем (EBUS-FNA) – 17,6 и 23,5% соответственно [47].

Одним из основных преимуществ ПЭТ-КТ перед обычными методами визуализации является его более высокая чувствительность при выявлении отдаленных метастазов. В одном из многоцентровых исследований, включавшем 163 пациента с ПЭТ-КТ и 157 лиц с КТ ОГК и брюшной полости и сканированием костей, 14 и 11% соответственно избежали ненужной операции ( $p = 0,046$ ) [48].

Таким образом, ПЭТ-КТ играет важную роль в клиническом стадировании РЛ, предоставляя информацию, дополняющую данные традиционной лучевой диагностики, и должна стать стандартом неинвазивной оценки состояния лимфатических узлов средостения и исключения отдаленных метастазов [49].

### Фибробронхоскопия

Фибробронхоскопию (ФБС) относят к основным и обязательным методам диагностики РЛ. Она позволяет не только визуально исследовать гортань, трахею и все бронхи, непосредственно увидеть локализацию опухоли (рис. 12), определить границы ее распространения, косвенно судить об увеличении лимфатических узлов корня легкого и средостения, но и произвести биопсию для гистологического исследования, получить материал (браш-биопсия, мазки-отпечатки, соскоб или смыв из бронхиального дерева) для цитологического изучения, т. е. морфологически подтвердить диагноз и уточнить биологические особенности опухоли.

ФБС более эффективна в диагностике центрального, чем периферического РЛ [50]. По данным литературы, морфологическая верификация диагноза достигается в 98% при центральной и в 66% – при периферической форме заболевания. Направленная катетеризация бронхов под рентгенологическим и КТ-контролем повышает частоту морфологической верификации диагноза при периферическом раке до 95%. Наибольшие трудности в верификации

диагноза возникают при перибронхиальной форме центрального РЛ, в подобных случаях биопсия стенки бронха имеет меньшую (55%) информативность по сравнению с трансbronхиальной пункцией (71%) [51].

В последние десятилетия в первичной и уточняющей диагностике центрального РЛ все активнее используют бронхоскопические аппараты, включающие в себя возможности флюоресцентной эндоскопии (рис. 13), эндосонографии и рентгеноэндоскопии. Флюоресцентная эндоскопия, основанная на эффекте флюоресценции и регистрации концентрации в опухоли эндогенных фотосенсибилизаторов является эффективным методом выявления скрытых микроочагов рака слизистой оболочки [52–54]. В предыдущие годы программа флюоресцентной диагностики охватила большее число пациентов.



Рис. 12. Центральный рак правого главного бронха. Эндофотография

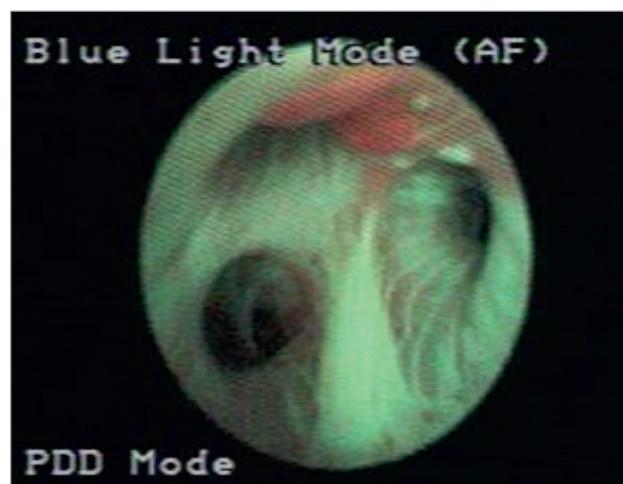


Рис. 13. Центральный рак сегментарного бронха (яркое красное свечение). Эндофотография

В мире собраны данные о ~ 75 тыс. случаях поражениях бронхов. Было показано, что метод флюоресценции в дополнение к традиционной ФБС в 2–4 раза повышает точность диагностики неинвазивного рака (в диапазоне 80–100%) [55]. Скрытые синхронные поражения обнаруживают у 10% больных, обследуемых по поводу рентгенологически выявленного первичного РЛ [56]. Однако в исследованиях, направленных на оценку включения флюоресцентной бронхоскопии в программу скрининга у пациентов с высоким риском развития РЛ, было обнаружено слишком мало скрытых очагов (0,15%), что не позволило оправдать применение метода [57, 58].

Узкоспектральная визуализация (NBI) при ФБС позволяет дифференцировать изменения сосудов подслизистого слоя и структуру слизистой оболочки. Данная методика повышает возможности диагностики начального центрального РЛ, выявляя ранние изменения в слизистой бронхов. Совокупная чувствительность и специфичность узкополосной визуализации составили 86 и 81% соответственно, при этом аналогичные показатели бронхоскопии в белом свете — только 70 и 66% соответственно [59].

Для достижения периферических узловых образований были разработаны различные передовые методы бронхоскопии, такие как электромагнитная навигация, радиальное эндобронхиальное УЗИ (г-EBUS), виртуальная бронхоскопия и совсем недавно роботизированная бронхоскопия [59–61].

По данным большинства публикаций, верификацию периферического РЛ при помощи тонкоигльной биопсии под контролем радиального зонда при ФБС удается получить у 74% больных, при этом, несмотря на небольшой объем биопсии, молекулярный и иммуногистохимический анализ для оценки экспрессии лиганда рецептора программируемой клеточной гибели-1 (PD-L1) возможны в > 80% случаев [62–65]. Анализ 57 научных публикаций, посвященных применению г-EBUS для выполнения биопсии периферического очага в легком, выявил 2,8% осложнений, включающие кровохарканье и пневмоторакс. В 15% случаев возникновения пневмоторакса потребовалось дренирование плевральной полости [62].

Электромагнитная навигационная бронхоскопия — это минимально инвазивная технология, позволяющая направить эндоскопические инструменты к пораженному участку легкого. В качестве навигации могут использоваться рентгеноскопия, г-EBUS и КТ [66].

К малоинвазивным методам морфологической верификации увеличенных внутригрудных лимфатических узлов относятся трансbronхиальная и транстрахеальная пункция (ТТП) при ФБС с эндосонографией [67]. *M. Murthi et al.* провели ретроспективный анализ пациентов, которым была выполнена тонкоигльная биопсия лимфатических узлов средостения, включая бифуркационную груп-

пу при эндосонографии с последующим хирургическим вмешательством (медиастиноскопией и/или лимфодиссекцией). Чувствительность методики составила 55,1%, специфичность — 100%, положительная прогностическая ценность — 100%, отрицательная прогностическая ценность — 75,7%, точность — 81,2%. Авторы выявили большое количество лимфатических узлов, вовлеченных в опухолевый процесс, но не пунктированных, что повлияло на показатели ложноотрицательных ответов и низкой чувствительности. Наименьший метастатический лимфатический узел, обнаруженный во время операции, был размером 8 мм, что заставило авторов предложить систематический подход к проведению пункции из всех лимфатических узлов средостения размером > 5 мм, чтобы объективно стадировать опухоль на дооперационном этапе [68].

В более ранних работах также была доказана высокая диагностическая точность (91%) эндобронхоскопической пункционной биопсии лимфатических узлов по сравнению с медиастиноскопией (78%;  $p = 0,007$ ) [69].

По данным *M. Torre et al.*, из 270 пациентов с РЛ, установленным по трансbronхиальной пункции, 142 чел. нуждались в молекулярном тестировании (EGFR, ALK, ROS1) или иммуноцитохимии для определения экспрессии белка PD-L1. При этом объеме морфологического материала был достаточен для проведения дополнительных исследований у 78,8% (112 из 142) нуждающихся. В целом после трансbronхиальной пункции не возникло существенных осложнений, за исключением 1 случая [70]. Авторы заключили, что трансbronхиальная пункция средостенных лимфатических узлов является безопасной процедурой в целях диагностики РЛ и определения стадии по критерию N2; она менее инвазивна, чем МС, и обладает превосходной точностью.

### Трансторакальная (чрезкожная) пункция

ТТП под рентгенологическим, УЗ- или КТ-контролем с морфологическим исследованием полученного материала применяется при периферическом РЛ в отсутствие морфологического подтверждения диагноза другими методами (рис. 14). Диагноз удается подтвердить в 83% случаев, из них в 62% при локализации опухоли в прикорневой, в 79% — в средней, в 88% — в плащевой зоне. При диаметре новообразования < 3 см (Т1) результативность метода составляет ~ 70%, при опухоли > 3 см (Т2–Т3) — 85–90% [8]. При периферической опухоли < 1 см результативность пункции составила 48,5%, при размере 1–1,5 см — 62,5%, при 1,6–2 см — 83,9% [71].

*B.D. Nam et al.* анализировали данные 21 исследования, включающие 2 232 ТТП с КТ-навигацией при периферическом РЛ. Общие показатели результативности и осложнений составили 89,3 и 17,3% соответственно. При выполнении первичной биопсии данные показатели были выше (93,5 и 22,2%), нежели при повторной (86,2 и 16,8%). Тяжелые осложнения,



**Рис. 14.** Трансторакальная пункция опухоли верхней доли правого легкого. Компьютерная томография органов грудной клетки в легочном окне (положение больного на животе)

включая пневмоторакс, требующий дренирования плевральной полости, и массивное кровохарканье, имели место в 0,7% случаев. Частота осложнений была значительно выше в подгруппе пожилых пациентов ( $p = 0,001$ ) [72]. В одном из метаанализов последних лет была оценена частота осложнений после ТТП очага в легком при КТ-навигации. В целом пневмоторакс возник у 25,3% больных, пневмоторакс, потребовавший хирургического вмешательства, — у 5,6%, легочное кровотечение и кровохарканье отмечались у 18,0 и 4,1% соответственно [73]. Логистический многомерный анализ осложнений при ТТП, проведенный *H. Liu et al.*, показал, что боковое положение и расстояние прохождения пункционной иглы через легочную ткань  $> 14$  мм были независимыми факторами риска пневмоторакса ( $p < 0,05$ ). При сочетании данных неблагоприятных факторов с небольшими размерами очага ( $< 10$  мм в диаметре) возрастал риск возникновения кровотечения ( $p < 0,05$ ) [74].

Следует отметить, что при локализации опухолевого узла в субплевральной зоне, при наличии акустического окна для УЗИ со стороны грудной клетки возможно выполнение ТТП с УЗ-навигацией [75]. Так, у 397 пациентов со злокачественной опухолью легкого чувствительность метода составила 72%. Пневмоторакс развился у 15% больных, что потребовало дренирования плевральной полости в 2% случаев.

Разноречивы сведения о частоте возникновения рецидива опухоли после ТТП периферической опухоли легкого. *M. Inoue et al.* сообщили о более высокой частоте плевральных рецидивов в группе больных РЛ I стадии при проведенной ТТП, нежели без нее: 6,1 vs 1,6% ( $p = 0,02$ ). При этом у пациентов с распространенностью опухоли IV или с субплев-

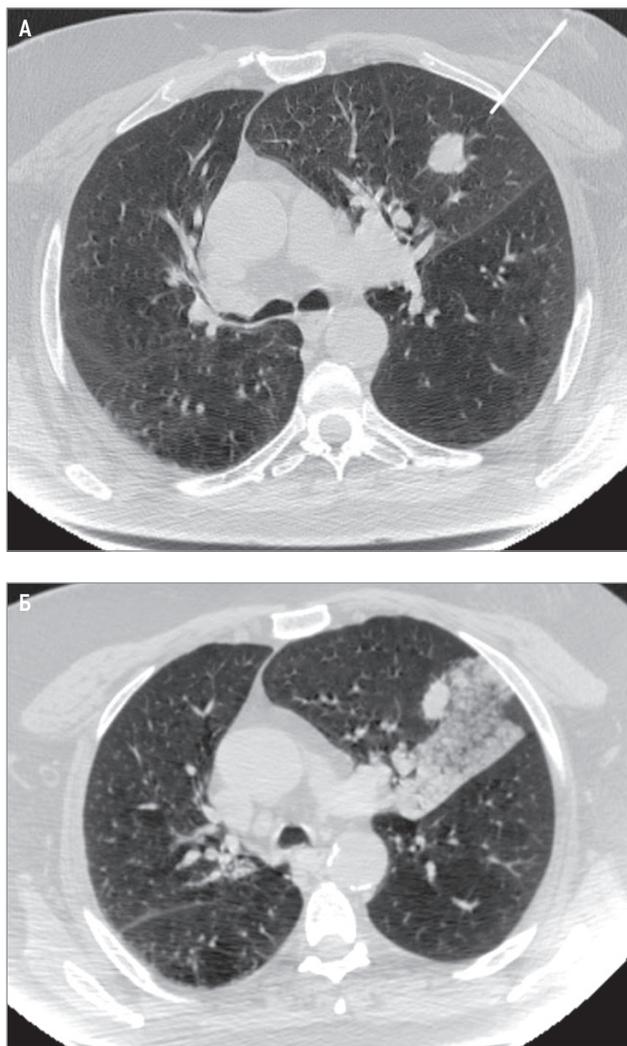
ральным расположением выявлен более высокий риск развития рецидивов ( $p = 0,01$  и  $p < 0,01$  соответственно) [76]. В исследовании *K. Asakura et al.*, включавшем 321 пациента с РЛ I стадии, напротив, частота рецидива была ниже у лиц, которым выполнялась ТТП (1 vs 4%;  $p = 0,16$ ); при этом не было выявлено ни одного случая рецидива в зоне прохождения иглы через ткани грудной стенки [77]. По данным *K. Kashiwabara et al.*, не выявлено существенной разницы в частоте плевральных рецидивов между группами с дооперационной ТТП и без нее (11 vs 6%;  $p = 0,383$ ). Однако среди 44 пациентов с субплевральными солидными узлами частота плевральных рецидивов была выше в группе с ТТП (25 vs 4%;  $p = 0,050$ ). В одном из наблюдений был диагностирован имплантационный метастаз в тканях грудной стенки [78]. В недавнем когортном исследовании *S.Y. Ahn et al.*, обобщившем данные 830 пациентов с РЛ I стадии, не получено существенной разницы в отдаленных результатах. Многофакторный анализ показал, что инвазия висцеральной плевры является независимым фактором риска развития рецидива в плевре [79].

Помимо пневмоторакса, кровотечения (рис. 15) необходимо помнить о редком и грозном осложнении — воздушной эмболии. В литературе сообщается о низкой частоте встречаемости — 0,08–4,80% [80, 81]. Имеются сведения о 97 пациентах с подозрением на воздушную эмболию после ТТП периферического очага. В 15 случаях исход был смертельным [82]. Среди погибших у 12 чел. первичным начальным симптомом явилась остановка сердца, у остальных 3 больных отмечались острая и тяжелая неврологическая дезориентация, брадикардия, диффузные подъемы *ST* [83] и потеря сознания, которые быстро переросли в остановку сердца [84–85].

Таким образом, несмотря на эффективность ТТП в верификации периферических очагов, необходимо всесторонне оценивать возможности и риски данной методики. В некоторых странах разработаны руководства по клинической практике ТТП, содержащие рекомендации по 4 ключевым вопросам: показаниям к пункции, предварительной оценке, технике и точности манипуляции, а также ведению осложнений после биопсии [86].

### Медиастиноскопия

МС остается «золотым» стандартом в хирургической диагностике лимфаденопатии средостения [87] с высокой чувствительностью ( $> 80\%$ ) и специфичностью (100%) [88]. Этот метод наиболее чаще используют при биопсии претрахеальных, паратрахеальных лимфатических узлов, реже — узлов субортальной и бифуркационной зон. По данным литературы, в таком случае чувствительность МС составляет 69–81% [89]. Качество процедуры (объем взятия образцов и опыт хирургов) влияет на адекватность постановки клинического диагноза. Существующие исследования хирургических показателей МС носят,



**Рис. 15.** Трансторакальная пункция периферического рака верхней доли левого легкого: А – проведение пункции; Б – внутриплевральная гематома после процедуры. Компьютерная томография в легочном окне

как правило, ретроспективный характер и основаны на данных из отдельных центров, где было выполнено достаточное число процедур. В Нидерландах следование национальному руководству по проведению МС у пациентов с немелкоклеточным раком легких (НМРЛ) составляет 51%, причем показатели значительно разнятся в зависимости от клинического центра. Среди пациентов со «случайно» выявленными метастазами в группах N2 узлов (10,2%), перенесших операцию, значительно реже встречались лица с выполненной МС [90].

Необходимость верификации ипсилатеральных средостенных лимфатических узлов обусловлена целесообразностью неоадьювантного лечения при местно-распространенном (IIIА стадия) РЛ.

В целом осложнения после МС составляют 2%, при этом наиболее частым является временный паралич левого возвратного гортанного нерва [91]. По данным *R. Xiao et al.*, среди пациентов, подвергнутых инвазивному исследованию средостенных узлов, летальные исходы отсутствовали, у 1 больного (1,1%) возникли осложнения в виде ранения артерии, по-

требовавшего стернотомии, остановки кровотечения и имевшего благоприятный исход [92].

### Диагностическая торакотомия и видеоторакоскопия

Подобные диагностические операции показаны при периферическом шаровидном образованием в легком, когда совокупность результатов перечисленных выше методов диагностики не позволяет верифицировать процесс, а вероятность злокачественной опухоли остается высокой. Удельный вес таких операций среди всех торакотомий по поводу РЛ составляет 9%. После интраоперационной ревизии и срочной морфологической диагностики, в зависимости от клинической ситуации, операцию завершают адекватным объемом резекции легкого, а при необходимости дополняют медиастинальной лимфаденэктомией. Следует отметить, что длительное динамическое наблюдение в сомнительных случаях нецелесообразно, поскольку диагностическая видеоторакоскопия или торакотомия менее опасны, чем угроза пропустить ранний рак легкого.

Так, по данным *M.T. Onwugbufor et al.*, среди 2 651 случая лобэктомии только у 51,6% больных РЛ был верифицирован на дооперационном этапе. У 48,4 пациентов имелось лишь клиническое подозрение. Интраоперационная биопсия опухоли была возможной у 585 (45,6%) из 1 283 больных подвергнутых диагностической операции. Окончательный диагноз РЛ по данным планового морфологического исследования удаленной доли легкого получен у 90% пациентов (628 из 698). Таким образом, только 10% больных с неустановленным морфологическим диагнозом до операции перенесли лобэктомию по поводу не опухолевого процесса: гранулематозное воспаление 43%, пневмония 17%, бронхоэктазы 10%, другие 30%. Летальность в общей группе составила 0,9%, в группе с диагностическими операциями 1%. Авторы делают вывод, что диагностическая лобэктомия при подозрении на РЛ является распространенным явлением с минимальной частотой гипердиагностики, однако необходимо стремиться к дооперационной верификации диагноза, особенно у больных с повышенным риском хирургического лечения [93].

### Дополнительные методы обследования

**Клиническая цитология** – признанный полноценный метод морфологического анализа, основанный на изучении и оценке клеточного материала, полученного различными способами из патологического очага. Особенно важными для результативного исследования мокроты являются соблюдение правил сбора, доставки ее и обработки, а также правильная интерпретация цитологической картины, которая зависит и от квалификации цитопатолога [94]. Цитология мокроты является простым и эффективным методом диагностики РЛ с общим уровнем чувствительности 66% и специфичностью 99% [95].

Диагностическая значимость **опухолевых (опухолеассоциированных) маркеров (ОМ)** определяется их чувствительностью и специфичностью. Большинство маркеров относят к сложным белкам с углеводным или липидным компонентом. ОМ синтезируются опухолевыми клетками в значительно больших количествах, чем в нормальных условиях. Эти белки могут оставаться связанными с клеточными структурами, и их используют в иммуногистохимических исследованиях. Большая группа опухолевых маркеров секретируется опухолевыми клетками и накапливается в биологических жидкостях организма у онкологических больных, что позволяет применять их в серологической диагностики. В литературе описано большое количество ОМ, представляющих интерес для онкопульмонологии; повышение их концентрации в сыворотке крови человека ассоциируется с опухолевым процессом в легких. При РЛ, в зависимости от его гистологической структуры, возможно определение следующих маркеров: нейронспецифической энтолазы (НСЕ) и раково-эмбрионального антигена (РЭА) – при мелкоклеточном РЛ; цитокератиновый фрагмент (CYFRA 21-1), маркер плоскоклеточного рака (SCC) и РЭА – при плоскоклеточном; РЭА, CYFRA 21-1, СА-125 при аденокарциноме; CYFRA 21-1, SCC, РЭА – при крупноклеточном. В некоторых случаях с помощью ОМ можно оценить эффективность проводимой терапии, осуществить ее коррекцию, обнаружить рецидив и метастазы за несколько месяцев до их клинического проявления [96–98].

**Жидкостная биопсия** представляет собой простой неинвазивный способ получения образцов тканей у пациентов. Этот метод биопсии позволяет проводить мониторинг опухоли в режиме реального времени, что делает его наиболее перспективной заменой образцам опухолевой ткани в клинике. В широком смысле жидкостная биопсия – это процесс, с помощью которого кровь или выделения организма проверяются на наличие раковых клеток. Кровь является наиболее часто используемой жидкой биопсией в клинике. Жидкие биопсии помогают дополнительно уточнить характеристики РЛ путем идентификации опухолевых клеток или опухолевой ДНК, выделяющейся в кровь в результате роста и/или апоптоза раковых клеток. Таким образом, высокочувствительная технология определения крови позволяет не только диагностировать рак, но и выявлять ключевые характеристики опухоли, такие как тип рака и наличие в раковых клетках основных генных мутаций. В настоящее время посредством жидкостной биопсии обычно выявляют циркулирующие опухолевые клетки, циркулирующую опухолевую ДНК, экзосомы, микроРНК, циркулирующую в периферической крови РНК, образованные опухолью тромбоциты и циркулирующие опухолевые эндотелиальные клетки сосудов [99].

С целью выявления локорегионарных и отдаленных метастазов, т. е. уточнения категорий N и M, применяют **дополнительные методы диагностики: УЗИ**

печени, надпочечников, забрюшинного пространства, надключичных зон; ПЭТ всего тела; КТ органов брюшной полости; радионуклидное исследование костей скелета; магнитно-резонансную томографию (МРТ) позвоночного столба, костей таза; КТ головного мозга; морфологическое исследование костного мозга и др. Необходимость и порядок выполнения вышеуказанных исследований зависит от распространенности первичной опухоли, ее морфологической структуры, жалоб пациента.

Если на основании физикальных или рентгенологических методов диагностики выявлена свободная жидкость в плевральной(ых) полости(ях), в первую очередь выполняют **торакоцентез** с забором жидкости для цитологического исследования. Данный метод морфологической диагностики высокоэффективен и не представляет трудностей. Следует отметить, что при ателектазе легкого (доли), обтурационном пневмоните и при воспалительных изменениях в легком плеврит носит реактивный характер. У части больных удастся подтвердить наличие специфического опухолевого плеврита и избежать неоправданной операции.

## Лечение

При РЛ лечебная тактика неоднозначна в силу биологических особенностей заболевания и многообразия морфологических типов. Для правильного выбора метода терапии следует знать основные факторы прогноза: стадию заболевания в соответствии с классификацией по системе TNM, гистологическую структуру опухоли, степень ее анаплазии, характер и тяжесть сопутствующих заболеваний, функциональные показатели жизненно важных органов и систем. Метод лечения сам по себе является одним из решающих прогностических факторов, значение которого тем больше, чем ближе вариант к радикальному. При лечении больных НМРЛ применяют следующие методы: хирургический, лучевую, химио-, иммуно- и молекулярно-таргетную терапию либо их сочетание.

## Хирургическое лечение

Хирургическое лечение больных с резектабельными формами НМРЛ является наиболее эффективным методом на ранних стадиях заболевания. Ниже приведена систематизация оперативных вмешательств при злокачественных опухолях легких: А. Объем оперативного вмешательства.

- I. Пневмонэктомия.
- II. Резекция легкого:
  - 1) анатомическая:
    - a) лобэктомия;
    - b) лобэктомия с резекцией и пластикой бронхов;
    - c) билобэктомия;
    - d) сегментэктомия;
  - 2) неанатомическая (атипичная):
    - a) клиновидная;
    - b) плоскостная;
    - c) прецизионная.

III. Резекция трахеи (ее бифуркации) и крупных бронхов с формированием трахеобронхиального(ых) или межбронхиального(ых) анастомозов (без удаления легочной ткани).

IV. Эндобронхоскопическая операция и фотодинамическая терапия:

- 1) удаление опухоли:
  - а) электроэксцизия;
  - б) лазерная деструкция;
  - в) фотодинамическая терапия;
- 2) реканализация трахеи и бронхов.

V. Вариант оперативного вмешательства.

I. Типичная операция.

II. Расширенная операция.

III. Комбинированная операция.

C. Характер операции.

I. Радикальная.

II. Паллиативная.

III. Пробная (эксплоративная) торакотомия.

Долгое время «золотым стандартом» хирургического лечения операбельных пациентов РЛ являлось выполнение пневмонэктомии, лобэктомии и билобэктомии. При распространении опухоли на устье долевого бронха, когда невозможно выполнить типичную лобэктомию, проводят бронхопластическую операцию в объеме лобэктомии с клиновидной или циркулярной резекцией «соседних» бронхов и формированием межбронхиального анастомоза. Бронхопластические операции расширяют возможности хирургического метода и способствуют повышению резектабельности, составляющей до 20% среди впервые выявленных больных раком этой локализации.

В последнее десятилетие в связи с повсеместным применением КТ, повысившей частоту выявления малых периферических новообразований, а также внедрением в практику ПЭТ и эндобронхоскопической ультрасонографии, позволяющих на дооперационном этапе объективизировать состояние внутригрудных лимфатических узлов, возросло количество исследований по оценке онкологической радикальности выполнения анатомической сегментэктомии как минимального объема операции при I стадии НМРЛ.

*Расширенная операция* преследует цель повышения радикализма за счет более широкого, чем при типичной, удаления средостенных лимфатических узлов, т. е. расширенную лимфаденэктомию (лимфатические узлы переднего средостения, ретротрахеальные, наивысшие средостенные и паратрахеальные слева). *Комбинированная операция* подразумевает помимо типичного и расширенного объема вмешательства дополнительную резекцию (по онкологическим показаниям) соседних органов и/или структур средостения, диафрагмы, грудной стенки.

*Абсолютными онкологическими противопоказаниями* к операции на легком при злокачественных опухолях являются: морфологически подтвержденные метастазы в отдаленных лимфатических узлах (шейные, надключичные) или внутренних органах

и тканях (головной мозг, плевра, печень, почки, надпочечники и др.); обширное прорастание первичной опухоли или метастазов в трахею, аорту, слизистую пищевода, дистальную треть противоположного главного бронха; вовлечение в опухолевый процесс легочного ствола, правой плечеголовной, левой общей сонной и подключичной артерий; опухолевая инфильтрация клетчатки средостения; специфический плеврит, перикардит.

К *функциональным противопоказаниям* относят: сердечную недостаточность 2-й и 3-й степени, обусловленную различными заболеваниями сердца; выраженные органические изменения в сердце; декомпенсация дыхания и снижение показателей функции внешнего дыхания < 40%<sub>долж.</sub>; гипертоническую болезнь, не поддающуюся медикаментозно; выраженную почечную или печеночную недостаточность; кахексию.

Основным методом лечения больных НМРЛ I–II стадии считается радикальная операция. Предпочтительным объемом вмешательства остается лобэктомию с ее вариантами. При каждой операции производится медиастинальная лимфаденэктомию. Показатели общей 5-летней выживаемости при I стадии НМРЛ составляют 60–90%, при II стадии – 40–60% [100–102]. При этом в последние десятилетия операцию чаще выполняют торакоскопическим доступом. По данным *Y. Matsuura et al.*, операционный доступ не влияет на отдаленные результаты лечения: 5-летняя безрецидивная выживаемость составила 52% после торакоскопической и 30% – после торакотомной операции. Однако эти различия не были статистически достоверными ( $p = 0,052$ ). Более того, выживаемость существенно не отличалась между данными группами пациентов при pN0 ( $p = 0,268$ ), pN1 ( $p = 0,437$ ) и pN2 ( $p = 0,144$ ) [103].

Многочисленные исследования последних лет показали, что при опухолях величиной < 2 см объем операции может быть уменьшен до анатомической сегментэктомии с соблюдением принципов онкологического радикализма. По данным *R.J. Landreneau et al.*, общая и безрецидивная выживаемость больных после лобэктомии и сегментэктомии составляет 71,0 и 70,0%, 60,0 и 54,0% соответственно, а местный рецидив выявляют у 5,5% и 5,1% соответственно. Отдаленные метастазы в последующем были диагностированы практически одинаково часто: у 11,6% больных после лобэктомии и у 14,8% – сегментэктомии [104]. После торакоскопической сегментэктомии при НМРЛ < 2 см общая и безрецидивная 5-летняя выживаемость больных были сопоставимы с таковыми при торакоскопической лобэктомии: 79,9 и 59,4% vs 81,0 и 64,2% соответственно. На частоту внутригрудных рецидивов не оказывал влияние объем торакоскопической операции (5,1% при сегментэктомии и 4,9% при лобэктомии), в целом его диагностировали не позднее чем через 24 мес. после лечения. Многофакторный анализ безрецидивной выживаемости 120 больных выявил небла-

гоприятное влияние на прогноз только величину опухоли ( $p = 0,039$ ; относительный риск (ОР) – 1,79; 95%-ный ДИ – 1,031–3,112) [105]. По мнению авторов, если размер опухоли  $> 2$  см или она расположена на границе сегментов, а расстояние от новообразования до предполагаемой линии резекции легочной ткани  $< 2$  см либо обнаружены метастазы в лимфатических узлах корня сегмента, то целесообразно расширять объем операции до лобэктомии. Анализируя опыт 70 учреждений Японии по лечению больных НМРЛ стадии IA *S.H. Okado et al.* показали лучшие статистически достоверные показатели общей выживаемости в группе больных с сегментэктомией (94,3%) по отношению к лобэктомии (91,1%). Однако доля возникновения рецидива была выше ( $p = 0,0018$ ) у больных после сегментэктомии (10,5%), нежели лобэктомии (5,4%). При этом безрецидивная выживаемость достигла 88,0 и 87,9% соответственно ( $p = 0,9$ ) [106]. Многочисленные исследования последних лет также подтвердили онкологическую эффективность анатомической сегментэктомии у больных НМРЛ стадии IA1–2 (опухоль  $< 2$  см); при этом не выявлены различия в периоперационных осложнениях, общей и безрецидивной выживаемости [107, 108]. Отдельные ученые доказывают возможность выполнения данного объема операции и при опухолях диаметром 2–3 см (т. е. стадии IA3) [109].

### Комбинированное лечение

При НМРЛ стадии IB (T2aN0M0) вопрос о проведении адъювантной системной терапии рассматривается индивидуально. К неблагоприятным факторам прогноза относят врастание в висцеральную плевру, низкую степень дифференцировки опухоли, размеры периферического узла  $> 3$  см и аденокарциному с наличием мутаций в гене *EGFR* [29, 30]. Послеоперационная терапия с использованием ингибиторов тирозинкиназы, в частности осимертиниба, показала увеличение безрецидивной выживаемости у пациентов с мутациями *EGFR* [111].

Под комбинированным лечением больных НМРЛ подразумевают различные варианты сочетания радикальной операции и консервативных методов лечения. Согласно большинству клинических рекомендаций, при метастазах, выявленных путем морфологического исследования операционного материала, во внутрилегочных (T1–2N1M0) лимфатических узлах или без таковых, но при размере опухоли  $> 4$  см (T2bN0M0), т. е. II стадии заболевания, показано проведение послеоперационного системного противоопухолевого лечения [29, 31, 102, 111].

Послеоперационная химиотерапия предопределяет воздействие на субклинические отдаленные метастазы с целью подавления жизнедеятельности опухолевой клетки. Эффективность использования адъювантной химиотерапии у прооперированных больных НМРЛ II и III стадий доказана во многих исследованиях предыдущих десятилетий, что по-

зволяет считать такое лечение одним из вариантов стандарта [112–114].

При выявлении метастазов в средостенных лимфатических узлах после первичного хирургического лечения больных НМРЛ с установленной клинической стадией N0–1 показано проведение адъювантной системной терапии [30, 31, 115]. Применение химиотерапии с включением в схему лечения платиносодержащих препаратов показало, по данным предыдущих исследований, улучшение безрецидивной и общей 5-летней выживаемости на 5,8 и 5,4% соответственно [114].

При установлении на дооперационном этапе резектабельной IIIA (N2) стадии НМРЛ и оценке функциональной операбельности пациента показано проведение неоадъювантной полихимиотерапии [116]. Предоперационная терапия имеет несколько преимуществ по сравнению с адъювантной терапией: увеличивается число больных, получающих запланированную дозу химиотерапии; повышается возможность лечения микрометастатической диссеминации опухолевых клеток до операции; позволяет оценить ответ на химиотерапию в качестве прогностического показателя и улучшает резектабельность из-за регрессии опухоли.

Проведенный ретроспективный анализ Национальной базы данных по раку Американского колледжа хирургов (NCDB) за период 2006–2011 гг. не выявил существенной разницы в показателях 5-летней выживаемости, которая составила 45,6% в группе больных с раком cN1, получающих предоперационную химиотерапию, и 49,0% – после хирургического вмешательства на I-м этапе ( $p = 0,53$ ) [117]. В целом медиана общей выживаемости при местнораспространенном НМРЛ составляет 24 мес., при этом 5-летняя выживаемость достигает 30% [118]. Не секрет, что отдаленные результаты больных НМРЛ с метастазами в средостенных лимфатических узлах после комбинированного лечения существенно ниже таковых при поражении только внутрилегочных. Медиана и общая выживаемость составляют 27,9; 41,7 ( $p = 0,013$ ) и 24,2; 32,2 мес. ( $p = 0,024$ ) соответственно. Проведенный анализ результатов лечения с учетом предложенной новой (необщепринятой) градации групп внутригрудных лимфатических узлов (N1–2) на подгруппы N1a, N1b, N2a1, N2a2 и N2b показал, что медиана общей выживаемости различается, однако показатели достоверны: 41,7; 39,2; 33,3; 28,9 и 24,6 мес. ( $p = 0,099$ ). При многофакторном анализе независимыми прогностическими факторами выживания были статус pN ( $p = 0,011$ ) и новая классификация узлов N1–2 ( $p = 0,006$ ) [119]. Однозначно, результаты лечения больных НМРЛ стадии IIIA не могут быть одинаковыми, так как группа содержит разнородные категории T и N. Так, 5-летняя выживаемость в целом при IIIA (T3–4) достигает 51,3%, а при IIIA (N2) снижается до 25,7% ( $p < 0,0001$ ) [120]. Количество пораженных групп медиастинальных лимфатических

узлов является одним из дополнительных прогностических факторов выживаемости пациентов после хирургического лечения по поводу НМРЛ [121, 122].

Остается спорным вопрос о применении химиолучевой терапии перед операций у больных со стадией IIIA. Несмотря на данные предшествующих исследований, показавших рост частоты выполнения радикальных операций за счет уменьшения пораженных узлов средостения, что опосредованно влияло на улучшение выживаемости [123, 124], при последующем изучении было показано, что добавление лучевой терапии к химиотерапии не превосходило по результатам только неоадьювантную химиотерапию в показателях безрецидивной и общей 2-, 4- и 6-летней выживаемости [125, 126]. Результаты данных исследований показали, что понижение стадии за счет патоморфоза в узлах N2 до N0/N1 чаще наблюдалось при неоадьювантном химиолучевом лечении, чем при химиотерапии (58 vs 46%), но 5-летняя выживаемость пациентов была одинаковой в обеих группах (41 и 41%). В некоторых работах было также замечено, что присоединение лучевой терапии вызывало технические трудности при выполнении лимфаденэктомии [127]. *C.J. Yang et al.* отметили уменьшение количества удаляемых лимфатических узлов после химиолучевой неоадьювантной терапии [125], что может привести к недооценке патологической посттерапевтической стадии (ypTNM) и поставить под сомнение радикальность (R0) операции.

Достижения в лекарственной терапии РЛ позволяют на сегодняшний день включать в комбинированное лечение больных НМРЛ таргетную и иммунотерапию. Так у больных со стадией II–IIIA аденокарциномы легкого с мутацией в 19-м или 21-м экзоне гена *EGFR* длительное (24 мес.) применение гефитиниба после радикальной операции показало значительное увеличение безрецидивного периода по сравнению с группой лиц, получающих в адьювантом режиме химиотерапию по схеме, винорелбин, цисплатин [128]. Последующие исследования доказали эффективность применения в адьювантном режиме эрлотиниба и осинергиниба [110, 129]. Также было показано, что применение осимертиниба приводит к снижению риска рецидива в головном мозге по сравнению с другими таргетными препаратами [130]. Продолжаются исследования по применению иммунотерапии в качестве предоперационного и адьювантного лечения после радикальной операции [131–133].

Задачи послеоперационной лучевой терапии (ПОЛТ) как компонента комбинированного лечения сводятся к воздействию на субклинические метастазы, которые могут оставаться в неудаленной клетчатке средостения и порой служат источниками развития внутригрудного рецидива и дальнейшего прогрессирования заболевания. Проведенные ранее исследования показали влияние ПОЛТ у больных с метастазами в лимфатических узлах средостения

(N2) на безрецидивную выживаемость за счет снижения риска локорегионарного проявления болезни [134–136]. В настоящее время во многих национальных клинических рекомендациях предлагается не использовать ПОЛТ у радикально оперированных больных с N+, а рассматривать ее только при паллиативных (R1-2) операциях [111, 137]. С учетом гетерогенности категории N2, определяющей стадию IIIA НМРЛ, некоторые авторы рассматривают применение ПОЛТ при наличии метастазов в единственной группе средостенных узлов, диагностированной после радикальной операции [138].

### Лучевое лечение

Непосредственный эффект лучевого лечения зависит от распространенности процесса, гистологической структуры опухоли, величины суммарной очаговой дозы, т. е. облучения по радикальной или паллиативной программе. Технологии лучевой терапии быстро развиваются, что способствует более эффективному лечению с меньшим количеством побочных эффектов. Использование 4-мерной КТ в планировании лучевой терапии позволяет гарантировать, что предписанная доза будет доставлена к опухоли независимо от ее движения и положения при дыхании. Стандартная конфигурация конуснолучевой КТ на линейных ускорителях также позволяет проверять положение опухоли до и во время лечения.

Появление новых технологий визуализации в сочетании с улучшенными методами иммобилизации пациентов обеспечило возможность проведения стереотаксической абляционной лучевой терапии (SABR). SABR – это доставка больших доз лучевой терапии меньшим количеством фракций с геометрической точностью. Применение данной технологии снижает вероятность воздействия «случайной» дозы на окружающие нормальные ткани и, как следствие, токсичность лучевой терапии. Лучевая терапия с модуляцией интенсивности (IMRT), при которой несколько лучей неравномерной интенсивности направляются на опухоль, также позволяет повысить эффективность лечения и снизить дозы для нормальных тканей.

В настоящее время SABR является стандартом лечения пациентов периферически НМРЛ стадии I–IIA, которые признаны неоперабельными по функциональным показаниям или отказались от операции. Однако показатели использования лучевой терапии значительно различаются в зависимости от страны. Так, в Австралии только 6% пациентов с РЛ оптимально нуждались в SABR. Показатель возможного использования при I стадии НМРЛ оценивался в 32%, при II – в 10%, а фактический варьировал от 6 до 20%. Причем пациенты с неоперабельной по медицинским показаниям I стадией болезни получали SABR 27–4%, что также было ниже предполагаемого оптимального показателя 82% [139]. Голландское популяционное

исследование показало, что внедрение SABR было связано с увеличением использования лучевой терапии на 16%, снижением доли нелеченых пожилых пациентов и улучшением общей выживаемости [140]. Для неоперабельных пациентов, которым не подходит SABR при центральном РЛ, или при клинических данных о поражении внутрилегочных узлов стандартом лечения остается традиционная фракционированная лучевая терапия.

Несмотря на относительно высокие отдаленные результаты лечения, достигнутые при SABR, для всех операбельных пациентов с НМРЛ I стадии предпочтительно хирургическое лечение. По данным *J.E. Rosen et al.*, при анализе национальной базы данных изучены сведения о 1 781 паре пациентов, перенесших стереотаксическую лучевую терапию и лобэктомии. По показателям 5-летней выживаемости хирургическое лечение превосходило SABR: 59 vs 29% ( $p < 0,001$ ). Даже при более точной выборке пациентов по вероятности переносимости операции, но отказавшихся от нее в пользу лучевой терапии, лобэктомия ассоциировалась с лучшим прогнозом. Общая 5-летняя выживаемость составила 58 vs 40% ( $p = 0,010$ ) [141]. В последующих публикациях некоторые авторы, проводя подобное сравнение эффективности радикальной операции и SABR, не получили существенной разницы показателей 3-летней и 5-летней выживаемости (91 и 87% vs 91 и 84% соответственно). Следует отметить, что при многофакторном анализе не было выявлено существенной разницы в общей выживаемости между 2 когортами пациентов. Авторы заявляют, что SABR остается перспективным вариантом лечения для пациентов с НМРЛ I стадии, но рекомендуется мультидисциплинарный подход в выборе терапевтической тактики [142].

Однако в работе *S.S. Razi et al.* при многофакторном анализе лобэктомия была связана со значительно улучшенной выживаемостью ( $p = 0,005$ ). Среди здоровых людей, даже старше 80 лет, с клинической I стадией НМРЛ, которые являлись кандидатами на хирургическое вмешательство, лобэктомия обеспечивала лучшую выживаемость, чем SBRT. При этом операция позволяет установить истинную стадию (pTNM) РЛ и необходимость адъювантного лечения при обнаружении «неожиданных» метастазов во внутригрудных лимфатических узлах [143].

При опухолях размером  $> 5$  см, т. е. II стадии (T3N0M0), применение SBRT привело к высоким показателям локального контроля и приемлемым результатам выживаемости в популяции пациентов со значительной сопутствующей патологией. После наблюдения с медианой 54,7 мес. выживаемость составила 28,3 мес. Двухлетняя безрецидивная выживаемость достигла 82,1%, а показатели локального, регионального и дистанционного контроля составили 95,8; 93,7 и 83,6% соответственно [144].

При неоперабельном НМРЛ III стадии традиционно проводят дистанционную лучевую терапию

в сочетании с химиотерапией в одновременном или последовательном режиме. Проведенные ранее клинические исследования и мета-анализы подтвердили эффективность данного варианта самостоятельного лечения, что позволило считать его стандартом при неоперабельном местнораспространенном РЛ [145, 146]. Суммарный данные литературы характеризуют отдаленные результаты лечения у данной категории пациентов как удовлетворительные, общая пятилетняя выживаемость составляет 22–37% [147]. В настоящее время имеется множество исследований, оценивающих комбинацию химиолучевой терапии с иммунотерапией. Безрецидивная медиана колеблется в пределах 16–20 месяцев, а 2-летняя общая выживаемость 60–70% [148].

Применение SBRT у больных III стадии НМРЛ остается дискуссионным, продолжается оценка подведения необходимых доз лучевой нагрузки, определение токсичности и результативности лечения [149].

### Лекарственное лечение

Выбор лекарственного варианта лечения основывается на анализе множества прогностических факторов, связанных с опухолевым процессом и общим состоянием пациента. Химиотерапию как самостоятельный вариант лечения при НМРЛ проводят при генерализованных формах болезни, а также при наличии противопоказаний к хирургическому и лучевому лечению. У пациентов с метастатическим НМРЛ без сенсibiliзирующих мутаций *EGFR* или *ALK* добавление пембролизумаба к индукционной терапии пеметрекседом и препаратом на основе платины, а также к поддерживающей терапии пеметрекседом приводит к более длительной общей и безрецидивной выживаемости [150]. При выявлении активирующих мутаций *EGFR* (в 18–21-м экзонах) или транслокаций *ALK*, *ROS1*, мутации *BRAF* рекомендуется назначение таргетной терапии [151].

### Заключение

На современном уровне развития клинической онкологии проблема РЛ остается чрезвычайно сложной и многогранной. Приведенные в этой главе материалы свидетельствуют о многообразии клинических форм РЛ, важности активного выявления ранних форм заболевания и своевременной диагностики. Активное выявление должны осуществлять все звенья медицинской службы с участием врачей общей лечебной сети в поликлиниках и стационарах, а дифференциальную диагностику и морфологическую верификацию диагноза с определением истинной распространенности процесса — в специализированных учреждениях и отделениях с возможностью применения дополнительных, современных, результативных методов исследования. Поиск и совершенствование организационных мероприятий по активному обнаружению ранних форм заболевания — одно из основных направлений современной клинической онкологии и практического здравоохранения. Оно

оправдано тем, что позволяет провести радикальное лечение, выполнить органосохраняющие операции с хорошими отдаленными результатами, обеспечивая возможность возвращения больных к нормальной семейной, трудовой и общественной жизни.

В настоящее время тактика лечения при разных типах рака легкого определена клиническими рекомендациями и стандартами лечения с учетом факторов, влияющих на его результаты: стадии заболевания, гистологической структуры и степени злокачественности опухоли, возраста больных, сопутствующих заболеваний, функциональных возможностей жизненно важных органов и систем. Дальнейшая разработка вариантов лекарственного противоопухолевого лечения является перспективным направлением фундаментальной медицины.

### Литература

1. Давыдовский И.В. Общая патологическая анатомия. 2-е изд. М., 1969.
2. Демура С.А., Коган Е.А., Пауков В.С. и др. Диффузная паренхиматозная остеодистрофия легких – идиопатическая интерстициальная болезнь легких (ИБЛ) с поражением бронхиоло-альвеолярной переходной зоны (БАПЗ). Молекулярная медицина. 2013; 5: 16–19.
3. Демура С.А., Коган Е.А., Пауков В.С. Морфология и молекулярные основы повреждения ниши стволовых клеток респираторного ацинуса при идиопатических интерстициальных пневмониях. Архив патологии. 2014; 6: 28–36.
4. Демура С.А., Флигиль Д.М., Соколова И.А., Коган Е.А. Патогенез кальцинозов и оссификаций легких. Туберкулез и социально-значимые заболевания. 2015; 5: 64–70.
5. Илькович М. М. Идиопатический фиброзирующий альвеолит. Диссеминированные процессы в легких / под ред. Н.В. Путова. М.: Медицина, 1984.
6. Коган Е.А., Корнев Б. М., Попова Е.Н. и др. Интерстициальные болезни легких / под ред. Н.А. Мухина. М.: Литтерра, 2007.
7. Коган Е.А. Морфогенез периферического рака легкого. Автореф. дисс. ... д-ра мед. наук. М., 1991.
8. Коган Е.А., Шехтер А.Б. Соединительная ткань легких при пневмосклерозе. В кн.: Клеточная биология легких в норме и при патологии / под ред. В.В. Ерохина, Л.К. Романовой. М.: Медицина, 2000. 410–422.
9. Коган Е.А. Молекулярно-генетические и иммуногистохимические особенности рака легкого. В кн.: Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / под ред. С.В. Петрова, Н.Т. Райхлина. 2-е изд. Казань, 2000. 238–250.
10. Коган Е.А. Патоморфология предрака. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2002; 12(5): 54–58.
11. Коган Е.А. Молекулярно-генетические основы канцерогенеза. Рос. журн. гастроэнтерол., гепатол., колопроктол. 2002; 12(3): 32–36.
12. Коган Е.А., Парамонова Н.Б., Демура С.А., Попова Е.Н. Цитогенетические варианты дисрегуляторных и предраковых изменений эпителия при хронических воспалительных заболеваниях легких. Арх. пат. 2003; 65(4): 12–17.
13. Коган Е.А., Мануйлова Т.Ю., Краева В.В., Попова Е.Н. Канцерогенез и склероз в сотовом легком в исходе идиопатического фиброзирующего альвеолита. Арх. пат. 2003; 65(5): 35–40.
14. Коган Е.А., Тьонг Ф.В., Демура С.А. Молекулярные основы формирования вариантов идиопатического фиброзирующего альвеолита. Арх. пат. 2009; 71(1): 12–18.
15. Коган Е.А., Тьонг Ф.В., Демура С.А. Механизм ремоделирования легочной ткани при прогрессировании идиопатического легочного фиброза. Арх. пат. 2010; 4: 30–36.
16. Мануйлова Т.Ю. Морфологические особенности и механизмы прогрессирования идиопатических интерстициальных пневмоний: автореф. дис. ... канд. мед. наук. М., 2004.
17. Пульмонология: национальное руководство / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Гэотар-Медиа, 2009.
18. Пульмонология: национальное руководство. Краткое издание / под ред. А.Г. Чучалина. М.: Гэотар-Медиа, 2014.
19. Романова Л.К. Респираторный отдел легких. В кн.: Клеточная биология легких в норме и при патологии: руководство для врачей / под ред. В.В. Ерохина, Л.К. Романовой. М.: Медицина, 2000. 113–153.
20. Серов В. В., Шехтер А. Б. Соединительная ткань (функциональная морфология и общая патология). М.: Медицина, 1981.
21. Струков А.И., Серов В.В. Патологическая анатомия. 2-е изд. М., 1985.
22. Шехтер А.Б., Коган Е.А. Соединительная ткань легких. В кн.: Клеточная биология легких в норме и при патологии / под ред. В.В. Ерохина, Л.К. Романовой. М.: Медицина, 2000. 209–220.
23. American Thoracic Society / European Respiratory Society / International multidisciplinary consensus classification of the idiopathic interstitial pneumonias. Am. J. Respir. Crit. Care Med. 2002; 165: 277–304.
24. Bilder D., O'Brien L.E. Beyond the niche: tissue-level coordination of stem cell dynamics. Annu. Rev. Cell Develop. Biol. 2013; 29(1).
25. Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I et al. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J. Clin. 2018; 68: 394–424. doi: 10.3322/caac.21492.
26. Averyanov A.V., Lesnyak V.N., Kogan E.A. Difficult to diagnose rare diffuse lung disease. 1<sup>st</sup> ed. М., 2019.
27. Hasleton P.S. Spencer's pathology of the lung. 5<sup>th</sup> ed. New York, 1996.
28. Kamp D. Idiopathic pulmonary fibrosis: the inflammation hypothesis revisited. Chest 2003; 124: 1187–1190.

29. Katzenstein A.L. Pathogenesis of “fibrosis” in interstitial pneumonia: an electron microscopic study. *Hum. Pathol.* 1985; 16: 1015–1024.
30. Katzenstein A.L., Myers J.L., Mazur M. Acute interstitial pneumonia. A clinicopathologic, ultrastructural, and cell kinetic study. *Am. J. Surg. Pathol.* 1986; 10: 256–267.
31. Kuwano K., Hagimoto N., Kawasaki M. et al. Essential roles of the Fas-Fas ligand pathway in the development of pulmonary fibrosis. *J. Clin. Invest.* 1999; 104: 13–19.
32. Maeyama T., K. Kuwano, M. Kawasaki, et al. Up-regulation of Fas-signalling molecules in lung epithelial cells from patients with idiopathic pulmonary fibrosis. *Eur. Respir. J.* 2001; 17: 180–189.
33. Murray & Nadel’s textbook of respiratory medicine. 6<sup>th</sup> ed. Saunders, an imprint of Elsevier Inc, 2010. Vol. 1.
34. Noble P. Idiopathic pulmonary fibrosis: new insights into classification and pathogenesis. Usher in a new era in therapeutic approaches. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2003; 29: S27–S30.
35. Polak J., ed. Cell therapy for lung disease. London: Imperial College Press, 2010.
36. Robbins & Cotran pathologic basis of disease (Robbins pathology). 10<sup>th</sup> ed. 2019.
37. Goldblum J.R., Lamp L.W., McKenney J., Myers J.L. Rosai and Ackerman’s surgical pathology. 11<sup>th</sup> ed. Elsevier, 2018.
38. Samara K.D., Antoniou K.A., Karagiannins K. et al. Expression profiles of Toll-like receptors in non-small cell lung cancer and idiopathic pulmonary fibrosis. *Int. J. Oncol.* 2012; 40: 1397–1404.
39. Schofield R. The relationship between the spleen colony-forming cell and the haemopoietic stem cell. *Blood Cells.* 1978; 4: 7–25.
40. Selman M., Ruiz V., Cabrera S. et al. TIMP-1, -2, -3, and -4 in idiopathic pulmonary fibrosis. A prevailing nondegradative lung microenvironment? *Am. J. Physiol. Lung Cellular. & Mol. Physiol.* 2000; 279: 562–574.
41. Selman M. et al. The epithelial/fibroblastic pathway in the pathogenesis of idiopathic pulmonary fibrosis. Trying loose ends. *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* 2003; 29: S93–S93.
42. Selman M., King T.E., Pardo A. Idiopathic pulmonary fibrosis: prevailing and evolving hypotheses about its pathogenesis and implications for therapy. *Ann. Intern. Med.* 2001; 134: 136–151.
43. Turner-Warwick M., Burrows B., Johnson A. Cryptogenic fibrosing alveolitis: clinical features and their influence on survival. *Thorax.* 1980; 35: 171–180.

#### Информация об авторе

**Колбанов Константин Иванович** – д. м. н., ведущий научный сотрудник отделения торакальной хирургии Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена – филиала ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения РФ; e-mail: kolbanovf@yandex.ru (ORCID: <https://orcid.org/0000-0003-0536-7613>)