

РОЛЬ ТОНКОИГОЛЬНОЙ ПУНКЦИИ ПОД КОНТРОЛЕМ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ УЛЬТРАСОНОГРАФИИ В МОРФОЛОГИЧЕСКОЙ ВЕРИФИКАЦИИ РАКА ЛЕГКОГО

М.С. Бурдюков^{1,2}, И.Н. Юричев^{1,2}, А.М. Нечипай², О.В. Чистякова¹,
К.К. Лактионов¹, Б.И. Долгушин¹, П.Б. Назлиев¹, Д.Т. Маринов¹,
Г.В. Унгиадзе¹

¹ ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, Москва

² ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России, Москва

ДЛЯ КОРРЕСПОНДЕНЦИИ

Бурдюков Михаил Сергеевич – кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник, отделение эндоскопии ФГБУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина» Минздрава России, доцент ГБОУ ДПО «Российская медицинская академия последипломного образования» Минздрава России (Москва)
E-mail: burdyukov@rambler.ru

Проблема уточняющей диагностики и лечения рака легкого до сих пор актуальна. Эндосонография из просвета верхних отделов желудочно-кишечного тракта с тонкоигольной пункцией (ЭУС-ТИП) – это одна из методик, которая может быть применена для контролируемого получения материала из первичной опухоли для морфологического исследования при центральном раке легкого при диагностических затруднениях, а также из локорегионарных и отдаленных метастазов при условии их эндосонографической визуализации.

Цель исследования – определить роль ЭУС-ТИП в алгоритме уточняющей диагностики рака легкого с целью морфологической верификации первичного или метастатического поражения. Провести сравнение эффективности ЭУС-ТИП с другими малоинвазивными способами получения материала для морфологического исследования.

Материал и методы. В исследование включены наблюдения 89 пациентов, которым с 2011 по 2013 г. были выполнены ЭУС/ЭУС-ТИП по поводу морфологически неверифицированной опухоли легкого с наличием (или с подозрением на наличие) лимфаденопатии средостения и очаговых патологических образований в верхнем этаже брюшной полости, предположительно отдаленных метастазов. В 46 наблюдениях исследование выполнялось с целью стадирования опухолевого поражения у больных с ранее предпринятыми успешными и безуспешными попытками верификации диагноза другими методами.

Результаты. У 79 (88,8%) из 89 пациентов с помощью ЭУС-ТИП удалось морфологически подтвердить диагноз рака легкого, при бронхоскопии – в 67,3% случаев, при трансbronхиальной пункции под контролем эндосонографии – в 62,5%, при чрескожных пункциях под контролем рентгенологических методов визуализации – в 48,3%, при бронхоальвеолярном лаваже – в 26%. Осложнений, связанных с выполнением ЭУС-ТИП, а также осложнений и побочных эффектов в ближайшем периоде после ее выполнения не было.

Выводы. ЭУС-ТИП – высокоинформативный способ получения биопсийного материала для морфологической верификации диагноза, безопасная, хорошо переносимая процедура, которая может быть рекомендована к применению в амбулаторных условиях и не требует обязательной госпитализации пациентов.

Клин. и эксперимент. хир. Журн. им. акад. Б.В. Петровского. 2015. № 4. С. 63–72.

Ключевые слова:

эндоскопическая
ультрасонография,
тонкоигольная пункция,
морфологическая
верификация, рак легкого

Role of endoscopic fine needle aspiration in morphological verification of lung cancer

CORRESPONDENCE

Burdyukov Mikhail S. – MD,
Senior Science Researcher,
N.N. Blokhin Russian Cancer
Research Center (Moscow)
E-mail: burdyukov@rambler.ru

M.S. Burdyukov^{1,2}, I.N. Yurichev^{1,2}, A.M. Nechipay², O.V. Chistyakova¹, K.K. Laktionov¹,
B.I. Dolgushin¹, P.B. Nazliev¹, D.T. Marinov, G.V. Ungiadze¹

¹ N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Moscow

² Russian Medical Academy of Postgraduate Education, Moscow

The lung cancer verification is still an important issue. Endosonography from upper GI tract with fine needle (EUS-FNA) is a method which can be used for controlled tissue sampling from primary tumor for morphological study in patients with central lung cancer in case of diagnostic dilemmas as well from locoregionsl and distant metastasis if endosonographic visualization is possible.

Aim. To determine the role of EUS-FNA in the algorithm of lung cancer differential diagnosis between primary and metastatic lesions and compare effectiveness of EUS-FNA with other minimally invasive methods of biopsy.

Designs and methods. 89 patients in whom EUS-FNA was performed for morphological verification of lung cancer from 2011 till 2013 years were enrolled in the study. All patients had either confirmed or suspected mediastinum or upper abdomen lymphadenopathy, presumably distant metastasis. In 46 patients the procedure was used for staging in cases where earlier successful or unsuccessful attempts of diagnosis verifications with other methods.

Results. In 79 (88.8%) out of 89 patients EUS-FNA was successful in morphological verification of lung cancer in comparison with 67.3% in bronchoscopy group, 62.5% with transbronchial biopsy under ultrasonography, 48.3% with percutaneous biopsy under x-ray methods of visualization and 26% in bronchoalveolar lavage group. No complications with EUS-FNA was observed neither during the procedure or during observation was noted.

Conclusion. EUS-FNA is highly efficient method of obtaining biopsy sample for morphological verification of the diagnosis as well as safe well-tolerated which can be recommended in clinic without need for hospitalization.

Keywords:

endoscopic
ultrasonography, fine-
needle aspiration,
morphological verification,
lung cancer

Clin. Experiment. Surg. Petrovsky J. 2015. N 4. P. 63–72.

Справка

Рак легкого занимает лидирующее положение по показателям заболеваемости и смертности. Подавляющее большинство случаев рака легкого выявляется на поздних стадиях. Современные подходы к лечению больных раком легкого прежде всего основываются на учете биологических особенностей опухоли и ее распространенности. Объективная оценка этих параметров осуществляется по биопсийному материалу, который может быть получен разными способами: с применением малоинвазивных эндоскопических или транскутанных пункционных методик или в ходе травматичных диагностических оперативных вмешательств. Предпочтение отдается малоинвазивным способам получения образцов опухолевой ткани для морфологического исследования. В статье представлены данные, характеризующие морфологическую верификацию диагноза с помощью выполняемой из просвета ЖКТ тонкоигольной пункции под контролем эндоскопической ультрасонографии (ЭУС-ТИП) в сравнении с другими способами верификации диагноза.

Проблема уточняющей диагностики и лечения рака легкого до сих пор актуальна. Смертность от рака легкого, несмотря на успехи химиолучевой терапии в сочетании с хирургией, лидирует среди других онкологических заболеваний. Важной задачей для рационального планирования лечения является морфологическая идентификация опухолевого поражения. Основным способом получения материала из первичного опухолевого очага для морфологическо-

го исследования является бронхоскопия. Однако с помощью бронхоскопии редко удается получить адекватный материал при периферическом раке, а также при центральном раке легкого с периферическим характером роста опухоли. В таких случаях прибегают к пункционным эндоскопическим методикам получения образцов опухолевой ткани. Альтернативными являются способы, позволяющие получить материал из метастатических очагов – локорегионарных или отдаленных: это

различные виды пункций метастатических образований грудной и внегрудной локализации. При морфологической идентификации поражения по материалу из вторичных опухолевых очагов, ассоциированных с раком легкого, выносится суждение о морфологическом строении первичного очага и планируются стратегия и тактика лечения больного. Эндосонография из просвета верхних отделов желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) с тонкоигольной пункцией (ЭУС-ТИП) является одной из методик, которая может быть применена для контролируемого получения материала из первичной опухоли для морфологического исследования при центральном раке легкого при диагностических затруднениях, а также из локорегионарных и отдаленных метастазов при условии их эндосонографической визуализации. С учетом немногочисленных данных об использовании данной методики с означенной целью оправданна оценка ее клинической эффективности с целью включения в алгоритм обследования пациентов, страдающих раком легкого.

Эпидемиология рака легкого

В 2008 г. в России зарегистрировано 56 767 новых случаев рака легкого.

В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения рак легкого занимает 1-е место (20,4%), женского населения – 9-е место (3,9%). С 2003 по 2008 г. абсолютное число вновь выявленных случаев рака легкого снизилось на 5,5% у мужчин и увеличилось на 6,8% у женщин.

Рак легкого – ведущая причина смертности от злокачественных заболеваний населения России. В 2008 г. в России от рака легкого умерли 51 364 человек. В структуре смертности мужчин рак легкого занимает 1-е место (27,8%), женщин – 4-е место (6,5%). Число умерших от рака легкого в России с 2003 по 2008 г. уменьшилось на 3,9% у мужчин и увеличилось на 0,2% у женщин [1].

Несмотря на общее состояние пациента, отсутствие потери массы тела, женский пол (что ассоциируется с лучшим прогнозом), биологическая природа опухоли является основным фактором, определяющим прогноз течения заболевания [2]. Одной из ведущих характеристик опухоли, когда является запущенная опухоль и прогнозы 5-летней выживаемости не превышают 5%, является степень дифференцировки – низкая или ее отсутствие [3].

С учетом данных отечественной и мировой литературы на долю запущенных случаев рака легкого приходится 56–69% случаев [1]. К моменту выявления опухоли доля местнораспространенных форм рака или случаев наличия отдаленных метастазов, когда оперативное лечение не показано, может достигать 75% [4].

Несмотря на большой перечень используемых методик получения образцов опухолевой ткани, доля морфологически верифицированных случаев заболевания остается крайне низкой и не превышает 65,3% [1], что не позволяет оказывать значительной части заболевших целевую медицинскую помощь.

Основные объекты ЭУС-ТИП

С помощью ЭУС-ТИП диагноз может быть верифицирован в подавляющем большинстве случаев. Для этого необходимо, чтобы опухолевый очаг – объект биопсии – мог быть выведен в «ультразвуковое окно». Первичная опухоль может быть визуализирована при центральном раке легкого либо при периферическом раке независимо от его локализации, но при условии, что данная зона может быть визуализирована при ультразвуковом сканировании из просвета пищевода.

Другими объектами для ЭУС-ТИП являются лимфатические узлы средостения. ЭУС позволяет выявить лимфаденопатию в коллекторах, прилежащих к пищеводу и левой паратрахеальной зоне (L2 и L4), в коллекторах аортопульмонального окна (5-я группа), бифуркационной зоны (7-я группа), заднего средостения (8-я и 9-я группы). Ограничением для ЭУС являются группы R2 и R4, которые сложно визуализировать из-за влияния воздушных артефактов, вызванных предложением ткани легкого на пути распространения ультразвуковой волны в данной зоне [5]. Левый и правый надпочечники также могут быть объектами ЭУС-ТИП. Увеличение надпочечников при раке легкого встречается в 10% случаев, однако при морфологическом исследовании только в 32% наблюдений увеличение надпочечника было обусловлено его метастатическим поражением, в 68% случаях была обнаружена аденома [6]. Левый надпочечник является стандартным объектом обследования при проведении ЭУС средостения [7]. Визуализация и констатация факта увеличения надпочечника являются показанием для его морфологической оценки по материалу аспирационной биопсии: при подтверждении его метастатического поражения, стадивируется M1-поражение, в связи с чем вопрос о возможности хирургического лечения не обсуждается. Под контролем эндоскопической ультрасонографии может быть выполнена ЭУС-ТИП увеличенных лимфатических узлов верхнего этажа брюшной полости, а также очаговых поражений печени [8], нередко являющихся вторичными метастатическими поражениями при раке легкого.

ЭУС-ТИП из просвета верхних отделов ЖКТ при раке легкого характеризуется высокими чувствительностью и специфичностью: 89 и 100% соответственно [9].

Способы морфологической верификации диагноза

К основным относят эндоскопический и транскутанный пункционные способы. Могут выполняться также диагностические хирургические вмешательства.

Исходя из того, что выполнение хирургического вмешательства при распространенном раке легкого нецелесообразно, неоправданно применение хирургического метода с целью получения материала для морфологической верификации диагноза. С этой целью применяются малоинвазивные способы получения образцов ткани для морфологической идентификации опухоли. От качества и количества полученного биопсийного материала зависят точность морфологической оценки и адекватность диагностического вывода, а также возможность проведения генетического анализа на наличие изменений в генах *EGFR* и *ALK* с целью планирования и подбора индивидуальной терапии.

Роль эндоскопических способов в диагностике рака легкого

Бронхоскопия

При центральной локализации опухолевого поражения диагностическая точность исследования биопсийного материала, полученного при бронхоскопии, составляет 70–90% [10]. В случаях, когда опухоль имеет периферическую локализацию, диагностическая точность бронхоскопии падает до 40% [11]. Одна из методик, используемых при бронхоскопии, – это бронхоальвеолярный лаваж. Чувствительность, специфичность и точность бронхоальвеолярного лаважа, по данным [12], составили 46,9; 91,6 и 70,5% соответственно. Частота идентификации опухоли по материалу, полученному путем трансbronхиальной пункции, варьирует от 20 до 89%, а частота осложнений при этом составляет 0,08–5% [13].

Комбинирование методик бронхоальвеолярного лаважа и трансbronхиальной пункции позволяет оптимизировать результаты диагностического поиска.

Эндобронхиальное радиальное ультразвуковое исследование

Эндобронхиальное ультразвуковое исследование с помощью радиальных мини-датчиков – это один из способов повышения информативности бронхоскопии. Так, при размере опухолевого очага более 2 см диагностическая ценность бронхоскопии повышается с 36 до 58–70% [14]. После визуализации патологического очага выполняется прецизионная щипцовая биопсия.

Эндобронхиальное конвексное ультразвуковое исследование (ЭБУС-ТИП)

Эндоскопическое ультразвуковое исследование с помощью конвексного эхоэндоскопа позволяет

получить биопсийный материал малоинвазивным и безопасным способом, путем выполнения ЭУС-ТИП. Диагностическая ценность этого метода весьма высокая – чувствительность и специфичность достигают 95 и 100% соответственно [15].

ЭУС-ТИП+ЭБУС-ТИП

В метаанализе данных, которые были получены в ходе обследования 811 пациентов, страдающих раком легкого, в 33% наблюдений было выполнено сочетанное исследование с применением ЭУС-ТИП и ЭБУС-ТИП, чувствительность и специфичность которого составили 91% и 100% соответственно [9].

Торакоскопия

Когда верифицировать диагноз по ряду причин невозможно, выполняется торакоскопия. Ценность торакоскопии в постановке онкологического диагноза составляет 93–97% [16]. Торакоскопия является относительно безопасным методом – осложнения могут встречаться в 1,9% случаев [17]. Летальные исходы встречаются крайне редко – частота их возникновения составляет 1 на 8000 торакоскопий [18].

Медиастиноскопия

Еще одним методом, позволяющим верифицировать диагноз и определять стадию опухолевого поражения, является медиастиноскопия. Чувствительность медиастиноскопии при раке легкого составляет 80–95% [19]. Осложнения встречаются в 2–5% случаев, наиболее частые – оспирность головы, инфекционные осложнения и кровотечение [20].

Транскутанные пункции

Чрескожные трансторакальные пункции

Чрескожные трансторакальные пункции первичного опухолевого очага или увеличенных лимфатических узлов могут осуществляться под рентгенологическим контролем – КТ- или флюороскопическим наведением. Основными осложнениями, встречающимися при данном методе получения биологического материала, являются кровотечения (10%) и пневмоторакс (20%) [21]. Распространение опухолевых клеток по пункционному каналу на легочную паренхиму, плевру, грудную стенку может встречаться в 0,01–0,06% случаях [22]. К противопоказаниям к проведению пункций под контролем лучевых методов можно отнести выполненную ранее пневмонэктомию, тяжелые обструктивные болезни легких (буллезная эмфизема и др.), состояния, при которых пациент находится на искусственной вентиляции легких, случаи, когда опухоль локализуется вблизи крупного кровеносного сосуда (в связи с высоким риском повреждения сосуда и развития кровотечения) [23]. Диагностическая

ценность трансторакальной пункции варьирует в пределах 80–95%. Чувствительность, специфичность и точность чрескожной ТИП колеблются в пределах 82–99%, 86–100%, 64–97% соответственно [24].

Торакоцентез

Диагностическая ценность в обнаружении опухолевых клеток повышается при повторном исследовании и может достигать 60–80% [25]. К сожалению, когда торакоцентез оказывается единственной процедурой, позволяющей верифицировать диагноз, ценность данного метода в проведении генетического анализа весьма мала и составляет 3,7% [26].

Таким образом, существует множество методик, с помощью которых при раке легкого возможны визуализация опухолевого очага, получение материала для морфологической верификации диагноза, стадирования заболевания, в том числе стадирования с морфологической верификацией локорегиональных и, при условии их ЭУС-доступности, отдаленных метастатических очагов. Учитывая данные мировой литературы, стадирование рака легкого с помощью ЭУС-ТИП и ЭБУС-ТИП оптимально. В данной статье оценена возможность использования ЭУС-ТИП в качестве монометодики.

Материал и методы

В исследование включены наблюдения 89 пациентов, которым с 2011 по 2013 г. в эндоскопическом отделении № 2 НИИ КО (в последующем – эндоскопическом отделении ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАН) были выполнены ЭУС/ЭУС-ТИП по поводу морфологически не верифицированной опухоли легкого с наличием (или с подозрением на наличие) лимфаденопатии средостения и очаговых патологических образований в верхнем этаже брюшной полости, предположительно – отдаленных метастазов (табл. 1).

Таблица 1. Характеристика клинических наблюдений

Параметр		Количество пациентов (n)
Количество пациентов (n)		89
Пол пациентов (М/Ж)		58/31
Возраст, годы		58±12
Режим	Амбулаторно	49
	Стационарно	40
Тип опухоли	Мелкоклеточный рак	7
	Немелкоклеточный рак	82
Вид лечения	Операция	12
	Химиотерапия	77

Цель исследования – определить роль ЭУС-ТИП в алгоритме уточняющей диагностики рака легкого

для морфологической верификации первичного или метастатического поражения. Провести сравнение эффективности ЭУС-ТИП с другими малоинвазивными способами получения материала для морфологического исследования.

Задачи исследования:

- в сравнительном аспекте оценить эффективность ЭУС-ТИП, выполненных в качестве *первой попытки морфологической верификации диагноза рака легкого*, и эффективность ЭУС-ТИП, выполненных с этой же целью *после предпринятых ранее безуспешных попыток решения этой задачи иными способами*;
- оценить возможности иных малоинвазивных способов получения образцов ткани для морфологической верификации рака легкого в *случаях неэффективности ЭУС-ТИП*;
- разработать алгоритм уточняющей диагностики рака легкого, включающий использование возможностей ЭУС-ТИП.

Дизайн

Исследование – нерандомизированное (ретроспективный анализ):

- анализ визуализационных возможностей ЭУС средостения по видимым группам лимфатических узлов;
- анализ эффективности ЭУС-ТИП в получении информативного биопсийного материала: количество предпринятых ЭУС-ТИП, информативность полученных образцов ткани для уточнения морфологической структуры опухоли;
- сравнительный анализ эффективности ЭУС-ТИП с эффективностью других малоинвазивных способов морфологической верификации диагноза в случаях их последовательного применения у больных, страдающих раком легкого.

Критерии включения:

- 1) пациенты, страдающие раком легкого;
- 2) пациенты с установленным подозрением на рак легкого и наличием лимфаденопатии средостения неуточненного характера;
- 3) пациенты с наличием локорегионарных (средостение) и ЭУС-доступных отдаленных метастатических очагов.

Критерии исключения:

- 1) осложнения рака легкого, лимитирующие возможность проведения полноценного ЭУС-исследования (стриктуры, свищи, деформации верхних отделов ЖКТ);
- 2) выполнение ЭУС без последовавшей за ней ЭУС-ТИП.

Опыт специалистов ФГБУ «РОНЦ им. Н.Н. Блохина» РАН в выполнении ЭУС и ЭУС-ТИП при данной локализации опухолевого поражения превышает 5 лет.

ЭУС/ЭУС-тип

Исследование проводилось с использованием ультразвукового центра «ALOKA SSD-Alpha 5», ультразвукового эхоэндоскопа с режимом конвексного сканирования «Olympus UCT-140P», ультразвуковых игл 22 или 19G: Olympus Ezshot, Boston Scientific Exprest, MTW. Сканирование средостения и верхнего этажа брюшной полости осуществлялось у всех пациентов с неизменной анатомией верхних отделов ЖКТ стандартно, согласно описанной методике (Бурдюков М.С. и соавт., 2012). Получаемый биопсийный материал помещался на предметное стекло, где выполнялась его «сортировка» под визуальным контролем – извлечение из массы биологического материала его тканевых фрагментов, внешне отличающихся от кровяных масс. При достаточном его количестве материал направлялся и на гистологическое, и на цитологическое исследования; при малом количестве материала – только на цитологическое исследование; в части наблюдений морфологическая верификация диагноза достигалась дополнительным проведением иммуноцитохимического анализа. Исследование проводилось в плановом порядке, в реальном времени морфолог в эндоскопической операционной не присутствовал. При спорных или неинформативных результатах исследования, а также в случаях, когда требовалось большее, чем было получено в результате ТИП, количество биологического материала для проведения уточняющей диагностики (иммуноцитохимическое, генетическое исследование) – выполнялась повторная ЭУС-ТИП.

Все исследования проводились в условиях премедикации: папаверин 2,0, кеторол 1,0, димедрол 2,0 в/м, для оптимизации условий эндоскопической ультразвуковой визуализации использовался раствор пеногасителя (Эспумизан) *per os*.

Всем 89 пациентам были выполнены ЭУС-ТИП с целью получения материала для морфологической верификации диагноза (табл. 2).

Таблица 2. Характеристика объектов ЭУС-ТИП

Объект ЭУС-ТИП	Количество наблюдений, <i>n</i>
Первичный опухолевый очаг	5
Лимфаденопатия	72
Надпочечник	12
Всего	89

ЭУС-ТИП первичного очага

6 ТИП первичного опухолевого очага были выполнены у 5 пациентов. При однократной ЭУС-ТИП получить информативный материал удалось не у всех пациентов, а лишь у 4, в связи с чем в 1 наблюдении была однократно выполнена повторная пункция (для подтверждения принадлежности опухоли мелкоклеточному раку).

При первичной (в 4 наблюдениях) и повторной (в 1 случае) ЭУС-ТИП верифицирован диагноз рака легкого и уточнена морфологическая структура опухоли.

ЭУС-ТИП лимфатических узлов

Выбор визуализированных при ЭУС увеличенных лимфатических узлов для ЭУС-ТИП осуществлялся при условии их доступности, безусловной безопасности выполнения процедуры (отсутствие предложения сосудистых структур по маршруту пункционной иглы), а также при их соответствии N2-критерию.

83 ТИП лимфатических узлов были выполнены у 72 из 89 пациентов: у 71 – объектом ТИП были лимфатические узлы средостения, у 1 – лимфатический узел верхнего этажа брюшной полости.

При единственной (первичной) ЭУС-ТИП информативный материал удалось получить не у всех пациентов.

При выполнении однократной ЭУС-ТИП биопсийный материал был информативным и достаточным для суждения о диагнозе в 60 из 72 случаев: у 50 пациентов был верифицирован диагноз рака легкого и подтвержден метастатический характер лимфаденопатии, у 10 – лимфаденопатия была расценена как неопухолевая (реактивные изменения лимфатических узлов). В 3 из 72 случаев полученный в результате ЭУС-ТИП пунктат был представлен кровью, повторно ЭУС-ТИП лимфатических узлов у этих пациентов не выполнялась.

У 9 из 72 пациентов потребовалось выполнение более чем однократной ЭУС-ТИП, в том числе у 8 – двукратной, у 1 – трехкратной. После выполнения повторной ЭУС-ТИП элементы крови были получены у 6 из 8 пациентов (на основании морфологического заключения о наличии в исследуемом материале форменных элементов крови, делающих цитологическую оценку невозможной, пациенты повторно для выполнения ЭУС-ТИП не направлялись); у 2 из 8 пациентов после выполнения повторной ЭУС-ТИП был констатирован неопухолевый характер лимфаденопатии.

Трехкратная ЭУС-ТИП, подтвердившая подозрение о саркоидозном характере лимфаденопатии, потребовалась лишь 1 из 72 пациентов, которому при ранее двукратно выполненных ТИП данные морфологического исследования выносили лишь предположение о саркоидозе.

ЭУС-ТИП надпочечника

Надпочечники нередко становятся мишенью для метастазирования при раке легкого. У 12 пациентов, в случаях, когда лишь увеличенный надпочечник мог стать объектом для получения биопсийного материала с целью верификации диагноза рака легкого и стадирования заболевания мало-

инвазивным способом, выполнено 16 ЭУС-ТИП. При однократной ЭУС-ТИП информативный материал был получен у 9 больных, двукратная ЭУС-ТИП выполнялась в 2 случаях, трехкратная – в одном (доказана принадлежность поражения надпочечника у пациента, страдающего аденокарциномой легкого, аденокарциномой надпочечника). В результате морфологического исследования биопсийного материала, полученного путем ЭУС-ТИП, опухолевый характер изменений надпочечника установлен у 9 больных, гиперплазия надпочечника – у 2, элементы крови, не позволившие идентифицировать поражение надпочечника, – у 1 пациента.

В табл. 3 представлена общая характеристика клинического материала по количеству ЭУС-ТИП, потребовавшихся для уточнения диагноза либо для стадирования рака легкого у пациентов с известной морфологической структурой опухоли: а) однократных – при отсутствии проблем морфологической интерпретации биоптатов, полученных при ЭУС-ТИП; б) дву- и трехкратных – при неинформативности, недостаточности, неадекватности биопсийного материала, полученного при предыдущей/предыдущих ЭУС-ТИП. У 89 пациентов было выполнено 105 ЭУС-ТИП. По биопсийному материалу, полученному путем однократной или (в ряде случаев) повторных ЭУС-ТИП, диагностические задачи удалось решить у 79 пациентов; неинформативное морфологическое заключение по материалу ЭУС-ТИП было получено у 10 из 89 больных.

У 33 из 79 пациентов с информативными результатами ЭУС-ТИП тонкоигольная пункция была выполнена для морфологической верификации диагноза: у 28 больных объектом пункции были увеличенные лимфатические узлы, у 5 – первичный опухолевый очаг. У 10 из 33 пациентов попытки морфологической верификации диагноза малоинвазивным способом ранее не предпринимались; в результате ЭУС-ТИП во всех случаях был установлен диагноз, проведены стадирование опухолевого поражения и соответствующее лечение. У 23

из 33 пациентов в прошлом предпринимались неоднократные безуспешные попытки морфологической верификации диагноза с помощью других малоинвазивных методов: в 11 наблюдениях периферического рака легкого была выполнена бронхоскопия с бронхоальвеолярным лаважем, в 10 случаях центрального рака легкого – бронхоскопия с щипцовой биопсией, в 9 – чрескожная пункция первичного опухолевого очага.

В 46 из 79 наблюдений ЭУС-ТИП выполнялась с целью стадирования опухолевого поражения у больных с ранее верифицированным диагнозом рака легкого.

В 10 из 89 наблюдений очаговых поражений легкого заключение по результатам морфологического исследования материала ЭУС-ТИП оказалось неинформативным. Были применены иные малоинвазивные способы получения биопсийного материала: а) бронхоскопия со щипцовой биопсией (у 6), б) чрескожная пункция первичной опухоли под КТ-контролем (у 2), в) ЭБУС-ТИП – трансбронхиальная пункция первичного очага (у 1) и увеличенного лимфатического узла средостения (у 1), соответственно. У 9 из 10 пациентов в итоге диагноз был уточнен. У 1 из 10 больных, несмотря на применение каждого возможного способа малоинвазивного получения материала для морфологического исследования, диагноз не был верифицирован, а от выполнения торакоскопии или торакотомии с диагностической целью пациент отказался.

Бронхоскопия со щипцовой биопсией была выполнена 49 (55%) из 89 пациентов: у 33 из 49 – морфологическое исследование оказалось информативным, у 16 судить о морфологической природе патологического очага, ассоциируемого с центральным раком легкого, оказалось невозможно.

ЭБУС-ТИП. Трансбронхиальное ультразвуковое исследование с ТИП было выполнено у 8 пациентов: у 5 удалось морфологически верифицировать диагноз, у 3 биопсийный материал, полученный путем ЭБУС-ТИП, оказался неинформативным.

Таблица 3. Результаты морфологического исследования образцов ткани, полученных путем ЭУС-ТИП

Результат морфологического исследования	Количество пациентов, n	ТИП, n			
		однократная	двукратная	трехкратная	всего
Аденокарцинома (НМРЛ)	44	44	–	–	44
Плоскоклеточный (НМРЛ)	12	12	–	–	12
Нейроэндокринный (МРЛ)	7	6	1	–	8
Лимфоидная ткань	12	10	2	–	14
Саркоидоз	1	–	–	1	3
Гиперплазия надпочечника	2	1	1	–	3
Аденокарцинома надпочечника	1	–	–	1	3
Элементы крови	10	3	7	–	17
В с е г о	89	76	11	2	104

Примечание. ТИП – тонкоигольная пункция; НМРЛ – немелкоклеточный рак легкого; МРЛ – мелкоклеточный рак легкого.

Таблица 4. Информативность малоинвазивных методов получения материала для морфологической верификации диагноза

Показатель	ЭУС-ТИП	Бронхоскопия	ЭБУС	ЧС-ТИП	БАЛ
Количество (n)	89	49	8	15	23
Верификация получена, %	88,8	67,3	62,5	48,3	26
Верификация не получена, %	11,2	36,7	37,5	51,7	74

Чрескожная пункция (ЧС-ТИП) выполнена у 31 пациента: у 15 из них удалось морфологически подтвердить опухолевый характер обнаруженных изменений, в том числе у 2 больных в результате цитологического исследования плевральной жидкости; у 16 пациентов данный способ получения материала для морфологического исследования оказался неэффективным.

Бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ) был выполнен в ходе бронхоскопии у 23 пациентов с периферическим раком легкого: у 6 из них удалось морфологически верифицировать диагноз, в 17 случаях БАЛ оказался неинформативным.

Результаты

При проведении однократной ЭУС-ТИП лимфатических узлов диагностические задачи удалось решить у 60 (83,3%) из 72 больных. Повторное проведение ЭУС-ТИП (2-кратное, 3-кратное) при неинформативном биопсийном материале, полученном при предыдущей ЭУС-ТИП, позволило повысить показатель эффективности методики до 87,5% (в 12,5% случаев по материалу ЭУС-ТИП диагноз не выставлен).

При проведении однократной ЭУС-ТИП первичного опухолевого очага диагноз удалось верифицировать в 83,3% случаев, а при выполнении повторных ЭУС-ТИП – в 100% наблюдений.

ЭУС-ТИП увеличенного надпочечника при однократном выполнении позволила верифицировать принадлежность поражения метастазам рака легкого в 75% случаев, при выполнении повторных ТИП – в 91,7%; в 8,3% морфологически диагноз верифицировать не удалось.

В целом у 79 (88,8%) из 89 пациентов с помощью ЭУС-ТИП удалось получить морфологическое подтверждение диагноза рака легкого.

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. (ред.) Статистика злокачественных новообразований в России и странах СНГ в 2012 г. ИГ РОНЦ, 2014. 226 с.
2. Chansky K., Sculier J.P., Crowley J.J. et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer // J. Thorac. Oncol. 2009. Vol. 4. P. 792–801.

Данные, относящиеся к информативности малоинвазивных методов получения образцов ткани для морфологической верификации диагноза у больных с наличием или подозрением на наличие рака легкого, представлены в таблице 4.

Осложнений, связанных с выполнением ЭУС-ТИП, а также осложнений и побочных эффектов в ближайшем периоде после ее выполнения не было.

Выводы

ЭУС-ТИП – высокоинформативный способ получения биопсийного материала для морфологической верификации диагноза, безопасная, хорошо переносимая процедура, которая может быть рекомендована к применению в амбулаторных условиях и не требует обязательной госпитализации пациентов.

Помимо этой основной задачи, ЭУС-ТИП позволяет объективизировать установление клинической стадии заболевания (в обсуждаемом контексте – рака легкого). Универсальность ЭУС-ТИП подтверждается возможностью получения образцов ткани из: а) первичного опухолевого очага при его доступности для ЭУС-визуализации, б) увеличенных лимфатических узлов средостения для стадирования рака легкого по N-критерию (4-я правая и левая, 7-я группы лимфатических узлов); в) отдаленных метастатических очагов (в надпочечнике, увеличенных лимфоузлах верхнего этажа брюшной полости, др.).

ЭУС-ТИП существенно расширяет возможности объективизации уточняющей диагностики рака легкого, выбора рациональной тактики лечения, основанного на объективной оценке морфологической структуры опухоли и реальной распространенности опухолевого поражения.

3. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M. et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2008, National Cancer Institute. Bethesda, MD, 2011.

4. Pfister D.G., Johnson D.H., Azzoli C.G. et al. American Society of Clinical Oncology. Treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003 // J. Clin. Oncol. 2004. Vol. 22. P. 330–5310.

5. Annema J.T., Versteegh M.I., Veselic M. et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer and its impact on surgical staging // *J. Clin. Oncol.* 2005. Vol. 23. P. 8357–8361.
6. Oliver T.W. Jr, Bernardino M.E., Miller J.I. et al. Isolated adrenal masses in non-small cell bronchogenic carcinoma // *Radiology.* 1984. Vol. 153. P. 217–218.
7. Бурдюков М.С., Нечипай А.М., Юричев И.Н. и др. Методические рекомендации по выполнению эндоскопической ультрасонографии из просвета верхних отделов желудочно-кишечного тракта в режиме конвексного сканирования и тонкоигольной пункции под ее контролем // *Клин. эндоскопия.* 2012. № 4. (36). С. 2–27.
8. Colella S., Vilman P., Konge L., Clementsen P.F. Endoscopic ultrasound in the diagnosis and staging of lung cancer // *Endosc. Ultrasound.* 2014. Vol. 3, N 4. P. 205–212.
9. Silvestri G.A., Gonzalez A.V., Jantz M.A. et al. Methods for staging nonsmall cell lung Cancer: Diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines // *Chest.* 2013. Vol. 143. P. e211S–e250S.
10. Mazzone P., Jain P., Arroliga A.C., Matthay R.A. Bronchoscopy and needle biopsy techniques for diagnosis and staging of lung cancer // *Clin. Chest Med.* 2002. Vol. 23, N 1. P. 137–158.
11. Rivera M.P., Mehta A.C. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. 2nd ed. American College of Chest Physicians // *Chest.* 2007. Vol. 132, N 3. Suppl. P. 131S–148S.
12. Binesh F., Pirdehghan A., Mirjalili M.R. et al. Comparative assessment of the diagnostic value of transbronchial lung biopsy and bronchoalveolar lavage fluid cytology in lung cancer // *Asian Pac. J. Cancer Prev.* 2015. Vol. 16, N 1. P. 201–204
13. Soja J., Szlubowski A., Wasowski D., Kuzdzal J. et al. Transbronchial needle aspiration as a diagnostic method of mediastinal adenopathy // *Przegl. Lek.* 2005. Vol. 62, N 2. P. 102–104.
14. Kurimoto N., Nakamura H., Miyazawa T. Overview of endobronchial ultrasonography in chest medicine // *J. Med. Ultrasound.* 2009. Vol. 17. P. 31–43.
15. Annema J.T., van Meerbeeck J.P., Rintoul R.C. et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial // *JAMA.* 2010. Vol. 304, N 20. P. 2245–2252.
16. Roberts M.E., Neville E., Berrisford R.G., Antunes G. et al. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. BTS Pleural Disease Guideline Group // *Thorax.* 2010. Vol. 65, suppl. 2. P. ii32–ii40.
17. Menzies R., Charbonneau M. Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease // *Ann. Intern. Med.* 1991. Vol. 114, N 4. P. 271–276.
18. Boutin C., Viallat J.R., Cargnino P., Fariße P. Thoracoscopy in malignant pleural effusions // *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981. Vol. 124, N 5. P. 588–592.
19. Herth F.J. Nonsurgical staging of the mediastinum: EBUS and EUS // *Semin. Respir. Crit. Care Med.* 2011 Feb. Vol. 32, N 1. P. 62–68.
20. Lemaire A., Nikolic I., Petersen T. et al. Nine-year single center experience with cervical mediastinoscopy: complications and false negative rate // *Ann. Thorac. Surg.* 2006. Vol. 82, N 4. P. 1185–1189; discussion 1189–1190.
21. Schreiber G., McCrory D.C. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence // *Chest.* 2003. Vol. 123, N 1. Suppl. P. 115S–128S.
22. Tomiyama N., Yasuhara Y., Nakajima Y. et al. CT-guided needle biopsy of lung lesions: a survey of severe complication based on 9783 biopsies in Japan // *Eur. J. Radiol.* 2006. Vol. 59, N 1. P. 60–64.
23. Bolliger C.T., Mathur P.N., Beamis J.F. et al. European Respiratory Society/American Thoracic Society ERS/ATS statement on interventional pulmonology. *European Respiratory Society/American Thoracic Society* // *Eur. Respir. J.* 2002. Vol. 19, N 2. P. 356–373.
24. Beslic S., Zukic F., Milisic S. Percutaneous transthoracic CT guided biopsies of lung lesions; fine needle aspiration biopsy versus core biopsy // *Radiol. Oncol.* 2012. Vol. 46, N 1. P. 19–22.
25. Sears D., Hajdu S.I. The cytologic diagnosis of malignant neoplasms in pleural and peritoneal effusions // *Acta Cytol.* 1987. Vol. 31, N 2. P. 85–97.
26. Billah S., Stewart J., Staerckel G. et al. EGFR and KRAS mutations in lung carcinoma: molecular testing by using cytology specimens // *Cancer Cytopathol.* 2011. Vol. 119, N 2. P. 111–117.

References

1. Davydov M.I., Acksel E.M. The incidence of oncological diseases in Russia and CIS in 2012. Moscow : Izdatel'skaya gruppa RONTs, 2014: 226 p. (in Russian).
2. Chansky K., Sculier J.P., Crowley J.J. et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer // *J. Thorac. Oncol.* 2009. Vol. 4. P. 792–801.
3. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M. et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2008, National Cancer Institute. Bethesda, MD, 2011.
4. Pfister D.G., Johnson D.H., Azzoli C.G. et al. American Society of Clinical Oncology. Treatment of unresectable non-small cell lung cancer guideline: update 2003. *J Clin Oncol.* 2004; Vol. 22: 330–5310.
5. Annema J.T., Versteegh M.I., Veselic M., et al. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in the diagnosis and staging of lung cancer and its impact on surgical staging. *J Clin Oncol.* 2005; Vol. 23: 8357–61.
6. Oliver T.W. Jr, Bernardino M.E., Miller J.I., et al. Isolated adrenal masses in non-small cell bronchogenic carcinoma. *Radiology.* 1984; Vol. 153: 217–8.
7. Burdyukov M.S., Nечипай А.М., Юричев А.Н., et al. Guidelines for the implementation of endoscopic ultrasonography from the lumen of the upper gastrointestinal tract mode Convex scan and fine needle puncture under its control. *Kliniches-*

- kaya endoskopiya [Clinical Endoscopy]. 2012; Vol. 4. (36): 2–27. (in Russian)
8. Colella S., Vilman P., Konge L., Clementsen P.F. Endoscopic ultrasound in the diagnosis and staging of lung cancer. *Endosc Ultrasound*. 2014; Vol. 3 (4): 205–12.
 9. Silvestri G.A., Gonzalez A.V., Jantz M.A., et al. Methods for staging nonsmall cell lung Cancer: Diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed. American College of Chest Physicians evidence-based clinical practiceguidelines. *Chest*. 2013; Vol. 143: e211S–e50S.
 10. Mazzone P., Jain P., Arroliga A.C., Matthay R.A. Bronchoscopy and needle biopsy techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin Chest Med*. 2002; Vol. 23 (1): 137–58.
 11. Rivera M.P., Mehta A.C. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines. 2nd ed. American College of Chest Physicians. *Chest*. 2007; Vol. 132 (3). Suppl.: 131S–48S.
 12. Binesh F., Pirdehghan A., Mirjalili M.R., et al. Comparative assessment of the diagnostic value of transbronchial lung biopsy and bronchoalveolar lavage fluid cytology in lung cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2015; Vol. 16 (1): 201–4.
 13. Soja J., Szlubowski A., Wasowski D., Kuzdzal J., et al. Transbronchial needle aspiration as a diagnostic method of mediastinal adenopathy. *Przegl Lek*. 2005; Vol. 62 (2): 102–4.
 14. Kurimoto N., Nakamura H., Miyazawa T. Overview of endobronchial ultrasonography in chest medicine // *J. Med. Ultrasound*. 2009. Vol. 17. P. 31–43.
 15. Annema J.T., van Meerbeeck J.P., Rintoul R.C., et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial // *JAMA*. 2010 Nov 24. Vol. 304, N 20. P. 2245–2252.
 16. Roberts M.E., Neville E., Berrisford R.G., Antunes G. et al. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *BTS Pleural Disease Guideline Group. Thorax*. 2010; Vol. 65, suppl. 2: ii32–ii40.
 17. Menzies R., Charbonneau M. Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease. *Ann Intern Med*. 1991; Vol. 114, N 4: 271–6.
 18. Boutin C., Viallat J.R., Cargnino P., Farisse P. Thoracoscopy in malignant pleural effusions. *Am Rev Respir Dis*. 1981; Vol. 124 (5): 588–92.
 19. Herth F.J. Nonsurgical staging of the mediastinum: EBUS and EUS. *Semin Respir Crit Care Med*. 2011; Vol. 32 (1): 62–8.
 20. Lemaire A., Nikolic I., Petersen T., et al. Nine-year single center experience with cervical mediastinoscopy: complications and false negative rate. *Ann Thorac Surg*. 2006; Vol. 82 (4): 1185–9; discussion 1189–90.
 21. Schreiber G., McCrory D.C. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest*. 2003; Vol. 123 (1). Suppl.: 115S–28S.
 22. Tomiyama N., Yasuhara Y., Nakajima Y. et al. CT-guided needle biopsy of lung lesions: a survey of severe complication based on 9783 biopsies in Japan. *Eur J Radiol*; 2006; Vol. 59 (1): 60–4.
 23. Bolliger C.T., Mathur P.N., Beams J.F., et al. European Respiratory Society/American Thoracic Society ERS/ATS statement on interventional pulmonology. *European Respiratory Society/American Thoracic Society. Eur Respir J*. 2002; Vol. 19 (2): 356–73.
 24. Beslic S., Zukic F., Millisic S. Percutaneous transthoracic CT guided biopsies of lung lesions; fine needle aspiration biopsy versus core biopsy. *Radiol Oncol*. 2012; Vol. 46 (1): 19–22.
 25. Sears D., Hajdu S.I. The cytologic diagnosis of malignant neoplasms in pleural and peritoneal effusions. *Acta Cytol*. 1987; Vol. 31 (2): 85–97.
 26. Billah S., Stewart J., Staerkel G., et al. EGFR and KRAS mutations in lung carcinoma: molecular testing by using cytology specimens. *Cancer Cytopathol*. 2011; Vol. 119 (2): 111–7.