

© О.А. Малихова, Л.В. Черкес, Р.С. Савосин, 2019

УДК 616.24-006.6-07

ЗНАЧИМОСТЬ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ТРАНСБРОНХИАЛЬНОЙ ПУНКЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЛЕГКОГО

О.А. Малихова, Л.В. Черкес, Р.С. Савосин

ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России,
г. Москва

SIGNIFICANCE OF THE ENDOSCOPIC ULTRASONIC TRANSBRONCHIAL PUNCTION IN THE DIAGNOSIS OF LUNG CANCER

O.A. Malikhova, L.V. Cherkess, R.S. Savosin

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the MH of RF, Moscow

Малихова Ольга Александровна — доктор медицинских наук, профессор, заведующая отделением эндоскопическим ФГБУ «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России
115478, г. Москва, Каширское шоссе, д. 23, e-mail: malikhova@inbox.ru

Malikhova O.A. — D. Sc. (Medicine), Professor, Head of Endoscopic Department of the N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology of the MH of RF
23 Kashirskoe highway, Moscow, Russian Federation, 115478, e-mail: malikhova@inbox.ru

Реферат

Целью работы явилась оценка использования эндобронхиальной ультрасонографии с тонкоигольной пункцией лимфатических узлов средостения для диагностики периферического рака легкого. В исследование включено 56 пациентов (29 мужчин и 27 женщин), которым было выполнено эндобронхиальное ультразвуковое исследование с последующей трансbronхиальной биопсией группы лимфатических узлов. Полученный материал при трансbronхиальной пункции исследовался с использованием жидкостной цитологии. Результаты морфологических заключений были разделены в зависимости от размеров пунктированных лимфатических узлов и точности полученного материала. Наилучшая эффективность верификации опухолевого поражения была достигнута при пункции лимфоузлов размерами 1,5-3 см (46%) и более 3 см (78%). При размерах лимфатических узлов менее 1,5 см не удалось получить морфологическое подтверждение ни в одном из случаев. Таким образом, эндобронхиальная ультрасонография представляет собой хорошо зарекомендовавший себя малоинвазивный метод для N-стадирования рака легкого при поражении лимфатических узлов средостения. Точность получения материала путем тонкоигольной пункции под эндобронхиальной навигацией во многом зависит от размера пораженного лимфатического узла.

Ключевые слова: эндобронхиальная ультрасонография, периферические образования легких, трансbronхиальная биопсия.

Abstract

The aim of the work was to evaluate the use of endobronchial ultrasonography with fine needle puncture of mediastinal lymph nodes for the diagnosis of peripheral lung cancer. The study included 56 patients (29 men and 27 women) who underwent endobronchial ultrasound followed by a transbronchial biopsy of a group of lymph nodes. The obtained material was investigated using liquid Cytology in case of transbronchial puncture. The results of morphological conclusions were divided depending on the size of the punctured lymph nodes and the accuracy of the obtained material. The best efficiency of tumor lesion verification was achieved with lymph node puncture of 1.5-3 cm (46%) and more than 3 cm (78%). When the size of the lymph nodes is less than 1.5 cm, it was not possible to obtain morphological confirmation in any of the cases. Thus, endobronchial ultrasonography is a well-established minimally invasive method for N-staging lung cancer in mediastinal lymph nodes. The accuracy of obtaining the material by fine needle puncture under endobronchial navigation depends largely on the size of the affected lymph node.

Key words: endobronchial ultrasonography, peripheral lung formations, transbronchial biopsy.

Введение

Согласно данным Всемирной организации здравоохранения, рак легкого остается нерешенной проблемой в современной онкологии. Ежегодно в мире регистрируется 1,8 млн новых случаев рака легкого, при этом более 1,59 млн человек погибает от этого заболевания (19,4% всех смертей от рака и около 3% общей смертности) [1]. В последние годы в России, в структуре смертности доля умерших от злокачественных новообразований составила 15,6% (295 729 случаев), из них наибольший удельный вес составляют опухоли трахеи, бронхов, легкого (17,4%). Каждая пятая злокачественная опухоль, диагностируемая у мужчин (21,1%), локализуется в органах дыхания, у женщин доля этих опухолей почти в 5 раз ниже (4,2%) [2].

В первый год от установленного диагноза рак легкого погибает 49,6% больных [3]. Соотношение «заболеваемость — смертность» при раке легкого одно из самых неблагоприятных — умирают 95,6% заболевших [4-6]. Проблема рака легкого перестала быть только медицинской и приобрела социальный характер, что обусловлено быстрым ростом заболеваемости, большими затратами на диагностику и лечение и неудовлетворительными отдаленными результатами лечения. В России, за последний год, впервые выявлено 56 545 больных с диагнозом рак легкого. Средний возраст заболевших составил 65,6 лет. Из них с I-II стадиями было 29,4%, с III стадией — 27,9%, IV стадией — 40,8% [2]. Только 10-20% из вновь заболевших могут быть прооперированы, из которых радикальная операция возможна не более чем у 70-80% больных [6-10].

Эффективность лечения рака легкого зависит от стадии болезни, возможности проведения оперативного вмешательства и его радикальности. Достойной альтернативы хирургическому лечению рака легкого на сегодняшний день до сих пор нет. Медиана выживаемости у больных неоперабельным раком легкого после химиотерапии составляет около 6,5 месяцев, 1-летняя выживаемость доходит до 25%. Медиана выживаемости у больных неоперабельным раком легкого после лучевой терапии составляет около 10 мес., а 3-летняя выживаемость — не более 5%. При одновременной химио-лучевой терапии 5-летняя выживаемость повышается до 20% [15-18].

Несмотря на известные скрининговые рентгенологические методы диагностики выявление рака легкого, на сегодняшний день не позволяют нам увеличить количество пациентов с ранними стадиями (I-II стадии). Цитологическое исследование мокроты также не показало преимуществ в выявлении ранних стадий заболевания и снижения смертности.

На фоне роста общего показателя возможностей морфологической верификации опухолей, наименьший удельный вес морфологически верифицированного диагноза имеет рак поджелудочной железы — 64,1%, печени — 66,3%, трахеи, бронхов, легкого — 77,8% [2]. Учитывая отсутствие морфологической верификации опухоли невозможно установить стадию процесса, а значит определить тактику лечения.

Все это остается актуальными не только для онкологии, но и для других сфер медицины.

Создание и внедрение в клиническую практику новейших видеоэндоскопических систем существенно улучшает возможности ранней диагностики рака легкого. В настоящее время видеоэндоскопическое исследование в установлении рака легкого является окончательным и определяющим, однако четко выработанного алгоритма обследования как при подозрении на рак легкого, так и в определении стадии процесса в России нет. Также, необходимо отметить, что стандартные методы забора биопсийного материала при видеоэндоскопическом исследовании, зачастую являются неудовлетворительными и не всегда позволяют установить морфологическую принадлежность опухоли.

Исторически, с 1980-х гг., бронхологи во всем мире использовали метод обычной трансбронхиальной тонкоигольной аспирации под контролем радиального ультразвукового датчика для стадирования рака легкого при поражении регионарных медиастинальных лимфатических узлов [11].

С появлением EBUS-TBNA стали использовать интегрированные в бронхоскоп конвексные зонды [14], при использовании которых трансбронхиальная пункция контролировалась в режиме реального времени.

В Российской Федерации получения диагностического материала при лимфаденопатии средостения являлась видеоторакоскопия с би-

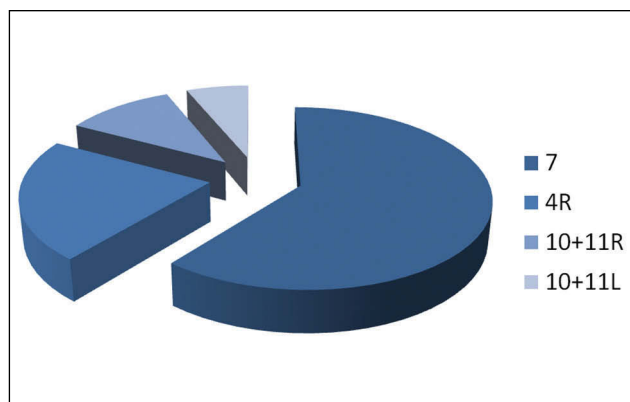


Рис. 1. Группы лимфатических узлов
Fig. 1. Groups of lymph nodes

опсией медиастинальных лимфатических узлов, за рубежом — видеомедиастиноскопия [12, 13].

Доказанным преимуществом хирургического метода является прямая визуализация лимфатических узлов во время биопсии, получение достаточного количества материала для постановки «надежного» морфологического диагноза. Однако данный метод связан с возможными осложнениями, как и любой хирургический метод и экономически менее выгодный [14].

Низкий уровень морфологической верификации диагноза рака легкого, не превышающий 74% и трудности объективного N-стадирования требуют совершенствования диагностических методик. Пункционные методики под контролем эндосонографии (EUS-FNA и EBUS-TBNA) рассматриваются в настоящее время как дополнительные, однако их чувствительность и специфичность по данным опубликованных исследований зарубежных авторов превышает таковые при медиастиноскопии. Так, чувствительность и точность EUS-FNA при ПЭТ-положительных средостенных лимфатических узлах составляет 93% и 94% соответственно, а диагностическая чувствительность EBUS-TBNA составляет 89% [20]. При этом комбинация обеих методик позволяет получить материал для морфологической верификации практически из всех групп лимфатических узлов средостения с диагностической точностью до 98% [21].

Низкий риск осложнений и биопсия, выполняемая в режиме реального времени, которую при необходимости можно повторно проводить, используя EUS-FNA и EBUS-TBNA с целью

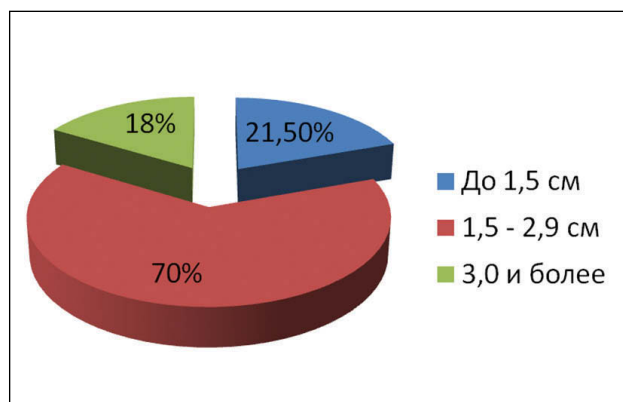


Рис. 2. Размер лимфатических узлов*
Fig. 2. The size of the lymph nodes*

*Примечание: * — в 9,5% — единовременная пункция различных групп лимфатических узлов*
*Note: * — in 9.5% — a single puncture of various groups of lymph nodes*

получения необходимого количества материала для проведения молекулярно-генетических исследований, является основным условием современной таргетной терапии рака легкого, требующей перехода от исключительно гистологической/цитологической классификации к выделению подтипов на основе статуса мутации, особенно в подтипах немелкоклеточного (аденокарциномы) рака легкого [19].

С учетом приведенных выше проблем диагностики рака легкого в отделении эндоскопии НМИЦ им. Н.Н. Блохина разработана комплексная программа диагностики, которая объединяет систематизированные данные прошлых лет и дополнена новыми современными методиками.

Выработанный алгоритм эндоскопического обследования при уточняющей диагностики улучшает эффективность стадирования рака



Рис. 3. Варианты морфологии опухоли
Fig. 3. Tumor morphology options

Таблица 1. Зависимость размеров пунктированных лимфатических узлов и точности полученного материала

Table 1. The dependence of the size of punctured lymph nodes and the accuracy of the material

Размеры лимфатических узлов	Количество пациентов (%)	Верификация лимфоидной ткани в пунктате (%)	Морфологическое подтверждение опухоли (%)
До 1,5 см	12 (21,5%)	8 (67%)	0
1,5-2,9 см	39 (70%)	29 (74%)	18 (46%)
3,0 см и более	10 (18%)	10 (100%)*	7 (78%)

*Примечание: * — в 1 случае (10%) выявлено туберкулезное поражение*

*Note: * — in 1 case (10%) a tuberculous lesion was detected*

легкого, а соответственно, позволяет вовремя и корректно определить тактику лечения.

Материал и методы

За последние несколько месяцев в отделении эндоскопии НМИЦ им. Н.Н. Блохина выполнено 56 трансбронхиальных пункций лимфатических узлов средостеня различных групп.

В настоящее время полученный при трансбронхиальной пункции материал исследуется с использованием жидкостной цитологии. Это современный метод, основанный на стандартизации технологии приготовления тонкослойных или монослойных цитологических препаратов из жидкой клеточной суспензии, полученной при выполнении, пункции. Клетки в таких мазках располагаются практически в один слой, что позволяет добиться максимального качества монослоя и свести к нулю потери клеточного материала, используя специальные консервирующие жидкости (Cytospin-3) и центрифуги.

Среди всех пациентов, вошедших в научный анализ, было 29 мужчин и 27 женщин. Выявленные группы лимфатических узлов распределились следующим образом (рис. 1).

По критериям оценки также определялся размер пунктируемых лимфатических узлов (рис. 2).

Результаты

В результате анализа полученных морфологических заключений, мы получили следующие данные о зависимости размеров пунктирован-

ных лимфатических узлов и точности полученного материала (табл. 1).

Среди подтвержденных верифицированных лимфатических узлов мы получили следующие морфологические формы (рис. 3).

Таким образом, исходя из полученных нами результатов, можно сделать **выводы**:

1. Трансбронхиальная тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем эндосонографии (EBUS-TBNA) представляет собой хорошо зарекомендовавший себя малоинвазивный метод для N-стадирования рака легкого при поражении лимфатических узлов средостеня.

2. Исторически, грудные лимфатические узлы, доступные для EBUS-TBNA включают группы 2-4, 7 и 10-12.

3. Точность получения материала, безусловно, зависит от размера пораженного лимфатического узла.

4. Использование метода жидкостной цитологии позволяет выделить клеточный материал даже из минимального количества пунктата.

Литература

1. Epidemiology of lung cancer worldwide. Source: GLOBOCAN, 2012. Ссылка на сайт: http://globocan.iarc.fr/Pages/fact_sheets_cancer.aspx
2. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2016 году (заболеваемость и смертность). — М.: ФГБУ «МНИ-ОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2018.

3. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2015 году. — М.: ФГБУ «МНИОИ им. П.А. Герцена» Минздрава России, 2017. — С. 4-5, 131-132.
4. Федеральная служба государственной статистики Российской Федерации. Ссылка на сайт: http://www.gks.ru/wps/wcm/connect/rosstat_main/rosstat/ru/
5. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. — СПб.: ООО «ИПК БИОНТ», 2007. — 422 с.
6. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Рак легкого. — М.: Медицина, 1994. — 160 с.
7. Бычков М.Б. Химиотерапия распространенного немелкоклеточного рака легкого // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2003. — 1. — С. 8-12.
8. Bergman B., Aaronson N.K., Ahmedzai S., et al. The EORTC QLQ-LC13: A modular supplement to the EORTC Core Quality of Life Questionnaire (QLQ-C30) for use in lung cancer clinical trials // Eur. J. Cancer. — 1994. — 30A. — P. 635-642.
9. Берлавлетов С. Причины смерти радикально оперированных больных раком легкого // Вопр. онкологии. — 1978. — 24 (2). — С. 88-92.
10. Полоцкий Б.Е., Давыдов М.И. Хирургическое лечение больных немелкоклеточным раком легкого III стадии // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. — 2004. — 1. — С. 33-43.
11. Wang K.P. et al. Transbronchial needle aspiration of a mediastinal mass: therapeutic implications // Thorax. — 1983. — Vol. 38, №7. — P. 556-557.
12. Navani N. et al. Endobronchial ultrasound — guided transbronchial needle aspiration prevents mediastinoscopies in the diagnosis of isolated mediastinal lymphadenopathy: a prospective trial // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine. — 2012. — Vol. 186, №3. — P. 255-260.
13. McManus T.E. et al. Isolated mediastinal adenopathy: the case for mediastinoscopy // The Ulster medical journal. — 2008. — Vol. 77, №2. — P. 97-101.
14. Karfis E.A. et al. Video-assisted cervical mediastinoscopy: our seven-year experience // Interactive cardiovascular and thoracic surgery. — 2008. — Vol. 7, №6. — P. 1015-1018.
15. Bradley J.D., Paulus R., Komaki R. Standard-dose versus high-dose conformal radiotherapy with concurrent and consolidation carboplatin plus paclitaxel with or without cetuximab for patients with stage IIIA or IIIB non-small-cell lung cancer (RTOG 0617) // Lancet Oncol. — 2015. — 2. — P. 187-199. doi: 10.1016/S1470-2045(14)71207-0.
16. Curran W.J. Jr., Paulus R., Langer C.J., et al. Sequential vs concurrent chemoradiation for stage III non-small cell lung cancer: randomized phase III trial RTOG 94 // J. Natl. Cancer Inst. — 2011. — 103 (19). — P. 1452-1460. doi: 10.1093/jnci/djr325.
17. De Ruyscher D., Botterweck A., Dirx M., et al. Eligibility for concurrent chemotherapy and radiotherapy of locally advanced lung cancer patients: a prospective, population-based study // Ann. Oncol. — 2009. — 20 (1). — P. 98-102. doi: 10.1093/annonc/mdn559.
18. Rigas J.R., Kelly K. Current treatment paradigms for locally advanced nonsmall cell lung cancer // J. Thorac. Oncol. — 2007. — 2 (Suppl. 2). — P. 77-85.
19. Tracy L. et al., 2017, Sakakibara R. et al., 2017.
20. Dietrich C.F., 2015.
21. Vilmann P., 2015.