

*На правах рукописи*



**СКОРОХОД**  
**Андрей Андреевич**

**ВИДЕОАССИСТИРОВАННАЯ МЕДИАСТИНАЛЬНАЯ  
ЛИМФАДЕНЭКТОМИЯ В ОПРЕДЕЛЕНИИ N-СТАДИИ  
НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО**

3.1.9. Хирургия

**АВТОРЕФЕРАТ**  
диссертации на соискание ученой степени  
кандидата медицинских наук

Санкт-Петербург – 2021

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

**Научный руководитель:**

доктор медицинских наук, профессор **Яблонский Пётр Казимирович**

**Официальные оппоненты:**

**Корымасов Евгений Анатольевич** - доктор медицинских наук, профессор, федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Самарский государственный медицинский университет» Министерства здравоохранения Российской Федерации, кафедра хирургии Института профессионального образования, заведующий

**Рябов Андрей Борисович** – доктор медицинских наук, Московский научно-исследовательский онкологический институт имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации, заместитель генерального директора по хирургии, руководитель отдела торакоабдоминальной онкохирургии

**Ведущая организация:** Федеральное государственное бюджетное образовательное учреждение высшего образования «Первый Санкт-Петербургский государственный медицинский университет имени академика И.П. Павлова» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «17» декабря 2021 г. в \_\_\_\_\_ часов на заседании диссертационного совета 21.1. 065.01 при федеральном государственном бюджетном учреждении «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (191036, Санкт-Петербург, Лиговский пр., 2-4, тел. (812) 775-75-55).

С диссертацией можно ознакомиться на официальном сайте [www.spbniif.ru](http://www.spbniif.ru) федерального государственного бюджетного учреждения «Санкт-Петербургский научно-исследовательский институт фтизиопульмонологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации и в научной библиотеке (191036, г. Санкт-Петербург, Лиговский пр., д. 2-4, тел. (812) 775-75-55).

Автореферат разослан «\_\_\_\_\_» \_\_\_\_\_ 2021 г.

Ученый секретарь диссертационного совета  
доктор медицинских наук, профессор

Виноградова Татьяна Ивановна

## ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

### Актуальность темы исследования

Рак легкого прочно удерживает лидирующие позиции по уровню заболеваемости и смертности среди всех онкологических заболеваний (Barta J.A. et al., 2019; Siegel R.L. et al., 2019; Рябов А.Б. и др., 2021). До 80% в его структуре составляет немелкоклеточный рак (Лактионов К.К. и др., 2020; Аллахвердиев А.К. и др., 2018). Тактика лечения и прогноз жизни у пациентов, страдающих неосложненным течением рака легкого, напрямую зависит от установленной стадии заболевания и состояния пациента (Яблонский П.К. и др., 2017; Корымасов Е.А. и др., 2020; Silvestri G.A. et al., 2013; De Leyn P. et al., 2017). Именно поэтому принципиальное значение имеет корректное дооперационное определение N-стадии у больных с операбельными формами заболевания (Колбанов К.И. и др., 2014; Schil P.E. et al., 2018; Ettinger D.S. et al., 2021). При этом большинство исследователей при решении этой задачи ограничивается использованием компьютерной томографии и позитронно-эмиссионной томографии, как наиболее доступных методов неинвазивного N-стадирования рака легкого (Ганцев Ш.Х. и др., 2017; Арсеньев А.И., 2020; Fiorelli A. et al., 2015; Zhang Y. et al., 2017). Однако их информативность совершенно недостаточна (Yasufuku K. et al., 2011; Silvestri G.A. et al., 2014). В этих условиях особую важность приобретают инвазивные методы определения N-стадии (Яблонский П.К. и др., 2017; D'Andrilli A. et al., 2020). Самым распространенным методом инвазивного стадирования рака легкого долгое время была видеомедиастиноскопия (De Leyn P., 2007; Call S. et al., 2018). Позже в 2001 году впервые были продемонстрированы значительные возможности эндоскопической ультрасонографии для выполнения тонкоигольной аспирационной биопсии лимфатических узлов средостения. Работами К. Adams et al. (2009) и А. Szlubowski et al. (2009) было показано, что новый метод обладает достаточно высокой чувствительностью в подтверждении метастатического поражения лимфоузлов (79-95%), сравнимой с чувствительностью видеомедиастиноскопии, и существенно меньшей травматичностью. А комбинация эндобронхиального и транспищеводного доступа расширяет привычные границы инвазивного стадирования, делая доступными практически все регионарные станции лимфатических узлов (Annema J. et al., 2010; Vilmann P., 2015). Эти преимущества позволили эндоскопическим методам занять свою нишу в современном подходе к определению N-стадии НМРЛ: они рекомендованы к применению в качестве метода первого выбора, особенно в случаях увеличения размера медиастинальных лимфоузлов (Postmus P.E. et al., 2017). Однако роль этого метода в исключении вторичного поражения лимфоузлов спорна, особенно при неувеличенных медиастинальных лимфоузлах и высоком риске их «скрытого» поражения (Vial M.R. et al., 2018). Поэтому отрицательный результат тонкоигольной пункционной биопсии лимфоузлов при высоком риске их поражения требует применения хирургических методов для уточнения N-стадии (Dooms C. et al., 2015).

Значительно большие возможности и в объеме выполняемой лимфаденэктомии и в точности определения N-стадии рака легкого продемонстрировала видеоассистированная медиастинальная лимфодиссекция (Hurtgen M. et al., 2002; Witte B. et al., 2006; Yoo D.G. et al., 2011). ВАРМЛА была образно названа «супермедиастиноскопией» и по своему потенциалу была способна стать новым «золотым стандартом» в хирургическом N-стадировании (Rami-Porta R.

et al., 2007). Однако, судя по публикациям в доступной нам литературе, остается неясным ее место среди других инвазивных методов определения N-стадии у больных раком легкого, т.к. недостаточно публикаций относительно ее эффективности и безопасности, что не позволяет экспертам ESTS рекомендовать её к общему использованию вне клинических исследований. При этом мы не встретили ни одного научного исследования, посвященного непосредственному сравнению эффективности ВАМЛА и ЭБУС/ТАБ в определении N-стадии НМРЛ.

Таким образом, изучение клинической эффективности и безопасности видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии в сравнении с эндобронхиальной ультрасонографией с тонкоигольной аспирационной биопсией лимфоузлов средостения и видеомедиастиноскопией в определении N-стадии НМРЛ представлялось актуальной задачей для научного исследования.

### **Степень разработанности темы исследования**

Анализ данных литературы свидетельствует, что опытом применения ВАМЛА в хирургии рака легкого обладают лишь несколько центров. Среди них клиники Германии, Южной Кореи, Турции, Испании. Опыта применения ВАМЛА в России ранее не было. Существуют единичные публикации, рассматривающие роль метода в определении N-стадии в сравнении с видеомедиастиноскопией, и доказывающие её преимущества, однако отсутствуют данные сравнения с тонкоигольной аспирационной биопсией лимфоузлов средостения под контролем эндобронхиальной ультрасонографии.

### **Цель исследования**

Повысить точность предоперационной диагностики N-стадии немелкоклеточного рака легкого с помощью видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии для улучшения результата лечения больных.

### **Задачи исследования**

1. Изучить особенности лимфогенного метастазирования у больных немелкоклеточным раком легкого.
2. Определить эффективность применения видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии для оценки N-стадии у пациентов с немелкоклеточным раком легкого.
3. Оценить безопасность применения видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии и ее влияние на течение ближайшего послеоперационного периода у пациентов с немелкоклеточным раком легкого.
4. Провести сравнительную оценку параметров диагностической значимости методов эндобронхиальной ультрасонографии с тонкоигольной аспирационной биопсией лимфоузлов средостения, видеомедиастиноскопии и видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии в определении N-стадии НМРЛ в различных клинических ситуациях.

### **Научная новизна исследования**

По результатам проведенного исследования методов предоперационного N-стадирования установлено преимущество видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии в точной оценке характера поражения медиастинальных лимфоузлов у больных немелкоклеточным раком легкого по сравнению с эндобронхиальной ультрасонографией с тонкоигольной аспирационной биопсией лимфоузлов средостения и видеомедиастиноскопией.

Научно обоснована и подтверждена результатами клинического исследования

эффективность и безопасность ВАМЛА в точной оценке N-стадии НМРЛ независимо от локализации, гистологического типа, клинко-анатомической формы и клинической стадии опухоли легкого.

### **Теоретическая и практическая значимость исследования**

Впервые в отечественную клиническую практику внедрена методика видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии, доказано преимущество метода в обеспечении большего объема медиастинальной лимфодиссекции по сравнению с трансплевральным доступом. Установлено, что ВАМЛА является безопасным и воспроизводимым методом и может быть рекомендована к широкому клиническому применению в хирургии НМРЛ. Подробный анализ характера метастазирования в лимфатические узлы средостения позволил установить его избирательность, и, следовательно, необходимость удаления всех лимфатических узлов. В случаях cN1-стадии заболевания, определяемой по данным МСКТ, подтвержден крайне-высокий риск «скрытого» pN2-N3 метастазирования, при этом чувствительность ЭБУС/ТАБ нельзя считать достаточной, применение ВАМЛА у этой категории пациентов способствует точному определению N-стадии.

### **Методология и методы исследования**

Методологической основой диссертационной работы явилось последовательное применение общенаучных (эмпирических, теоретических и общелогических) методов познания. Для определения актуальности, цели и задач исследования был выполнен анализ отечественной и зарубежной научной литературы. Объектом ретроспективного сплошного исследования явились 363 пациента ФГБУ «СПбНИИФ» Минздрава России и Центра интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии ГБУЗ «Городская многопрофильная больница №2» г. Санкт-Петербурга, которым в соответствии с алгоритмом предоперационного N-стадирования было показано применение инвазивных методов. Для получения необходимой информации применялись клинические, лабораторные и инструментальные методы обследования. Предметом исследования были непосредственные результаты применения ЭБУС/ТАБ, ВМС и ВАМЛА по определению N-стадии у больных немелкоклеточным раком легкого. На первом этапе изучено влияние различных факторов на вероятность N2-N3 метастазирования, описана методика и особенности выполнения видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии у исследуемых пациентов. Проанализирована роль метода ВАМЛА в определении окончательной N-стадии и обеспечении объема медиастинальной лимфаденэктомии в сравнении с систематической лимфодиссекцией при видеоторакоскопическом и торакотомном доступах. После чего выполнен анализ и сравнение непосредственных результатов применения эндобронхиальной ультрасонографии с тонкоигольной аспирационной биопсией лимфоузлов средостения, ВМС и ВАМЛА в предоперационном определении N-стадии каждой когорты пациентов. Сравнимые группы были уравновешены с помощью псевдорандомизации методом подбора пар 1:1 с поиском «ближайшего соседа». Что позволило выполнить непосредственное сравнение результатов использования изучаемых методов. При проведении данного исследования соблюдались требования ГОСТ Р ИСО 14155-2014 «Клинические исследования. Надлежащая клиническая практика», использовались современные методы обработки информации и статистического анализа.

### **Положения, выносимые на защиту**

1. Увеличение лимфоузлов корня легкого (сN1 стадия), определяемое по данным МСКТ, является фактором высокого риска «скрытого» поражения медиастинальных лимфоузлов (pN2-N3 стадии), а метастатическое поражение 2-х и более ипсилатеральных групп лимфоузлов существенно повышает риск метастазирования в контрлатеральные лимфоузлы (pN3 стадия).

2. ВАМЛА обеспечивает исчерпывающую информацию о состоянии паратрахеальных и бифуркационных лимфоузлов, что позволяет избежать необходимости ревизии этих зон на этапе резекции легкого.

3. ВАМЛА – это безопасное вмешательство, которое не оказывает негативного влияния на течение послеоперационного периода как при симультанном ее выполнении с резекцией легкого, так и при разделении вмешательств на два этапа.

4. Демонстрируемые параметры диагностической значимости ЭБУС/ТАБ при сN1 стадии недостаточны для исключения возможного метастазирования в лимфоузлы средостения, при этом параметры диагностической значимости ВАМЛА не зависят от исходной сN стадии.

### **Степень достоверности и апробация результатов исследования**

Достоверность результатов диссертационного исследования подтверждается достаточным количеством наблюдений, а также использованием современных методов обработки информации и статистического анализа.

Результаты научного исследования внедрены в практику работы Центра торакальной хирургии ФГБУ «СПб НИИФ» Минздрава России и Центра интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии ГБУЗ «Городская многопрофильная больница № 2» г. Санкт-Петербурга.

Основные положения диссертации доложены и обсуждены на VIII Международном конгрессе «Актуальные направления современной кардиоторакальной хирургии» (Санкт-Петербург, 2018); Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Мультидисциплинарный подход: особенности междисциплинарного взаимодействия в лечении онкологических больных» (Санкт-Петербург, 2018); XVI ежегодной научно-практической конференции Северо-Западного федерального округа «Актуальные вопросы торакальной хирургии, онкологии и бронхологии» (Санкт-Петербург, 2018); VIII Российско-Европейском образовательном симпозиуме по торакальной хирургии им. академика М.И. Перельмана (Казань, 2019); конференции RUSSCO «Рак легкого и опухоли грудных локализаций» (Краснодар, 2020); Форуме «Урал Онко 2021» (Екатеринбург, 2021), Петербургском международном онкологическом форуме «Белые ночи 2021» (Санкт-Петербург, 2021), а также продемонстрированы в рамках цикла мастер-классов ко Дню медицинского работника (Санкт-Петербург, 2018).

По теме диссертации опубликовано 6 печатных работ, из них 4 – в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве науки и высшего образования Российской Федерации.

### **Личный вклад автора**

Определена цель научной работы, поставлены задачи, разработан дизайн исследования, произведен поиск и анализ отечественной и зарубежной литературы. Самостоятельно осуществлено клиническое обследование, до- и послеоперационное ведение, а также анализ результатов комплексного лечения пациентов с

немелкоклеточным раком легких. После прохождения краткосрочной стажировки в легочном госпитале г. Закопане (Польша) под руководством доктора М. Зелински, освоил методику видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии. Самостоятельно выполнил все вмешательства ВАМЛА, включенные в данное исследование. В качестве оператора и первого ассистента принимал участие в большинстве резекций легких после 2015 г. Все результаты исследования получены, статистически обработаны и проанализированы автором самостоятельно.

### Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 125 страницах, состоит из введения, 5 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы исследования и списка использованной литературы. Работа иллюстрирована 38 таблицами, 12 рисунками. Список использованной литературы включает 152 источника, среди которых 23 отечественных и 129 зарубежных.

## ОСНОВНОЕ СОДЕРЖАНИЕ РАБОТЫ

**Во введении** обоснована актуальность темы диссертационной работы, определены цель и задачи исследования, изложены научная новизна, практическая и теоретическая значимость работы, описана методология и методы исследования, сформулированы основные положения, выносимые на защиту.

**В первой главе** представлен анализ современной научной литературы по теме диссертационного исследования, приведены факторы риска лимфогенного метастазирования немелкоклеточного рака легкого. Рассмотрены методы определения N-стадии и параметры их диагностической значимости.

**Во второй главе** диссертации описаны материал и методы исследования. В ретроспективное исследование включены результаты обследования и лечения 363 пациентов с января 2010 по декабрь 2020 г., у которых был подтвержден первичный немелкоклеточный рак лёгкого, и в соответствии с алгоритмом Европейского общества торакальных хирургов (в редакции 2007 и 2014 гг.) были использованы инвазивные методы для предоперационного определения N-стадии.

В зависимости от применяемого способа определения N-стадии пациенты были отнесены в одну из трёх групп: основная группа (56 пациентов, которым выполнялась ВАМЛА), группа сравнения №1 (154 пациента, которым выполнена ЭБУС/ТАБ) и группа сравнения №2 (195 пациентов, которым выполнена ВМС). У 6 пациентов последовательно использовались ЭБУС/ТАБ и ВМС, у 36 – ЭБУС/ТАБ и ВАМЛА.

**Характеристика пациентов.** Средний возраст пациентов составил  $63 \pm 9$  лет (30-81 год), преобладали мужчины (76%). Распределение по полу и возрастным группам представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение пациентов по полу и возрастным группам

Пол	Возрастная группа							
	до 40 лет		40-59 лет		60 лет и более		итого	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Мужчины	1	0,4	193	70,0	82	29,6	276	76,0
Женщины	3	3,4	49	56,3	35	40,2	87	24,0
Всего	4	1,1	242	66,9	116	32,0	363	100,0

Примечание: n - абсолютное количество пациентов.

Лево- и правосторонние локализации опухоли отмечены в 179 (49,3%) и 184 (50,7%) случаях, соответственно; преобладала верхнедолевая локализация поражения. Периферическая локализация отмечена в 168 случаях (46,3%), центральная – в 195 (53,7%). Среди центральных карцином преобладал плоскоклеточный рак (79,5%), среди периферических - аденокарцинома (53,6%), общее количество аденокарцином и плоскоклеточного рака составило 113 и 206 случаев, соответственно.

Обследование пациентов включало стандартный перечень диагностических тестов, определенный Приказом МЗ РФ №684н от 07 ноября 2012 г. «Об утверждении стандарта специализированной медицинской помощи при злокачественных новообразованиях легкого I-II стадии (хирургическое лечение)».

Морфологическая верификация опухоли получена у всех обследованных больных. Эндобронхиальная визуальная биопсия опухоли при ее центральном расположении до уровня субсегментарного бронха была выполнена у 53,7% пациентов, при расположении опухоли в периферическом отделе паренхимы легкого выполнялась рентгенохирургическая трансbronхиальная щипцевая биопсия (в 25,6% случаев) или трансторакальная трепан-биопсии (в 5,3% случаев), тотальная биопсия опухоли (атипичная резекция легкого) со срочным морфологическим исследованием выполнена в 15,4% случаев.

Для визуализации сосудов и структур средостения при мультиспиральной компьютерной томографии использовалось внутривенное болюсное контрастирование. По данным компьютерной томографии выполнялось измерение максимального диаметра опухоли в любом сечении томограммы, оценивалась её локализация, наличие отдельных опухолевых очагов с ипсилатеральной стороны, а также осложнений заболевания (ателектаза, пневмонита, плеврального выпота, деструкции). В совокупности с данными фибробронхоскопии и в соответствии с VIII изданием международной анатомической классификации TNM пациенту устанавливалась cT стадия заболевания (Detterbeck F.C. et al., 2017). VIII издание принято к использованию с 2017 г. Пациентам, которые были прооперированы до этого периода, стадия заболевания была приведена в соответствие новым дескрипторам.

В определении границ лимфатических узлов использовали карту-схему Международной ассоциации по стадированию рака легкого (IASLC), принятую в 2009 г. Диаметры лимфатических узлов в корне пораженного легкого и/или пораженной доли (уровень N1) и медиастинальных лимфоузлов групп 2, 3a, 3p, 4, 5, 6, 7, 8, 9 (уровни N2 и N3 в зависимости от стороны поражения) оценивались по максимальному диаметру их короткой оси в аксиальном сечении томограммы. В соответствии с общепринятыми критериями руководств ACCP, ESTS нормальным размером лимфатического узла считали его диаметр до 10 мм включительно.

Техника выполнения эндобронхиальной ультрасонографии соответствовала рекомендациям консенсуса Европейского общества гастроинтестинальной эндоскопии, Европейского респираторного общества и Европейского общества торакальных хирургов (Vilmann P. et al., 2015). Во всех случаях пунктировали минимум три группы лимфоузлов средостения: нижние паратрахеальные (группы 4R и 4L) и бифуркационная (группа 7). В каждой группе трижды пунктировали по одному лимфоузлу в соответствии с рекомендациями Международного общества бронхологов и интервенционных пульмонологов (Van Der Heijden E.H.F.M. et al,

2014). Пункция верхних паратрахеальных лимфоузлов (2R и 2L) выполнялась, если их диаметр превышал 5 мм.

В случае выявления метастазов уровня N2-N3 по данным аспирационной биопсии, пациент направлялся на мультимодальную терапию. Если метод ЭБУС/ТАБ не выявил метастатического поражения медиастинальных лимфоузлов, но сохранялось подозрение на их вторичное поражение, применялись методы хирургического N-стадирования: ВМС (выполнена в 6 случаях) или ВАМЛА (выполнена в 36 случаях).

Методика выполнения видеомедиастиноскопии соответствовала классической технике, описанной R.J. Carlens (1959). Достаточным считали выполнение биопсии 1 фрагмента как минимум из трёх групп лимфоузлов (нижних паратрахеальных и бифуркационной), биопсию верхних паратрахеальных станций также выполняли в случае их отчетливой визуализации. Операцию заканчивали контролем гемостаза и послойным ушиванием раны.

ВАМЛА выполнялась под общей анестезией с эндотрахеальной интубацией в условиях билатеральной лёгочной вентиляции. Положение пациента на операционном столе лёжа на спине с поперечным валиком под лопатками, для обеспечения умеренного разгибания головы в шейном отделе позвоночника. В пищевод устанавливали желудочный зонд диаметром более 24 Fr. Разрез кожи длиной 4-5 см проводился в поперечном направлении на 1-1,5 см выше яремной вырезки рукоятки грудины. Поперечно пересекалась подкожная клетчатка с поверхностной фасцией и подкожной мышцей шеи. Далее собственная фасция шеи с ее глубоким листком (по Шевкуненко В.Н.) пересекались по средней линии. Грудино-подъязычные мышцы отводились латерально. Щитовидная железа тупо смещалась вверх. Висцеральный листок внутришейной фасции на уровне 2-3 хрящевых колец трахеи пересекался ножницами поперечно и отсепаровывался от передней стенки трахеи в каудальном направлении.

В сформированный претрахеальный канал в средостение вводился хирургический видеомедиастиноскоп Linder-Dahan (Richard Wolf, Knittlingen, Germany). Технические особенности выполнения лимфаденэктомии соответствовали оригинальной методике M. Hurtgen et al. (2002), суть которой сводится к полному удалению лимфатических узлов бифуркационной зоны (7 группа), правых паратрахеальных станций с окружающей жировой клетчаткой (2R и 4R группы) и прецизионному удалению каждого лимфатического узла вдоль левого края трахеи и дуги аорты (2L и 4L группы). Для разделения тканей использовался ультразвуковой скальпель Harmonic с эндоскопической насадкой длиной 36 или 45 см (Ethicon EndoSurgery, Johnson&Johnson) или биполярный диссектор Maryland Jaw LigaSure™ (Medtronic) с эндоскопической насадкой длиной 37 или 44 см. В качестве вспомогательных инструментов применяли щипцы для захвата, изогнутый микрозажим, коагуляционный аспиратор. Все манипуляции проводились бимануально. Оперативное вмешательство заканчивалось постановкой трубчатого вакуум-дренажа в средостение к бифуркации трахеи и послойным ушиванием раны. Дренаж удалялся через сутки. Все удаленные при ВАМЛА лимфоузлы подсчитывались, распределялись по контейнерам в соответствии с номерами групп и направлялись на плановое гистологическое исследование.

При cN3 стадии ожидался результат планового исследования каждого лимфоузла, в остальных случаях при ВАМЛА выполнялось срочное

гистологическое исследование одного лимфоузла из бифуркационной и нижних паратрахеальных групп со срочным гистологическим исследованием. При отрицательном результате выполняли анатомическую резекцию легкого.

Хирургическое лечение включало в себя анатомическую резекцию легкого и систематическую лимфодиссекцию. Под систематической лимфодиссекцией понимали удаление лимфатических узлов единым блоком с окружающей жировой клетчаткой средостения в пределах анатомических границ. Минимальным требованием к систематической лимфодиссекции считали удаление как минимум трех групп ЛУ средостения, включая бифуркационную группу (7), а также группы лимфоузлов уровня N1 (Lardinois D. et al., 2006). Резекция легкого выполнена 291 пациенту в объеме лобэктомии (69,1%), пневмонэктомии (25%); билобэктомии (5,9%). Торакотомия была выполнена в 72,5%, миниинвазивный доступ – в 27,5%.

В группе пациентов с ранее выполненной ВАМЛА на этапе резекции независимо от доступа производилась ревизия средостения в доступных зонах с оценкой полноценности произведенной лимфаденэктомии, а также удаление узлов уровня N1, нижнего этажа средостения и аортального окна. Окончательная pN стадия определялась по результатам гистологического исследования всего операционного материала.

Сравнение количественных переменных разных групп, соответствующих нормальному распределению произведено с использованием t-теста для независимых выборок (t-критерий Стьюдента); непараметрическим критерием сравнения количественных данных 2 разных групп выступил U-критерий Манна-Уитни. Непараметрическим критерием сравнения 3 и более групп выступил критерий Краскела-Уоллиса. Для сравнения независимых номинальных данных применяли критерий  $\chi^2$  Пирсона. Достоверными считались различия с уровнем значимости  $p < 0,05$ . Соотношение размера опухоли и pN стадии произведено с помощью критерия ранговой корреляции Спирмана. Многофакторный анализ проводился для оценки влияния между номинальными значениями признака и выполнялся с использованием метода дихотомической логистической регрессии. Для обеспечения статистической однородности групп пациентов в рамках сравнительного исследования выполнена псевдорандомизация методом подбора пар 1:1 с помощью поиска «ближайшего соседа», соответствующего заданному отрезку PS (пакет программ STATA, версия 14.2). Статистическая обработка материала выполнялась с использованием программного пакета IBM SPSS Statistics (версия 22).

Диссертационное исследование одобрено Независимым этическим комитетом ФГБУ «СПб НИИФ» МЗ РФ.

### **Характеристика особенностей лимфогенного метастазирования у обследованных больных**

На основе изучения всех включенных в исследование случаев ( $n=363$ ) произведена оценка влияния различных факторов на вероятность лимфогенного метастазирования. Изучены такие факторы как: локализация опухоли, ее клиничко-анатомическая форма, размер опухолевого узла, гистологическая структура и гистологический тип опухоли, cT и cN стадии. Также рассмотрено влияние факта поражения корневых лимфоузлов (pN1 стадия) на вероятность pN2 поражения, и pN2 стадии на вероятность pN3 метастазирования.

Результаты применения неинвазивных методов предоперационного стадирования и соответствующее им распределение пациентов по дескрипторам T и

N представлено в таблице 2.

Таблица 2 – Распределение пациентов по cT и cN стадиям в соответствии с классификацией TNM, VIII пересмотра

cT стадия	cN стадия									
	N0		N1		N2		N3		Итого	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
T1	21	36,8	7	12,3	22	38,6	7	12,3	57	15,7
T2	89	45,2	18	9,1	75	38,1	15	7,6	197	54,3
T3	29	39,2	5	6,8	29	39,2	11	14,9	74	20,4
T4	13	37,1	4	11,4	15	42,9	3	8,6	35	9,6
Всего	152	41,9	34	9,4	141	38,8	36	9,9	363	100,0

По результатам морфологического исследования биоптатов лимфоузлов установлен общий уровень регионарного метастазирования: pN1 – 12,4% (45/363); pN2 – 23,7% (86/363); pN3 – 8,3% (30/363).

В результате исследования было выявлено, что гистологический тип, централизация опухоли, размер и T-стадия периферической опухоли, локализация опухоли по 3 радиусам аксиального сечения томограммы (внутреннего, среднего и внешнего), а также локализация в разных долях с обеих сторон не оказывали статистического влияния на уровень лимфогенного метастазирования. Единственным фактором, который на дооперационном этапе был связан с вероятностью pN поражения, оказалась cN стадия, определяемая по данным МСКТ (таблица 3).

Уровень «скрытого» pN2-N3 метастазирования составил 18,3% (34 из 186 случаев cN0-N1 стадий). Методом логистической регрессии с прямым пошаговым анализом установлено, что клиничко-анатомическая форма опухоли, ее локализация, морфологический тип, структура, диаметр и cT стадия не влияют на вероятность «скрытого» pN2-N3 метастазирования. Единственным фактором, обуславливающим более высокий риск поражения не увеличенных лимфоузлов, оказалась cN1 стадия заболевания ( $p < 0,001$ ).

Таблица 3 – Сравнительная оценка влияния cN стадии на уровень pN метастазирования

cN стадия	pN0		pN1		pN2		pN3		p
	n	%	n	%	n	%	n	%	
cN0	123	72,8	17	10,1	24	14,2	5	3	>0,05
cN1	13	39,4	8	24,2	7	21,2	5	15,2	<0,05
cN2	49	38,6	16	12,6	48	37,8	14	11,0	<0,05
cN3	13	50,0	2	7,7	6	23,1	5	19,2	<0,05

По результатам патоморфологического исследования операционного материала после резекции легкого (n=291) установлено, что метастатическое поражение корневых лимфоузлов коррелировало с повышением риска pN2 метастазирования. Так, при отсутствии pN1 метастазов «прыжковые» метастазы в ипсилатеральные лимфоузлы средостения отмечались у 15,7% (37/235) больных, в то время как при вовлечении лимфоузлов корня легкого у 44,6% (25/56) больных

выявлена стадия pN2 ( $p < 0,001$ ).

Морфологическое исследование правых и левых паратрахеальных, а также бифуркационных лимфоузлов после применения инвазивных методов ( $n=363$ ) показало, что 18,5% (22/119) пациентов с метастазами в ипсилатеральные лимфоузлы средостения имеют также метастазы в контрлатеральные группы лимфоузлов, и только 2% (5/244) пациентов имели стадию pN3 в отсутствие подтвержденного pN2 поражения ( $p < 0,001$ ).

При этом установлена прямая зависимость вероятности pN3 метастазирования от количества пораженных ипсилатеральных групп средостения: при вовлечении 1 группы pN3 метастазирование наблюдалось у 2,9%, двух групп – у 47,8%, трех ипсилатеральных групп – у 75% всех больных. Коэффициент корреляции Спирмена составил 0,61, с уровнем значимости  $p < 0,05$ .

Выполнение расширенной билатеральной лимфаденэктомии позволило оценить характер метастазирования рака легкого как в ипсилатеральные, так и в контрлатеральные медиастинальные лимфоузлы. Так, среди всех пациентов, которым выполнена ВАМЛА, у 9 больных при гистологическом исследовании была выявлена pN2-pN3 стадия рака (7 случаев метастазирования в ипсилатеральные станции – pN2 стадия, и 2 – в контрлатеральные). При этом оказалось, что метастазирование в изученных станциях носило достаточно селективный характер с поражением лишь единичных лимфоузлов в пределах каждой станции, которые не имели никаких макроскопических признаков присутствия метастаза.

Таким образом, установлено, что cN стадия, определяемая по данным МСКТ, является единственным фактором, достоверно коррелирующим с вероятностью pN поражения. Стадия cN1, в свою очередь, является фактором высокого риска «скрытого» поражения медиастинальных лимфоузлов. Централизация опухоли, ее размер и T-стадия не имеют непосредственного статистически значимого влияния на уровень pN2-N3 метастазирования. Метастатическое поражение «корневых» лимфоузлов, в свою очередь, является фактором риска pN2 поражения. Вероятность pN3 метастазирования выше в группе больных с метастазами уровня pN2 и имеет прямую корреляционную связь с количеством пораженных ипсилатеральных станций. При этом отмечается селективный характер поражения отдельных лимфоузлов в пределах каждой станции. Параметры чувствительности и специфичности методов неинвазивного определения N-стадии (КТ и ПЭТ) нельзя считать достаточными в случаях высокого риска pN2-N3 метастазирования.

### **Эффективность и безопасность**

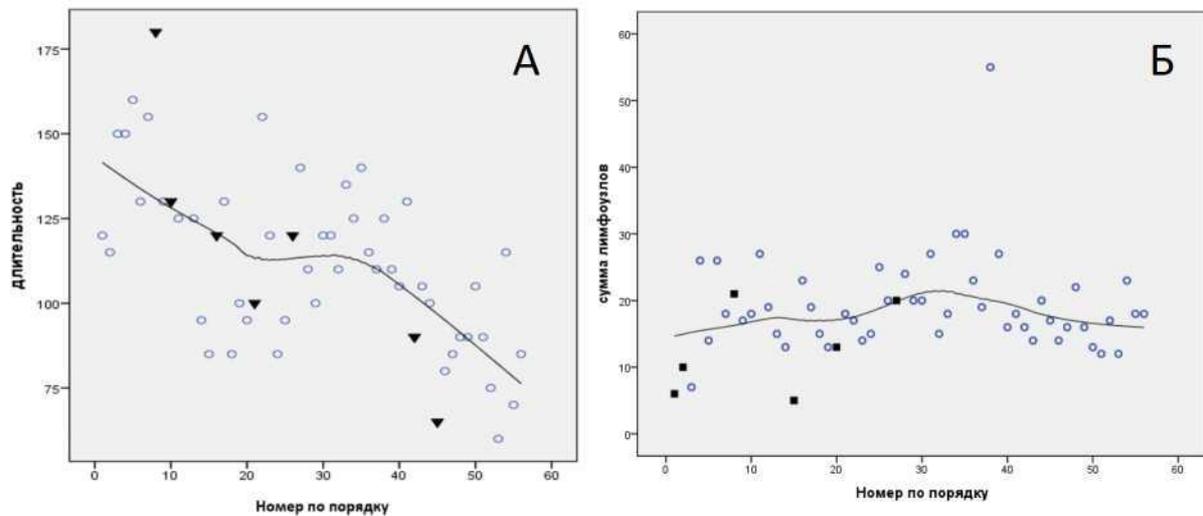
#### **видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии**

Эффективность и безопасность видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии как хирургического метода определения N-стадии немелкоклеточного рака легкого изучена при выполнении 56 подобных операций.

Эффективность метода ВАМЛА определялась как способность метода правильно определить N-стадию рака легкого и обеспечить систематичность медиастинальной лимфодиссекции у оперированных больных. Для оценки безопасности метода изучены частота осложнений ВАМЛА и их вид, характер течения раннего послеоперационного периода после резекции легкого при стандартном подходе и в сочетании с ВАМЛА. Также оценивались преимущества и недостатки применения ВАМЛА одновременно в одном наркозе с резекцией легкого. На основании сопоставления этих факторов выведена «кривая обучения»

методу.

Анализ кривой обучения видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии представлен на рисунке 1.



А - продолжительность операции; Б - количество удаленных лимфоузлов  
(▼ - случай с осложнением; ■ - случай с резидуальными лимфоузлами)

Рисунок 1 – «Кривая обучения» ВАМЛА

На рисунке можно проследить сокращение времени, затрачиваемого на операцию по мере накопления опыта (рисунок 1, А). Средняя продолжительность ВАМЛА составила  $112 \text{ мин} \pm 25 \text{ мин}$ . Она была достигнута к 30 операции, что на графике отражено в виде короткого плато, после чего продолжилась тенденция к снижению продолжительности вмешательства. Сравнение средней продолжительности первых 30 операций и последующих 26 продемонстрировало статистически достоверную разницу:  $122 \pm 24 \text{ мин}$  против  $101 \pm 21$  соответственно ( $p < 0,05$ ).

При этом объем выполняемой лимфаденэктомии оставался стабильно высоким: у каждого пациента при ВАМЛА было удалено в среднем  $18,7 \pm 7,3$  лимфатических узлов (рисунок 1, Б), в среднем из  $4,3 \pm 0,7$  станций. Лимфатические узлы станций 2R и 2L были удалены в 50 (91%) и 13 случаях (23%), соответственно. Невыполнение лимфодиссекции 2R и 2L у ряда больных было связано с отсутствием лимфатических узлов в верхних паратрахеальных зонах. Нижние паратрахеальные (группы 4R, 4L) и бифуркационные (группа 7) лимфатические узлы были удалены у всех пациентов. Лимфодиссекция при ВАМЛА признана полноценной в 89,3% всех случаев. На этапе освоения метода во время резекции легкого и ревизии средостения в 6 случаях были выявлены не удаленные при ВАМЛА лимфоузлы (рисунок 1, Б). В каждом случае это были единичные лимфоузлы в одной из групп средостения, не содержащие метастазов.

Симультанно с резекцией легкого ВАМЛА выполнена в 50 случаях (89%), в 6 случаях вмешательства были разделены до получения результата планового гистологического исследования лимфатических узлов. Во всех случаях двухэтапных вмешательств стадия заболевания, определяемая по результатам ВАМЛА была окончательной. При симультантных вмешательствах срочное гистологическое исследование ни в одном случае не выявило метастазы. При плановом гистологическом исследовании удаленных при ВАМЛА лимфоузлов у 9 больных

была выявлена N2-3 стадия рака (7 в ипсилатеральных станциях - pN2 стадия, и 2 в контрлатеральных - pN3).

Применение ВАМЛА у пациентов, которым в последующем выполнялась резекция легкого, способствовало повышению общего объема медиастинальной лимфаденэктомии (основная группа; n=42). Группой сравнения выступили оперированные пациенты (n=42), которым выполнена анатомическая резекция легкого с систематической лимфодиссекцией (СЛД). Сопоставимость групп была обеспечена методом псевдорандомизации. Среднее количество удаленных станций лимфоузлов в основной группе больных составило  $7,8 \pm 1,7$ ; в группе сравнения –  $4,5 \pm 1,2$  ( $p < 0,05$ ). Среднее количество лимфатических узлов, удаленных у каждого пациента, также преобладало в основной группе  $26 \pm 8,6$ , против  $14,3 \pm 6$  ( $p < 0,05$ ).

Результаты ипсилатеральной медиастинальной лимфаденэктомии в зависимости от варианта хирургического доступа отдельно для правой и левой стороны представлены в таблице 4.

Таблица 4 – Зависимость хирургического доступа и объема медиастинальной лимфаденэктомии

Локализация	Доступ	Группа ЛУ	Основная группа	Контрольная группа	p
			среднее количество удаляемых ЛУ $\pm$ SD	среднее количество удаляемых ЛУ $\pm$ SD	
Правая сторона	Торакотомия (n=12)		n=4	n=8	
		2R	$3,8 \pm 1,7$	$1,8 \pm 1,4$	$>0,05$
		4R	$7 \pm 1,4$	$5 \pm 2,6$	$>0,05$
	7	$5,5 \pm 1,7$	$3,9 \pm 1$	$>0,05$	
	ВТС* (n=18)		n=11	n=7	
		2R	$2 \pm 1,2$	$1,9 \pm 1,5$	$>0,05$
4R		$8,5 \pm 5,6$	$6,1 \pm 4,5$	$>0,05$	
7	$6,7 \pm 2,2$	$2,8 \pm 2$	$>0,05$		
Левая сторона	Торакотомия (n=35)		n=16	n=19	
		2L	$0,5 \pm 1$	0	$>0,05$
		4L	$3,2 \pm 2$	$0,9 \pm 1,9$	$<0,05$
	7	$6,3 \pm 2,2$	$3,7 \pm 2$	$>0,05$	
	ВТС* (n=19)		n=11	n=8	
		2L	$0,4 \pm 0,9$	0	$>0,05$
4L		$3,9 \pm 2,3$	$0,2 \pm 0,4$	$<0,05$	
7	$8,4 \pm 3$	$1,8 \pm 1$	$<0,05$		

Примечание: \* - ВТС - видеоторакоскопия

Из таблицы видно, что максимальная эффективность ВАМЛА по количеству удаленных лимфоузлов в 7 и 4L станциях достигалась при её комбинации с левосторонним ВТС доступом. Также своё преимущество метод продемонстрировал при открытом доступе слева в отношении лимфоузлов 4L.

Сравнение объема СЛД в зависимости от варианта хирургического доступа показало, что при правосторонней локализации рака торакотомия и ВТС-доступ

сопоставимы как по количеству удаляемых лимфоузлов в каждой группе, так и по их сумме ( $15 \pm 5,9$  против  $16 \pm 6,7$ , соответственно), а также по количеству удаляемых групп лимфоузлов ( $4,7 \pm 1,4$  против  $4,8 \pm 1$ , соответственно),  $p > 0,05$ .

Слева объем выполняемой СЛД при торакотомии больше, чем при ВТС. Среднее количество удаляемых бифуркационных лимфоузлов составило  $3,7 \pm 2$  при торакотомии, против  $1,8 \pm 1$  при ВТС ( $p = 0,06$ ). Соотношение суммы удаляемых лимфатических узлов ( $14,4 \pm 2,7$  против  $7,8 \pm 4,5$ ) и станций ( $4,7 \pm 0,5$  против  $2,7 \pm 0,5$ ) демонстрирует статистически значимое преимущество торакотомного доступа по обоим показателям ( $p < 0,05$ ).

Применение ВАМЛА в основной группе исследования, в свою очередь, позволило нивелировать эту разницу для левостороннего рака легкого. Сумма удаляемых лимфатических узлов и станций при торакотомии составили  $25 \pm 6,6$  и  $7,5 \pm 1,6$ . При ВТС доступе -  $28 \pm 7$  и  $8 \pm 1,3$ , соответственно ( $p > 0,05$ ).

Предварительно выполненная тотальная медиастинальная лимфаденэктомия в доступных зонах избавила от необходимости дополнительной диссекции в средостении на этапе резекции легкого, что в нашем исследовании привело к сокращению времени операции:  $182 \pm 41$  минут в основной группе, против  $210 \pm 55$  минут в группе сравнения ( $p < 0,05$ ). Объем интраоперационной кровопотери в обеих группах статистически не отличался ( $p > 0,05$ ).

Результаты гистологического исследования операционного материала продемонстрировали, что в основной группе было выявлено 10 случаев pN2 стадии и 2 случая pN3 метастазирования ( $28,6\%$ ); в группе сравнения - 5 случаев pN2 стадии ( $12\%$ ),  $p = 0,06$ . Среди пациентов cN0-N1 стадий в основной группе ( $n = 26$ ) у 5 ( $19,2\%$ ) выявлено «скрытое» pN2 и N3 метастазирование в лимфатические узлы центрального средостения. В группе сравнения стадия заболевания была повышена только у 1 из 29 ( $3,4\%$ ),  $p < 0,05$ .

Послеоперационные осложнения после выполнения ВАМЛА и резекции легкого были зафиксированы у 16 пациентов основной группы ( $38,1\%$ ). В структуре осложнений в основной группе были отмечены: парез гортани (6), фибрилляция предсердий (2), желудочное кровотечение (1), продленный сброс воздуха более 5 дней (6), плевральный выпот (1). В группе сравнения осложнения зафиксированы у 12 пациентов ( $28,6\%$ ). Среди них: гемоторакс (2), фибрилляция предсердий (1), пневмония (2), ателектаз доли (2), продленный сброс воздуха более 5 дней (4), сепсис (1). В группе сравнения отмечен 1 летальный исход, развитие которого произошло по причине сепсиса и полиорганной недостаточности. Статистически значимой разницы как в количестве осложнений ( $\chi^2 = 0,857$ ,  $p > 0,05$ ), так и в их структуре в соответствии с классификацией ТММ не отмечено,  $p > 0,05$ .

Сочетание ВАМЛА и анатомической резекции легкого не повлияло на длительность плеврального дренирования:  $5,5 \pm 4,2$  против  $5,8 \pm 4,4$  дней ( $p > 0,05$ ). Послеоперационный койко-день остался сопоставимым в обеих группах:  $12,7 \pm 4,9$  против  $13,7 \pm 6,5$ , соответственно ( $p > 0,05$ ).

Среди всех больных, которым выполнена ВАМЛА, у 7 пациентов ( $12,5\%$ ) после экстубации отмечено развитие дисфонии, при этом у 4 больных с левосторонним парезом гортани ВАМЛА и резекция левого легкого были выполнены симультанно. В 3 случаях выполнения ВАМЛА и лобэктомии парез гортани развился с противоположной стороны от резецированного легкого. С большинством осложнений ( $5/7$ ) мы столкнулись на этапе «кривой обучения», после

30-го вмешательства развилось 2 случая пареза левой половины гортани ( $p > 0,05$ ). Данные осложнения не сопровождалось статистически значимым удлинением послеоперационного койко-дня: при дисфонии  $13 \pm 3$ , без дисфонии –  $12 \pm 5$ ,  $p > 0,05$ ; и не способствовали развитию других более тяжелых осложнений по классификации ТММ,  $\chi^2 = 3,003$ ,  $p > 0,05$ . Непосредственная кровопотеря при ВАМЛА ни в одном случае не превышала 20 мл, инфекционных осложнений не было.

Ревизия средостения на этапе резекции легкого, выполняемой в одном наркозе с ВАМЛА, не сопровождалась какими-либо техническими трудностями. Разобщение двух вмешательств на 7-10 дней, напротив, затрудняло попытку ревизии средостения. Было отмечено уплотнение медиастинальной плевры, а также соединительнотканые спайки, которые начинали образовываться к этому этапу в паратрахеальной и бифуркационной зонах. При этом разделение этапов ВАМЛА и резекции легкого не приводило к повышению частоты осложнений в послеоперационном периоде, достоверных отличий по продолжительности резекции легкого, дренирования плевральной полости и длительности пребывания в стационаре после операции не выявлено. Объем интраоперационной кровопотери в обеих группах был сопоставимым:  $\chi^2 = 1,535$ ,  $p > 0,05$ .

Суммируя вышеизложенное, было установлено, что для преодоления «кривой обучения» методу ВАМЛА требуется выполнить 30 операций. Видеоассистированная медиастинальная лимфаденэктомия продемонстрировала высокую эффективность в оценке N-стадии. Применение ВАМЛА в сочетании с анатомической резекцией легкого позволило существенно увеличить объем медиастинальной лимфаденэктомии как за счет контрлатеральных групп лимфоузлов, так и за счет увеличения объема ипсилатеральной лимфаденэктомии при левостороннем раке легкого. Увеличение объема медиастинальной лимфаденэктомии, в свою очередь, способствовало более частому выявлению метастазов уровня N2 и N3 даже в группе пациентов с неувеличенными лимфоузлами средостения. При этом уровень непосредственных осложнений ВАМЛА был приемлемым. Как было показано выше, ВАМЛА не оказала негативного влияния на характер течения послеоперационного периода и общий уровень осложнений независимо от этапности ее выполнения. В то же время разделение ВАМЛА и резекции легкого на 2 этапа способствовало правильному выбору лечебной тактики у обследованных больных благодаря точности определения N-стадии при плановом гистологическом исследовании всех удаленных лимфоузлов.

#### **Сравнительная оценка параметров диагностической значимости ЭБУС/ТАБ, ВМС и ВАМЛА в определении N-стадии**

Оценивали чувствительность, специфичность, предположительную ценность положительного ответа (ПЦПО), предположительную ценность отрицательного ответа (ПЦОО) и точность ЭБУС/ТАБ, ВМС и ВАМЛА по формулам:

$$\text{Чувствительность} = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛО}) \times 100\%, \quad (1)$$

$$\text{Специфичность} = \text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛП}) \times 100\%, \quad (2)$$

$$\text{ПЦПО} = \text{ИП} / (\text{ИП} + \text{ЛП}) \times 100\%, \quad (3)$$

$$\text{ПЦОО} = \text{ИО} / (\text{ИО} + \text{ЛО}) \times 100\%, \quad (4)$$

$$\text{Точность} = (\text{ИП} + \text{ИО}) / (\text{ИП} + \text{ИО} + \text{ЛП} + \text{ЛО}) \times 100\%, \quad (5)$$

где ИП - истинно-положительный результат; ИО - истинно-отрицательный; ЛП - ложноположительный; ЛО - ложноотрицательный.

Диагностическая значимость каждого из методов оценивалась исходя из общего количества случаев их применения с указанием 95% доверительного интервала (95%ДИ). Параметры оценивались по отношению как к доступным группам лимфатических узлов 2R, 4R, 7, 2L, 4L, так и состоянию всех лимфоузлов средостения в целом. Непосредственное сравнение параметров диагностической значимости каждого метода между собой выполнено после псевдорандомизации всех обследованных больных методом подбора пар с помощью поиска «ближайшего соседа» и отбора статистически однородных наблюдений по локализации, клинико-анатомической форме и стадии опухоли. Таким образом из каждой группы исследования было отобрано 52 сопоставимых наблюдения, сравнение которых выполнено с применением непараметрического критерия Краскела-Уоллиса.

Референтными значениями для ЭБУС/ТАБ считали положительный ответ, полученный при лимфодиссекции и плановом гистологическом исследовании удаленных лимфоузлов. Результаты применения ВМС и ВАМЛА сравнивали с результатами систематической лимфодиссекции при резекции легкого. В случае, если при плановом гистологическом исследовании метастазы обнаруживались в станциях лимфоузлов, удаленных при ВАМЛА, этот результат считали истинно-положительным. Также к истинно-положительным результатам относили факт выявления метастазов при срочном гистологическом исследовании лимфоузлов во время ВМС или ВАМЛА. Систематическая лимфодиссекция рассматривалась как референтный метод определения N-стадии НМРЛ.

После исключения случаев изолированного поражения недоступных для метода ЭБУС/ТАБ групп лимфоузлов произведен расчет параметров диагностической значимости 143 случаев. Чувствительность метода в выявлении медиастинальных метастазов в доступных станциях лимфоузлов составила 60,5% (95%ДИ: 52,3-68,2%), специфичность 100,0%, ПЦПО 100,0%, ПЦОО 85,5% (95%ДИ: 79,2-90,7%), точность 88,1% (95%ДИ: 82,3-92,9%). Достоверных отличий данных параметров в зависимости от клинико-анатомической формы, гистологического типа и локализации опухоли не выявлено ( $p > 0,05$ ).

Наибольший разброс параметров диагностической информативности отмечен при оценке влияния фактора cN стадии, определяемой по данным МСКТ (таблица 5). Из таблицы видно, что при cN0 стадии несмотря на невысокую чувствительность, предположительная ценность отрицательного ответа максимальна (89,8%), что обусловлено невысоким уровнем лимфогенного метастазирования у этой категории больных. При cN1 стадии отмечается снижение чувствительности ЭБУС/ТАБ до 20%, ПЦОО метода при этом составляет 71,4%. Низкая чувствительность метода при отсутствии медиастинальной лимфаденопатии ставит под сомнение эффективность применения ЭБУС/ТАБ этим пациентам. Чувствительность метода при увеличенных лимфоузлах средостения (cN2-N3) сравнительно высокая – 73,3%, что подтверждает необходимость применения ЭБУС/ТАБ первым этапом в верификации медиастинальной лимфаденопатии у больных раком легкого.

Снижение предположительной ценности отрицательного ответа при cN1 и cN2-N3 связано с высоким уровнем лимфогенного метастазирования и доказывает необходимость проверки отрицательных ответов ЭБУС/ТАБ как при cN1, так и при cN2-N3 стадиях НМРЛ.

Таблица 5 – Характеристика параметров диагностической значимости ЭБУС/ТАБ в зависимости от cN стадии

Параметры	Общее значение n=143, %	cN0 n=63, %	cN1 n=25, %	cN2-N3 n=55, %	p
Чувствительность	60,5	40,0	20,0	73,3	*>0,05 **<0,05 ***<0,05
Специфичность	100,0	100,0	100,0	100,0	—
ПЦПО	100,0	100,0	100,0	100,0	—
ПЦОО	85,5	89,8	71,4	75,8	*<0,05 **<0,05 ***>0,05
Точность	88,1	90,5	73,3	85,5	*<0,05 **>0,05 ***>0,05

Примечание: \* - сравнение пары cN0 и cN1; \*\* - сравнение пары cN0 и cN2-N3;  
\*\*\* - сравнение пары cN1 и cN2-N3.

Параметры диагностической значимости видеомедиастиноскопии в группе 190 пациентов (после исключения 5 случаев изолированного поражения недоступных групп лимфоузлов) составили: чувствительность 60,0% (95%ДИ: 54,3-65,6%), специфичность 100,0%, ПЦПО 100,0%, ПЦОО – 87,5% (95%ДИ: 83,6-92,2%), точность – 89,5% (95%ДИ: 84,8-94,4%). Достоверных отличий изучаемых параметров в зависимости от клинко-анатомической формы, гистологического типа, локализации опухоли и cN стадии не выявлено.

Сравнение параметров диагностической значимости изучаемых методов по отношению ко всем группам лимфатических узлов средостения выполнено после псевдорандомизации и отбора 3 однородных совокупностей (таблица 6).

Таблица 6 – Сравнительная характеристика параметров диагностической значимости методов предоперационного определения N-стадии по отношению ко всем лимфоузлам средостения

Параметры	ЭБУС/ТАБ n=52, %	ВМС n=52, %	ВАМЛА n=52, %	p
Чувствительность	57,9	64,3	66,7	*>0,05 **>0,05 ***>0,05
Специфичность	100,0	100,0	100,0	-
ПЦПО	100,0	100,0	100,0	-
ПЦОО	80,5	88,4	88,1	*>0,05 **>0,05 ***>0,05
Точность	84,6	90,4	90,4	*>0,05 **>0,05 ***>0,05

Примечание: \* – сравнение пары ЭБУС/ТАБ и ВАМЛА; \*\* – сравнение пары ЭБУС/ТАБ и ВМС; \*\*\* – сравнение пары ВМС и ВАМЛА.

Невысокие параметры чувствительности изучаемых методов (57,9-66,7%) обусловлены преобладанием в данной выборке левосторонней локализации рака легкого 69,9% (109/156), который в 8 случаях сопровождался изолированным поражением недоступных для изучаемых методов групп лимфоузлов: №5 – 6 случаев, №8 – 1 случай и №9. В группе ВАМЛА были 6 случаев из 8.

После исключения из расчета случаев изолированного метастазирования в недоступные для изучаемых методов группы лимфоузлов, была отмечена тенденция к повышению параметров диагностической значимости (таблица 7).

Таблица 7- Сравнительная характеристика параметров диагностической значимости методов предоперационного определения N-стадии по отношению к доступным группам лимфоузлов средостения

Параметры	ЭБУС/ТАБ n=50, %	ВМС n=52, %	ВАМЛА n=46, %	p
Чувствительность	64,7	64,3	100,0	*<0,05; **>0,05; ***<0,05
Специфичность	100,0	100,0	100,0	-
ПЦПО	100,0	100,0	100,0	-
ПЦОО	84,6	88,4	100,0	*>0,05; **>0,05; ***>0,05
Точность	88,4	90,4	100,0	*>0,05; **>0,05; ***>0,05

Примечание: \* – сравнение пары ЭБУС/ТАБ и ВАМЛА; \*\* – сравнение пары ЭБУС/ТАБ и ВМС; \*\*\* – сравнение пары ВМС и ВАМЛА

Было установлено, что полное удаление лимфоузлов в группах 2R, 2L, 4R, 4L и 7 при ВАМЛА нивелирует риск ложноотрицательных результатов и демонстрирует близкие к абсолютным параметры диагностической значимости.

### ЗАКЛЮЧЕНИЕ

В результате проведенного исследования подтверждена высокая прогностическая роль сN1 стадии, как фактора риска «скрытого» медиастинального поражения при немелкоклеточном раке легкого. Однако точность эндобронхиальной ультрасонографии с тонкоигольной аспирационной биопсией лимфоузлов у подобных больных недостаточна, в связи с чем до 25% пациентов имеют риск метастатического поражения лимфоузлов средостения даже при отрицательном результате. Параметры диагностической значимости, демонстрируемые видеомедиастиноскопией, выше и не зависят от сN1 стадии. Однако селективный характер метастазирования в медиастинальные лимфоузлы, не позволяет опираться на ВМС как на метод, который способен полностью исключить вторичное поражение доступных групп лимфоузлов. При этом выполнение ВМС не избавляет от необходимости ревизии средостения на этапе резекции легкого.

Продемонстрированы клиническая эффективность видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии в отношении точности определения N-стадии перед планируемой резекцией легкого у больных НМРЛ, которая неизменна при

любой стадии заболевания, локализации первичной опухоли и размере лимфоузлов. ВМЛА в отличие от ЭБУС/ТАБ и ВМС дает исчерпывающую информацию о состоянии лимфоузлов в группах 2R, 4R, 7, 2L, 4L и позволяет исключить их метастатическое поражение.

Как показал наш опыт, 30 операций оказалось достаточно для освоения методики ВМЛА, сокращения времени вмешательства и получения стабильного воспроизводимого результата. Предварительно выполненная тотальная медиастинальная лимфаденэктомия паратрахеальных и бифуркационных зон позволила сократить время, затрачиваемое на резекцию легкого за счет того, что избавила от необходимости дополнительной ревизии средостения и выполнения медиастинальной лимфаденэктомии в паратрахеальной и бифуркационной зонах. При этом применение ВМЛА способствовало увеличению объема лимфодиссекции как за счет контрлатеральных станций, так и за счет ипсилатеральных групп лимфоузлов для левостороннего рака легкого.

В свою очередь доказано, что применение ВМЛА и расширение объема медиастинальной лимфаденэктомии безопасно и не оказывает негативного влияния на течение послеоперационного периода, но способствует более точному определению послеоперационной стадии заболевания, позволяя достоверно исключить N3 поражение в случаях высокого риска.

### **ВЫВОДЫ**

1. Немелкоклеточный рак легкого сопровождается высокой частотой лимфогенного метастазирования даже при отсутствии медиастинальной лимфаденопатии, при этом cN1 стадия, определяемая по данным МСКТ, является ведущим фактором риска «скрытого» поражения лимфоузлов средостения; метастатическое поражение 2 и более ипсилатеральных групп лимфоузлов является фактором риска pN3 метастазирования.

2. Видеоассистированная медиастинальная лимфаденэктомия является эффективным вмешательством, способствующим повышению точности определения N-стадии у больных немелкоклеточным раком легкого за счет увеличения объема медиастинальной лимфаденэктомии в сравнении с систематической медиастинальной лимфодиссекцией, особенно для левосторонней локализации рака.

3. Видеоассистированная медиастинальная лимфаденэктомия является безопасным вмешательством, не оказывающим негативного влияния на течение ближайшего послеоперационного периода.

4. Параметры диагностической значимости ВМЛА в определении N-стадии НМРЛ существенно превосходят аналогичные параметры методов эндобронхиальной ультрасонографии с тонкоигольной аспирационной биопсией и видео-медиастиноскопии, а исследование каждого удаленного лимфоузла позволяет надежно исключить метастатическое поражение паратрахеальных и бифуркационных групп лимфоузлов независимо от клинической ситуации.

### **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. При любом увеличении регионарных лимфоузлов по данным мультиспиральной компьютерной томографии первым этапом показано применение ЭБУС/ТАБ.

2. В случае отрицательного ответа ЭБУС/ТАБ при сN1 стадии всем больным показано выполнение ВАМЛА, при сN2-N3 стадии предпочтительно применение ВАМЛА вместо ВМС.

3. В случае применения ВАМЛА, решение вопроса о выполнении радикальной резекции рака легкого должно приниматься после гистологического исследования каждого удаленного лимфоузла средостения.

4. Всем больным с левосторонним НМРЛ, которым планируется радикальная резекция левого легкого миниинвазивным доступом, при исключении метастатического поражения регионарных лимфоузлов по данным предоперационных методов N-стадирования рекомендуется симультанное выполнение ВАМЛА и анатомической резекции легкого.

## **ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ ИССЛЕДОВАНИЯ**

В результате проведенного диссертационного исследования установлено, что повышение объема медиастинальной лимфаденэктомии, достигаемого с помощью ВАМЛА, способствовало более точному определению N-стадии НМРЛ, были установлены факторы риска «скрытого» поражения ипси- и контрлатеральных лимфоузлов средостения.

Важным для изучения представляется вопрос «лечебной роли» метода ВАМЛА, то есть влияния билатеральной лимфаденэктомии на выживаемость больных после радикальной резекции рака легкого. А также изучение отдаленной выживаемости больных и безрецидивного периода в зависимости от применяемого метода предоперационного определения N-стадии.

Внедрение в широкую клиническую практику метода ВАМЛА будет способствовать наиболее точному распределению пациентов в соответствии с новыми подкатегориями дескриптора N и, следовательно, выбору наиболее оптимальной тактики персонифицированного адьювантного лечения.

## **СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ**

### **Публикации в рецензируемых научных изданиях, рекомендованных ВАК РФ**

1. **Скорород, А.А.** Возможности инвазивных методов в оценке N-стадии немелкоклеточного рака легкого / **А.А. Скорород, А.Р. Козак, А.О. Нефедов, П.К. Яблонский** // Медицинский альянс. - 2019. - № 1. - С. 52-58.
2. **Скорород, А.А.** Эндобронхиальная ультрасонография с аспирационной биопсией лимфоузлов средостения и видеоассистированная медиастинальная лимфаденэктомия в выявлении «скрытого» N2-N3 метастазирования у больных немелкоклеточным раком легкого / **А.А. Скорород, А.Р. Козак, И.В. Васильев, А.О. Нефедов, И.А. Зайцев, М.А. Атюков, А.С. Петров, П.К. Яблонский** // Медицинский альянс. - 2020. - Т. 8, № 1. - С. 43-53.
3. **Скорород, А.А.** Эффективность и безопасность видеоассистированной медиастинальной лимфаденэктомии в лечении немелкоклеточного рака легкого / **А.А. Скорород, А.С. Петров, А.Р. Козак, М.А. Атюков, А.О. Нефедов, П.К. Яблонский** // Вестник хирургии имени И.И. Грекова. - 2020. - Т. 179, № 6. - С. 24-33. - doi: 10.24884/0042-4625-2020-179-6-24-33.
4. **Скорород, А.А.** Видеоассистированная медиастинальная лимфаденэктомия: техника выполнения и первые результаты / **А.А. Скорород, А.С. Петров, А.О. Нефедов, А.Р. Козак, М.А. Атюков, П.К. Яблонский** // Медицинский

альянс. - 2021. - №1.- С.52-61. - doi:10.36422/23076348-2021-9-1-52-61.

**Работы, опубликованные в других изданиях**

5. **Скорород, А.А.** Оценка диагностической значимости EBUS-TBNA в зависимости от клинической N стадии у больных раком легкого / **А.А. Скорород, О.А. Жемчугова-Зеленова, А.Р. Козак** [и др.] // Белые Ночи 2021: VII Петербургский международный онкологический форум. Тезисы форума. Материалы VII Петербургского международного онкологического форума, 21-27 июня 2021 года. - Санкт-Петербург, 2021. - С. 214.
6. Vasilev, I. Should we take the biopsy during ebus staging in group 2R, 2L? / I. Vasilev, **A. Skorokhod**, I. Zaitcev, P. Yablonskii // European Respiratory Journal. - 2018. - Vol. 52. - № S62.- С. 13515.

## СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВАМЛА	-	видеоассистированная медиастиральная лимфаденэктомия
ВАТС	-	видеоассистированная торакоскопия
ВМС	-	видеомедиастиноскопия
ЛУ	-	лимфатические узлы
МСКТ	-	мультиспиральная компьютерная томография
НМРЛ	-	немелкоклеточный рак легкого
ОГК	-	органы грудной клетки
ПЦОО	-	предположительная ценность отрицательного ответа
ПЦПО	-	предположительная ценность положительного ответа
ПЭТ	-	позитронная эмиссионная томография
СЛД	-	систематическая лимфодиссекция
ЭБУС/ТАБ	-	эндобронхиальная ультрасонография с тонкоигольной аспирационной биопсией
ЭУС	-	эндопищеводная ультрасонография
АССР	-	American College of Chest Physicians (Американский колледж грудных специалистов)
ЕСТС	-	European Society of Thoracic Surgeons (Европейское общество торакальных хирургов)
IASLC	-	International association of lung cancer staging (Международная ассоциация по стадированию рака легкого)
NCCN	-	National Comprehensive Cancer Network (Национальная согласительная сеть по раку)
SUV	-	standard uptake value (Стандартизованный уровень накопления)
TMM	-	Thoracic Morbidity & Mortality Classification System (Классификационная система заболеваемости и смертности в грудной медицине)