



А.Х.Трахтенберг, К.И.Колбанов, С.А.Седых

Особенности диагностики и лечения рака легкого

ФГУ "Московский научно-исследовательский онкологический институт им. П.А.Герцена Росмедтехнологий", Москва

A.Kh.Trakhtenberg, K.I.Kolbanov, S.A.Sedykh

Character features of diagnosis and treatment of lung carcinoma

Рак легкого – наиболее распространенное в мире злокачественное новообразование. С начала XX века заболеваемость населения увеличилась в несколько раз. Особенно выражен ее рост в индустриально развитых странах, где в структуре онкологической заболеваемости рак легкого занимает 1-е место [1].

В России распространенность рака легкого за последние 20 лет выросла более чем в 2 раза. Ежегодно рак легкого диагностируют у > 57 тыс. пациентов; на эту патологию приходится 12 % в структуре заболеваемости населения злокачественными новообразованиями [2]. Мужчины болеют значительно чаще, чем женщины.

Ни одно из широко распространенных онкологических заболеваний не имеет столь очевидной связи с факторами окружающей среды, условиями производства, вредными привычками и индивидуальным стилем жизни, как рак легкого. Канцерогенное действие на легочную ткань оказывают многие химические вещества: полициклические ароматические углеводороды, входящие в состав продуктов термической обработки угля и нефти (смолы, коксы, газы и др.), ряд простых органических веществ (хлорметиловые эфиры, винилхлорид и др.), некоторые металлы и их соединения (мышьяк, хром, кадмий) [3].

Существенное загрязнение окружающей воздушной среды канцерогенами вызывают двигатели внутреннего сгорания и промышленные выбросы в атмосферу. Особенно много бензпирена образуется при форсированной работе двигателей, при разгоне и торможении автотранспорта, при взлете и посадке реактивных лайнеров. Следует упомянуть и о производственных вредностях. Еще в начале XX века было установлено, что высокая заболеваемость раком легкого у шахтеров Саксонии связано с высоким содержанием радиоактивных примесей в руде. Влияние ионизирующей радиации доказано при обследовании шахтеров урановых рудников в США.

Повышен уровень заболеваемости раком легкого у рабочих сталелитейной, деревообрабатывающей, металлургической промышленности, керамического асбесто-цементного и фосфатного производства, у лиц, контактирующих с соединениями хрома, подвергающихся воздействию каменной пыли, занятых в никелевой и алюминиевой промышленности, у шоферов [4]. Между тем промышленное загрязнение и профессиональные вредности не играли бы столь большой роли в росте заболеваемости, если бы не сочетались с крайне вредной привычкой – курением [5]. Курящие шахтеры в урановых рудниках, как и курящие рабочие асбестовой промышленности, заболевают раком легкого гораздо чаще, чем некурящие. Рост заболеваемости раком легкого во всех странах находится в прямой зависимости от роста потребления сигарет и числа курящих. Однако около 10 % больных раком легкого в США никогда не курили [6]. До сих пор не изучены причины, влияющие на возникновение различных подтипов рака легкого. Наибольшую частоту встречаемости аденокарциномы отмечают у некурящих женщин [7, 8]. Совокупные неблагоприятные воздействия внешних факторов, наследственная предрасположенность играют важную роль в развитии фоновых предраковых изменений и патогенезе рака легкого [9, 10].

Среди типичных клинико-анатомических форм рака легкого различают центральный, возникающий в крупных бронхах (главном, промежуточном, доле-вом, сегментарном и субсегментарном), и периферический, исходящий из эпителия более мелких бронхов или локализующийся в паренхиме легкого.

При центральном раке по направлению роста выделяют: экзофитный (эндобронхиальный) рак, когда опухоль растет в просвет бронха; эндофитный (экзобронхиальный) рак с преимущественным ростом опухоли в толщу легочной паренхимы; разветвленный рак с муфтообразно-перибронхиальным

ростом опухоли вокруг бронхов. На практике чаще наблюдается смешанный характер роста опухоли с преобладанием того или иного компонента.

При периферическом раке различают узловую округлую опухоль, пневмониеподобный рак и рак верхушки легкого с синдромом Панкоста. При диаметре опухоли более 5 см за счет недостаточного кровоснабжения всего ее массива может наблюдаться некроз и распад в центре узла с образованием полости. Ее внутренняя поверхность бугристая, стенки имеют различную толщину, а полость редко имеет связь с просветом бронха. Данная форма периферического рака получила название полостной. При некоторых морфологических формах злокачественных опухолей легкого (бронхиолоальвеолярный рак (подтип аденокарциномы), лимфома легкого и др.) изменения на рентгенограммах имеют вид пневмониеподобного инфильтрата.

Множественное метастатическое поражение средостенных лимфатических узлов без установленной локализации первичной опухоли в легком принято считать медиастинальной формой рака легкого. Данная клиничко-анатомическая форма наблюдается чаще при мелкоклеточном раке. В связи с развитием высокоинформативных методик рентгенологического, бронхологического и ультразвукового исследований (УЗИ), позволяющих выявить первичный очаг в легком, подобный диагноз встречается крайне редко.

В случае выявления множественных узловых, преимущественно просовидных (до 5 мм) морфологически верифицированных образований в легком и при отсутствии опухолевой патологии в других органах правомочен диагноз диссеминированной формы рака легкого. Из практических соображений и для удобства статистической обработки сведений онкологического регистра целесообразно в случае исключения центрального рака считать наибольший опухолевый узел в легком первичным очагом, а остальные – множественными метастазами в легочной ткани.

Согласно Международной гистологической классификации злокачественных опухолей легкого выделяют различные варианты эпителиальных новообразований: плоскоклеточный (эпидермоидный), железистый (аденогенный), крупноклеточный, аденокистозный, мукоэпидермоидный, мелкоклеточный рак. Возможно существование диморфных опухолей (железисто-плоскоклеточный рак и т. д.).

С клинической точки зрения типы рака легкого различают по темпу роста и прогнозу. Медленнее всего развивается дифференцированный плоскоклеточный или железистый рак, быстрее – недифференцированный (мелкоклеточный, крупноклеточный). В большинстве научных публикаций встречается термин "немелкоклеточный рак" (НМРЛ), объединяющий все варианты рака легкого, кроме мелкоклеточного. Это наиболее неблагоприятная недифференцированная форма, характеризующаяся бурным развитием, быстрым и обильным лимфогенным, а также ранним гематогенным метастазированием. Отдельно выделяют карциноид легкого – редкую злокачественную нейроэндокринную опухоль.

Таблица
Группировка рака легкого по стадиям
согласно Международной классификации
по системе TNM (2002 г.)

Стадия	Первичная опухоль – Т	Регионарные лимфатические узлы – N	Отдаленные метастазы – M
0	T ins	N 0	M 0
IA	T 1	N 0	M 0
IB	T 2	N 0	M 0
IIA	T 1	N 1	M 0
IIB	T 2	N 1	M 0
	T 3	N 0	M 0
IIIA	T 1-2	N 2	M 0
	T 3	N 1-2	M 0
IIIB	T любое	N 3	M 0
	T 4	N любое	M 0
IV	T любое	N любое	M 1

С целью систематизации распространенности опухолевого процесса используют общепринятую Международную классификацию рака легкого по системе TNM [11]. В этой аббревиатуре Т характеризует размер или локализацию первичной опухоли, N – состояние регионарных лимфатических узлов, M – наличие или отсутствие отдаленных метастазов. Сочетание данных символов позволяет определить стадию распространенности опухолевого процесса (таблица).

Основным методом раннего активного выявления рака легкого в нашей стране долгие годы являлась профилактическая флюорография, эффективность которой при центральной форме болезни низка, позволяя лишь заподозрить бессимптомную, но уже распространенную стадию заболевания. Проведение же рентгенологического исследования только в одной (прямой) проекции снижает ценность метода в диагностике периферических округлых теней в легком, особенно при локализации в нижних долях за тенью сердца и куполом диафрагмы. Многочисленные исследования по изучению эффективности рентгенографии органов грудной клетки и цитологического исследования мокроты с целью выявления ранних форм рака легкого в США не выявили желаемых скрининговых высоких показателей [12, 13].

Современные программы, направленные на обнаружение клинически не проявляемых опухолей легкого, основаны на использовании низкодозной спиральной компьютерной томографии (КТ). Данный метод диагностики по эффективности превосходит рентгенографию легких в 4 раза [13, 14]. У 85 % пациентов выявленный при профилактической КТ рак легкого относится к 1-й клинической стадии заболевания, а проведенное хирургическое лечение в сроки до 1 месяца после установления диагноза позволяет добиться 92%-ной 5-летней выживаемости [15].

Клиническая симптоматика рака легкого зависит от клиничко-анатомической формы, типа роста, локализации, размеров, характера метастазирования, сопутствующих воспалительных изменений в бронхах и легочной ткани.

При центральном раке легкого в самом начале развития опухоли в бронхе у 80–90 % больных реф-

лекторно возникает сухой, временами надсадный кашель. Позднее, с нарастанием обтурации бронха, он сопровождается выделением слизистой или слизисто-гноющей мокроты. Следует отметить, что у многих курильщиков кашель постоянный, особенно по утрам, нередко с мокротой. Изменение характера кашля у больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких, появлению кровохарканья повышает онкологический риск.

Кровохарканье, наблюдаемое у половины пациентов, проявляется в виде прожилков алой крови в мокроте; реже мокрота диффузно окрашена. На поздних стадиях заболевания мокрота приобретает вид "малинового желе". Одышка, наблюдаемая в 30–40 % случаев, выражена тем ярче, чем крупнее просвет пораженного бронха. Боль в грудной клетке различной интенсивности на стороне поражения может быть обусловлена локализацией новообразования в плевральной зоне легкого, особенно при прорастании висцеральной плевры и грудной стенки, а также наличием плеврального выпота или ателектазом легкого с признаками обтурационного пневмонита.

Однако вышеперечисленные симптомы и синдромы не патогномичны и могут иметь место при неопухоловой легочной и общесоматической внелегочной патологии. Так, например, кровохарканье может наблюдаться при туберкулезе легкого и декомпенсированной коронарной патологии, одышка – при хронических обструктивных заболеваниях легких, боли в грудной клетке – при воспалительных плевритах, радикулитах, межреберной невралгии, кашель – при вирусных инфекциях, туберкулезе и гнойных процессах в легких, симптомы общей интоксикации присущи большой группе заболеваний.

Периферический рак легкого долгое время протекает без клинических симптомов, и, как правило, его обнаруживают случайно при рентгенологическом исследовании. Первые симптомы появляются лишь тогда, когда опухоль оказывает давление на расположенные рядом структуры и органы или прорастает бронхи. Наиболее характерными признаками периферического рака легкого являются боль в грудной клетке и одышка. Прорастание бронха сопровождается кашлем и кровохарканьем, но эти симптомы, в отличие от центрального рака, не являются ранними. На более поздних стадиях заболевания клиническая симптоматика не отличается от протекания центрального рака легкого. При периферическом раке верхушки легкого возможно появление синдрома Бернара–Горнера (миоз, птоз, энтофтальм) в сочетании с болями в плечевом суставе, прогрессирующей атрофией мышц дистальных отделов предплечья, обусловленными непосредственным распространением опухоли через купол плевры на плечевое сплетение, поперечные отростки и дужки нижних шейных позвонков, а также симпатические нервы.

Нередко, независимо от клинко-анатомической формы рака легкого, пациенты предъявляют жалобы на осиплость голоса, что может быть связано с парезом гортани на фоне сдавления или прямого прорас-

тания возвратного нерва метастатическими лимфатическими узлами средостения.

Объективное обследование (наружный осмотр, перкуссия, аускультация) имеет при раке легкого второстепенное значение, особенно на ранних стадиях. На позднем этапе клиническая картина центрального рака сопровождается симптомами его распространения за пределы пораженного легкого с вовлечением в процесс плевры, возвратного и диафрагмального нервов, а также метастазов в отдаленных органах. Эти признаки, естественно, имеют не столько диагностическое, сколько прогностическое значение. В таких случаях методы физикального исследования в диагностике распространенности рака легкого могут сыграть ведущую роль, заменив более сложные методики исследования.

У 10 % пациентов выявляют паранеопластические синдромы, связанные с гиперпродукцией гормонов (синдром секреции адренокортикотропного, антидиуретического, паратиреоидного гормонов, эстрогенов, серотонина) [9, 16, 17]. Рак легкого может сопровождаться тромбофлебитом, различными вариантами нейро- и миопатии, своеобразными дерматозами, нарушениями жирового и липидного обмена, артралгическими и ревматоидноподобными состояниями [18, 19]. Нередко у больных со злокачественной опухолью легкого диагностируют остеоартропатию (синдром Мари–Бамбергера), выражающуюся в утолщении и склерозе длинных трубчатых костей голени и предплечий, мелких трубчатых костей кистей и стоп, припухлости суставов (локтевых, голеностопных), колбовидном утолщении концевых фаланг пальцев кистей ("барабанные палочки").

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

Перкуссия помогает определить ателектаз легкого, заподозрить наличие жидкости в плевральной полости. Аускультация, один из ведущих методов клинического обследования (ослабленное дыхание, хрипы стенотического характера), имеет определенное значение при оценке динамики развития рака легкого и осложнений.

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

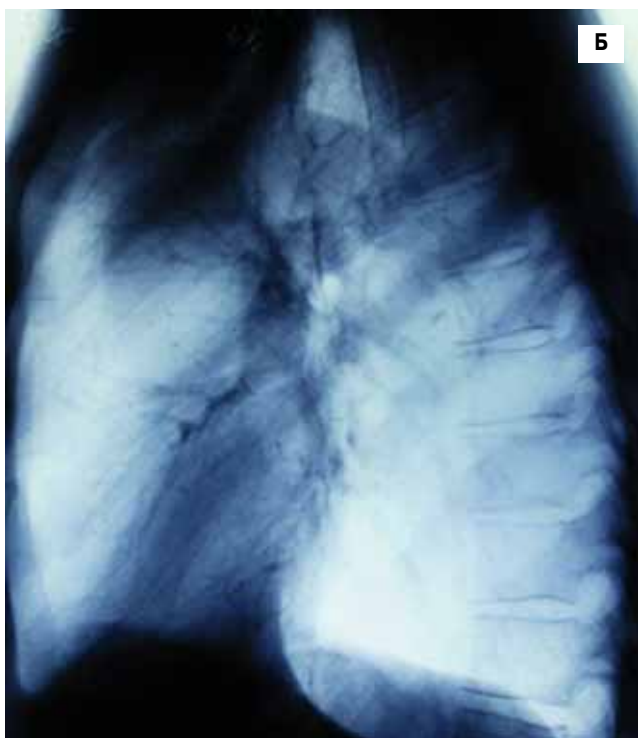


Рис. 1. Центральный рак верхней доли левого легкого (ателектаз переднего сегмента). Рентгенограммы в прямой (А) и боковой (Б) проекциях

Решающее значение в рентгенологической диагностике центрального рака легкого имеют проявления стеноза бронха (сегментарного или долевого): экспираторная гиперинфляция, гиповентиляция, ателектаз, отчетливо видимые на обзорных рентгенограммах в прямой и боковой проекциях (рис. 1). Эти симптомы раньше обнаруживают при эндобронхиальном росте опухоли. При экзобронхиальном росте опухоль увеличивается вначале экспансивно в форме узла и лишь по достижении им определенных размеров при сдавлении или прорастании бронха рентгенологически проявляется семиотика нарушения бронхиальной проходимости. Томография, особенно в специальных проекциях, позволяет получить исчерпывающую информацию о состоянии бронхиального дерева (стеноз, окклюзия, протяженность поражения), характере и степени распространения опухоли на легочную ткань, окружающие органы и структуры (средостение, плев-

ра, грудная стенка, диафрагма, внутригрудные лимфатические узлы). Поэтому у всех больных с заболеваниями легких томография является неотъемлемой частью рентгенологического исследования, позволяющей обнаружить или заподозрить стеноз, окклюзию бронха(ов) и оценить состояние проксимального бронха.

Рентгенологическая диагностика периферического рака легкого сложна вследствие схожести его рентгенологических симптомов с проявлениями многих заболеваний. У абсолютного большинства пациентов ее начинают с анализа патологических изменений, ранее обнаруженных на флюорограммах. Распространенное мнение о преимущественно шаровидной

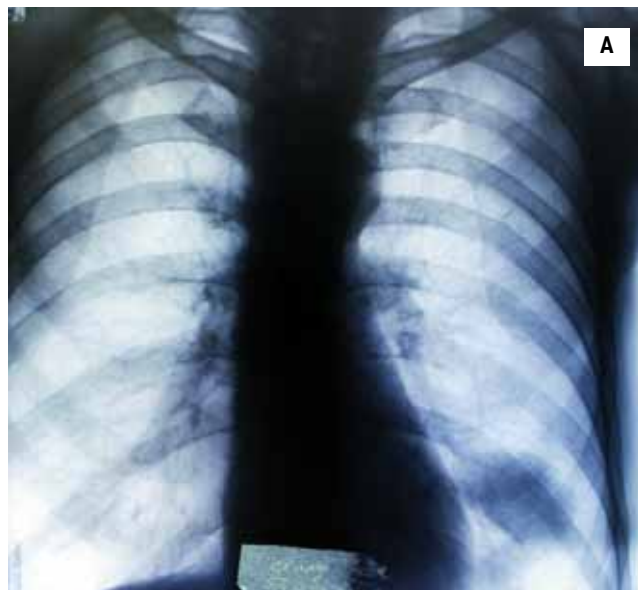


Рис. 2. Периферический рак нижней доли левого легкого. Рентгенограммы в прямой (А) и боковой (Б) проекциях

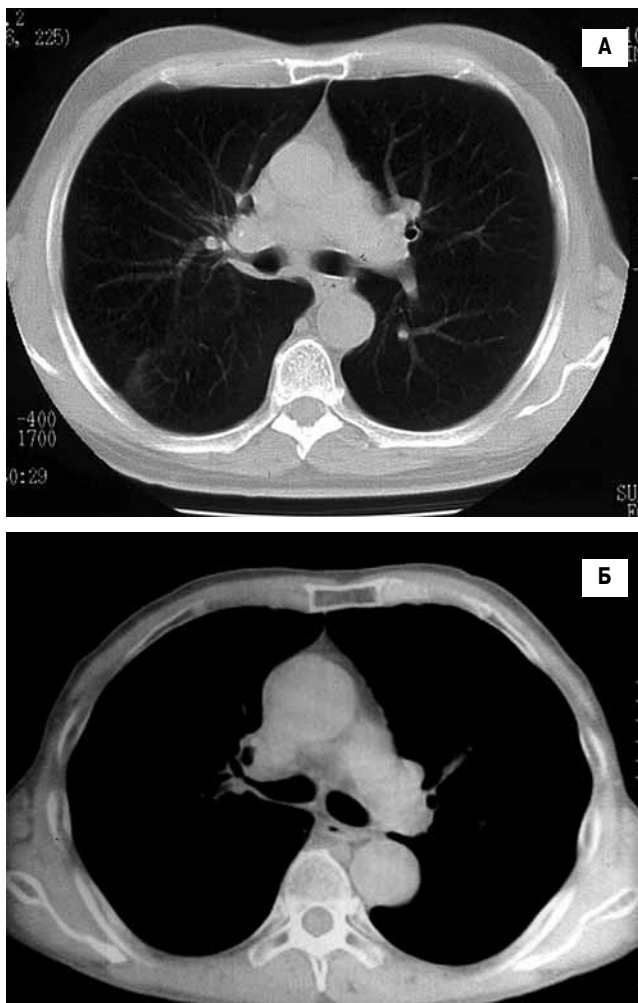


Рис. 3. Компьютерная томограмма органов грудной клетки в легочном (А) и мягкотканном (Б) окне. А – центральный перибронхиальный рак верхней доли правого легкого с переходом на главный бронх. Б – центральный перибронхиально-узловой рак верхней доли правого легкого на уровне деления сегментарных бронхов

форме периферического рака легкого относится к опухолям, диаметр которых превышает 3–4 см (рис. 2). Опухоль диаметром до 2 см чаще представляет собой полигональную тень в легочной паренхиме с неодинаковыми по протяженности сторонами, напоминая звездчатый рубец. Относительно редко опухоль с самого начала имеет овальную или округлую форму. Характерна нечеткость, как бы размытость контуров тени. Опухолевая инфильтрация окружающей легочной ткани приводит к образованию вокруг узла своеобразной лучистости – т. н. *corona maligna*. Полицикличность и лучистость контуров более характерны для недифференцированных форм рака, что, вероятно, обуславливает быстрый рост и высокие инвазивные свойства таких опухолей.

На сегодняшний день подтверждается превосходство КТ органов грудной клетки над рутинным рентгенологическим исследованием в первичной и уточняющей диагностике рака легкого. Это обусловлено высокой разрешающей способностью метода, позволяющей на ранних этапах выявить семиотические признаки злокачественности [20, 21]. Современные возможности КТ дают возможность не только диагностировать центральный рак до появления симпто-

мов нарушения вентиляции легочной ткани, но выявлять начальные его формы, включая перибронхиально растущие опухоли (рис. 3). Информативность КТ в первичной диагностике центрального рака легкого сопоставима с таковой при фибробронхоскопии, превышая последнюю при перибронхиальном росте опухоли [22].

КТ семиотика периферического рака легкого до 3 см в диаметре при стандартной методике исследования многообразна: образование шаровидной (59,7 %) или овоидной (32,3 %) формы со спикুলообразными (45,2 %) либо мелкобугристыми (30,6 %) контурами преимущественно однородной структуры (75,8 %). Симптом "лимфогенной дорожки" к корню или плевре (рис. 4), чаще характерный для рака легкого, определяется не во всех наблюдениях (19,4 и 30,5 % соответственно). Реакцию висцеральной плевры над периферическим узлом – "пупковидное втяжение плевры" (рис. 5), являющееся относительным симптомом первичного рака легкого, обнаруживают лишь у 30 % больных. По мере увеличения размеров опухоли (> 3 см) чаще диагностируют

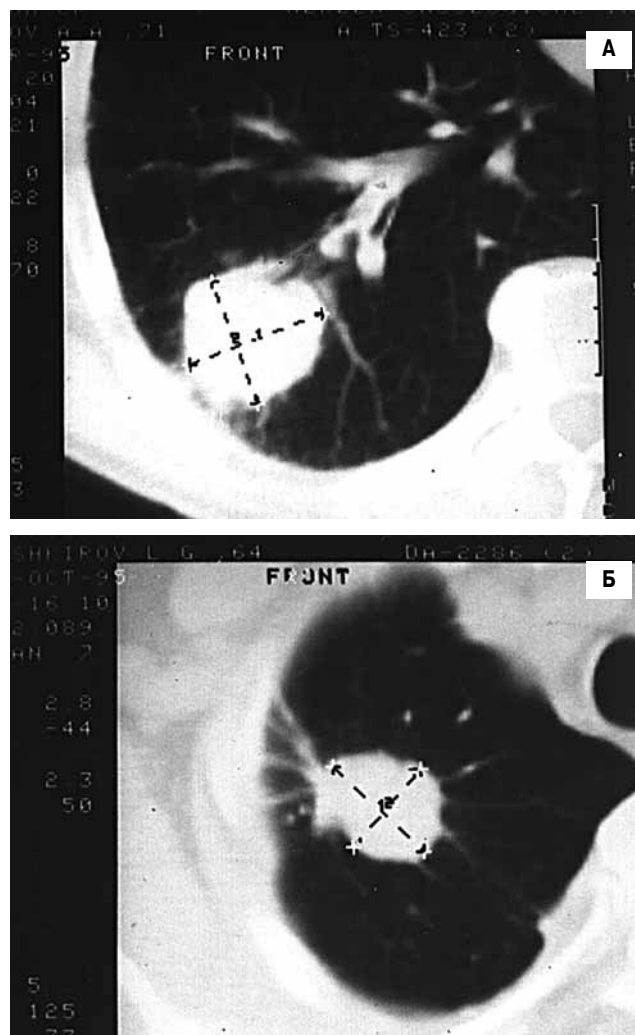


Рис. 4. Компьютерные томограммы органов грудной клетки в легочном окне (правый гемиторакс). А – периферический рак нижней доли правого легкого, лимфогенная дорожка к корню легкого. Б – периферический рак верхней доли правого легкого, лимфогенная дорожка к плевре

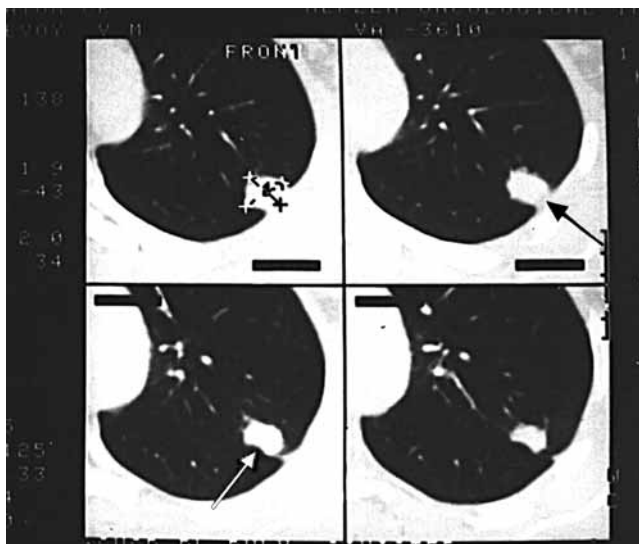


Рис. 5. Компьютерные томограммы органов грудной клетки в легочном окне (левый гемиторакс). Периферический рак верхней доли левого легкого с реакцией висцеральной плевры в виде пупковидного втяжения

неправильно округлую (68,7 %) или многоузловую (18,7 %) форму новообразования, преобладают крупнобугристые очертания (24,2 %) и неоднородность структуры (94,5 %) за счет участков некроза или распада (рис. 6) [23].

Дополнительные методики обработки цифрового изображения с определением характера кровоснабжения опухолевого узла, построение графиков дисперсий его плотности позволяют на сегодняшний день выявить дополнительные семиотические признаки, характерные для злокачественного процесса, сужая тем самым дифференциально-диагностический ряд болезней [24].

Наибольшие трудности для диагностики представляет пневмониеподобная форма периферического рака легкого, особенно бронхиолоальвеолярного (рис. 7). При этой гистологической форме рака определяется малоинтенсивная тень, на фоне которой прослеживается симптом воздушной бронхограммы. При "полостной" форме периферического рака на компьютерных томограммах обнаруживают



Рис. 6. Компьютерная томограмма органов грудной клетки в легочном окне. Периферический рак верхней доли правого легкого. Распад в опухолевом узле. Состояние после правосторонней мастэктомии



Рис. 7. Компьютерная томограмма органов грудной клетки в легочном окне (правый гемиторакс). Периферический бронхиолоальвеолярный рак верхней доли правого легкого. Симптом воздушной бронхограммы на фоне опухолевого узла

узел в легочной ткани с просветлением в центре; внутренняя поверхность стенок полости обычно шероховатая, бугристая (рис. 8).

Неоспорима значимость КТ в выявлении дополнительных мелких очагов (метастазов) в легочной ткани и визуальной оценке состояния внутрилегочных и средостенных лимфатических узлов, их взаимосвязи с соседними органами и структурами средостения. Однако наличие увеличенных (> 1 см) лимфатических узлов не всегда дает возможность констатировать метастатическое их поражение [25, 26].

Магнитно-резонансная томография (МРТ) органов грудной клетки не имеет преимуществ перед КТ в диагностике рака легкого. В ограниченных случаях дополнительные сведения о вращении опухоли в структуре грудной стенки (позвонки) или распространение рака верхушки легкого на плечевое спле-

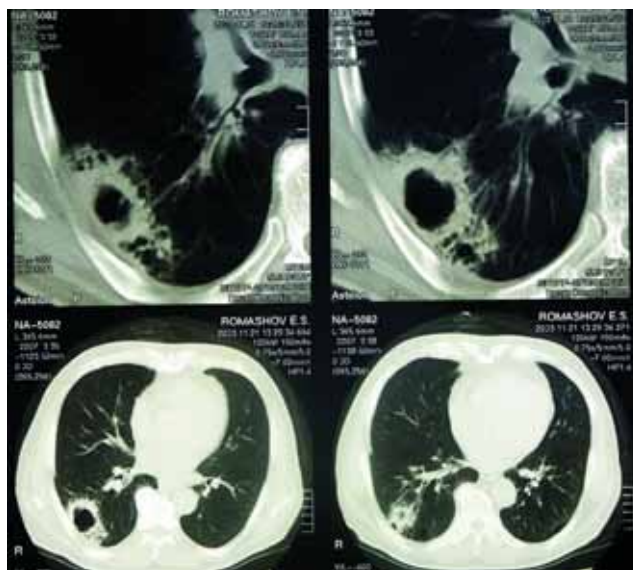


Рис. 8. Компьютерные томограммы в мягкотканном и легочном окнах. "Полостная" форма периферического рака нижней доли правого легкого

тение и подключичные сосуды влияют на выбор плана лечения или объем оперативного вмешательства.

Позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) в диагностике опухолей легкого не нашла широкого применения в нашей стране. Метод имеет ограниченные возможности визуализации за счет отсутствия четкого отображения анатомических структур, пространственного взаимоотношения выявляемых изменений в легком и определения степени распространенности первичной опухоли, что не позволяет планировать объем операции (резекции легкого) или поля дистанционной лучевой терапии [27]. Наиболее эффективна ПЭТ в качественной оценке увеличенных средостенных лимфатических узлов [28], плеврального выпота [29] и выявлении отдаленных метастазов [30]. Сравнительная оценка возможностей КТ, ПЭТ, чреспищеводного УЗИ, медиастиноскопии в определении метастатической природы увеличенных средостенных лимфатических узлов показала преимущество ПЭТ [25], однако этот метод не способен заменить медиастиноскопию [31]. В последние годы имеющиеся недостатки в методологии ПЭТ компенсируются результативностью КТ путем совмещения исследований с одновременной оценкой локализации, степени распространенности и характера выявленных изменений [32, 33].

Фибробронхоскопию (ФБС) относят к основным, обязательным методам диагностики рака легкого. Она позволяет не только визуально исследовать гортань, трахею и все бронхи, непосредственно увидеть локализацию опухоли, определить ее границы, косвенно судить об увеличении лимфатических узлов корня легкого и средостения, но и произвести биопсию новообразования для морфологического исследования, т. е. подтвердить диагноз и уточнить гистологическую структуру опухоли. Метод более эффективен в диагностике центрального рака [34]. Морфологическая верификация диагноза достигается в 98 % случаев при центральной и в 66 % при периферической форме заболевания. Направленная катетеризация бронхов под рентгенологическим контролем повышает частоту морфологической верификации диагноза при периферическом раке до 95 %. Наибольшие трудности возникают при перибронхиальной форме центрального рака легкого, в подобных случаях биопсия стенки бронха имеет меньшую (55 %) информативность по сравнению с трансbronхиальной ее пункцией (71 %) [35]. Под контролем ФБС (с учетом данных КТ) возможна пункция увеличенных средостенных и внутрилегочных лимфатических узлов [36–38]. Информативность цитологического исследования пунктатов при данной методике достигает 71–92 %.

В последние годы нашли свое применение специальные методики бронхологического исследования, включающие в себя возможности рентгеноэндоскопии, эндосонографии и флюоресцентной эндоскопии. Наиболее перспективным методом выявления скрытых микроочагов рака слизистой оболочки бронхов считается флюоресцентная эндоскопия, основанная на эффекте флюоресценции и регистрации концентрации в опухоли эндогенных

фотосенсибилизаторов [39, 40]. Перспективными являются хромобронхоскопия, флюоресцентная бронхоскопия с использованием дериватов гемато-порфирина и криптонового лазера, бронхорадиометрия с помощью кремневых датчиков. Эти методики позволяют выявить рентгенонегативный рак и самые начальные, доклинические формы центрального рака — предынвизивный (*carcinoma in situ*) и микроинвазивный, т. е. повышают результативность истинно ранней диагностики патологии. Использование эндоскопических датчиков при фибробронхоскопии позволяет визуализировать периферический рак легкого, расположенный в прикорневой зоне, увеличенные бронхопульмональные, трахеобронхиальные, претрахеальные и бифуркационные лимфатические узлы и выполнить их трансbronхиальную пункцию [41]. При наличии увеличенных бифуркационных лимфатических узлов возможна пункционная биопсия под контролем УЗИ при эзофагоскопии [42].

При периферическом раке легкого для морфологического подтверждения диагноза чаще используют чрескожную трансторакальную пункцию (ТТП) под рентгенологическим или КТ контролем. В случае расположения новообразования непосредственно у грудной стенки, ТТП выполняют, используя УЗИ, что позволяет проследить ход биопсионной иглы. Диагноз рака при ТТП удается подтвердить в 83 %: при локализации опухоли в прикорневой зоне — у 62 %, в средней — у 79 % и в плащевой — у 88 % больных. При диаметре новообразования до 3 см (Т1) результативность метода в целом составляет около 70 %: < 1 см — 48,5 %, 1–1,5 см — 62,5 %, 1,6–2 см — 83,9 %, > 3 см (Т2–Т3) — 85–90 % [9, 43]. При выполнении данного малоинвазивного хирургического метода возможны такие осложнения, как пневмоторакс, гидроторакс, кровохарканье, крайне редки, но описаны гемоторакс, воздушная эмболия, имплантационное метастазирование. ТТП не применяют при патологической тени в единственном легком, подозрении на эхинококковую кисту, геморрагических диатезах, выраженной сердечно-сосудистой недостаточности и легочной гипертензии.

Медиастиноскопия (МС) остается золотым стандартом в диагностике лимфаденопатии средостения, если невозможно использовать менее инвазивные методы [44]. МС чаще используют для биопсии претрахеальных, паратрахеальных лимфатических узлов, реже — узлов субаортальной и бифуркационной зон. Чувствительность метода составляет 69–81 % [45–47].

Диагностическая торакотомия и видеоторакоскопия показаны больным с периферическим шаровидным образованием в легком, когда совокупность результатов перечисленных ранее методов диагностики не позволяет верифицировать процесс, а вероятность злокачественной опухоли остается высокой. Удельный вес таких операций среди всех торакотомий по поводу рака легкого составляет 9 %. После интраоперационной ревизии и срочной морфологической диагностики, в зависимости от клинической ситуации, операцию завершают адекватным объемом

резекции легкого, а при необходимости дополняют медиастинальной лимфаденэктомией. Следует отметить, что длительное динамическое наблюдение в сомнительных случаях нецелесообразно, поскольку диагностическая видеоторакоскопия или торакотомия менее опасны, чем угроза пропустить рак легкого на ранней стадии.

Для выявления отдаленных метастазов применяют дополнительные методы диагностики – УЗИ печени, надпочечников, брюшинного пространства, надключичных зон. При необходимости выполняют КТ органов брюшной полости, радионуклидное исследование костей скелета, МРТ позвоночного столба, костей таза, КТ головного мозга, морфологическое исследование костного мозга, ПЭТ всего тела и так далее.

Если на основании физикальных или рентгенологических методов диагностики обнаруживают свободную жидкость (плеврит) в плевральной(ых) полости(ях), в первую очередь выполняют торакцентез с забором жидкости для цитологического исследования. Данный метод морфологической диагностики высокорезультативен и не представляет трудности. У 80 % больных удается подтвердить специфический опухолевый плеврит на этапе дооперационной диагностики [48]. Обнаружение опухолевых клеток в плевральной жидкости при раке легкого позволяет установить стадию ПИВ, что предопределяет консервативные методы лечения.

Лечебная тактика при раке легкого в силу биологических особенностей заболевания и многообразия морфологических типов не однозначна. Для правильного выбора метода лечения следует знать основные факторы прогноза: стадию заболевания в соответствии с Международной классификацией по системе TNM, гистологическую структуру опухоли, степень ее дифференцировки, характер и тяжесть сопутствующих заболеваний, функциональные показатели жизненно важных органов и систем. Метод терапии сам по себе является одним из решающих прогностических факторов, значение которого тем больше, чем ближе вариант к радикальному. При лечении больных НМРЛ применяют следующие методы: хирургический, лучевой, химиолучевой, лекарственный (полихимиотерапия), комбинированный (операция в сочетании с лучевой и / или химиотерапией).

При резектабельных формах НМРЛ хирургическое лечение является самым эффективным методом. Наиболее онкологически оправдано проведение лобэктоми, билобэктоми или пневмонэктоми. При распространении опухоли на устье долевого бронха, когда типичная лобэктоми невозможна, выполняют бронхопластическую операцию в объеме лобэктоми с клиновидной или циркулярной резекцией "соседних" бронхов и формированием межбронхиального анастомоза. Меньшие объемы резекции легочной ткани (сегментэктоми, неанатомическая резекция) при раке легкого допустимы лишь как компромиссный вариант операции у ряда больных с низкими функциональными резервами. Выбор объема и характера операции зависит от локализации и

распространенности первичной опухоли, ее отношения к окружающим органам и структурам, состояния внутригрудных лимфатических узлов. У селективной группы больных центральным раком легкого (Tis, микроинвазивный рак без поражения лимфатических узлов) в последние годы возможна эндобронхоскопическая операция.

Абсолютными онкологическими противопоказаниями к операции на легком при злокачественных опухолях являются: морфологически подтвержденные метастазы в отдаленных лимфатических узлах (шейные, надключичные) или внутренних органах и тканях (головной мозг, плевра, печень, почки, надпочечники и др.); обширное прорастание первичной опухоли или метастазов в трахею, аорту, слизистую пищевода, дистальную треть противоположного главного бронха, верхнюю полую вену с образованием внутрипросветного опухолевого тромба, особенно в ее интраперикардальном фрагменте; вовлечение в опухолевый процесс легочного ствола, правой плечеголовной, левой общей сонной и подключичной артерий; опухолевая инфильтрация клетчатки средостения; специфический плеврит, перикардит.

К функциональным противопоказаниям относят: сердечную недостаточность II и III степени, обусловленную различными заболеваниями сердца; выраженные органические изменения в сердце; декомпенсацию дыхания и снижение показателей функции внешнего дыхания < 40 %_{долж.}; гипертоническую болезнь, не корригируемую медикаментозно; выраженную почечную или печеночную недостаточность; кахексию.

Под комбинированным лечением подразумевают различные варианты сочетания радикальной операции и консервативных методов лечения (химиотерапия, лучевая терапия). Предоперационная лучевая терапия способствует уменьшению диссеминации опухолевых клеток при хирургических манипуляциях, создает предпосылки для расширения показаний к выполнению органосохраняющих операций. Задачи послеоперационной лучевой терапии как компонента комбинированного лечения сводятся к воздействию на субклинические метастазы, которые могут оставаться в неудаленной клетчатке средостения и служить источником развития внутригрудного рецидива. Предоперационная химиотерапия заключается в повреждении опухолевых клеток, снижение степени их злокачественности, "санации" лимфатических путей легкого и средостения с целью предупреждения лимфогенного и гематогенного метастазирования. Послеоперационная химиотерапия предопределяет воздействие на субклинические отдаленные метастазы с целью подавления жизнедеятельности опухолевой клетки.

У больных НМРЛ с поражением сегментарного или долевого бронха или размером периферического опухолевого узла до 3 см в отсутствие данных об отдаленных и локорегионарных метастазах, без инвазии новообразования в соседние органы и структуры, т. е. при T1N0M0, T2N0M0, проводят хирургическое лечение. Пятилетняя выживаемость больных при стадии

IA (T1N0M0), по сводным данным литературы, составляет 63–81 %, при стадии IB (T2N0M0) – 44–60 % [49].

При отказе больного от хирургического лечения или невозможности его проведения на основании функциональных показателей проводят лучевую терапию по радикальной программе.

При II стадии НМРЛ, т. е. распространении опухоли на главный бронх дистальнее 2 см от кила трахеи, перикард или вращении периферического рака в структуры грудной стенки или диафрагму без регионарных и отдаленных метастазов (T3N0M0), а также при меньшем размере первичной опухоли, но с метастазами в бронхопульмональных и / или корневых лимфатических узлах (T1N1M0, T2N1M0) основным методом лечения также остается хирургический. Пятилетняя выживаемость у данной категории больных составляет в среднем 46 %: при стадии IIA – 32–59 % и при стадии IIB – 32–69 % [49].

Послеоперационная полихимиотерапия у радикально оперированных больных НМРЛ II стадии не получила должного применения. Эффективность данного варианта комбинированного лечения до сих пор не определена, достоверное увеличение выживаемости, по результатам проведенных рандомизированных исследований, не получено [50–52].

За последние 20 лет расширены показания к хирургическому лечению больных НМРЛ стадии IIIA–B за счет выполнения сложных расширенных и комбинированных операций. Заслуживают внимания суммарные результаты пневмонэктомии с циркулярной резекцией бифуркации трахеи, выполненной у 312 больных НМРЛ в 8 клиниках [53]. Послеоперационная летальность в среднем составила 19,1 %, 5-летняя выживаемость – 19,2 %. В последние годы добиваются и более высоких показателей (26,0–35,4 %) отдаленных результатов при подобных операциях [54–56].

Комбинированная пневмонэктомия с различными вариантами резекции (клиновидная, циркулярная) и реконструкции бифуркации трахеи при НМРЛ (T3–4) выполнена нами у 92 больных: > 5 лет прожили 42 % пациентов при N0 и 12 % – при N2. Более благоприятные результаты достигаются при плоскоклеточном раке легкого, преимущественно эндобронхиальном росте, и отсутствии метастазов в средостенных лимфатических узлах.

Лучшие отдаленные результаты регистрируются при монорезекции (только бифуркации трахеи), чем при ее сочетании с резекцией соседних органов и структур средостения (верхняя полая вена, пищевод, предсердие). Метастазы во внутрилегочных лимфатических узлах (N1) – менее неблагоприятный фактор, чем в средостенных (N2) [9, 55, 57].

Нередко операцию проводят при вращении в мышечную стенку пищевода метастазов бифуркационных лимфатических узлов [58, 59]. Нами выполнена 31 пневмонэктомия с резекцией мышечной стенки пищевода, при этом > 5 лет прожили 4 больных (12,9 %).

Резекцию предсердия при операциях по поводу рака легкого начали выполнять еще в 50-х гг. XX века. До сих пор такое вмешательство остается наиболее

сложным у больных, которым выполняют комбинированные операции. Нами обобщены данные литературы, согласно которым после 348 операций средний показатель 5-летней выживаемости больных равняется 13 %, колеблясь от 0 до 25,6 % [49]. Лучшие показатели 5-летней выживаемости достигаются при отсутствии метастазов в регионарных лимфатических узлах, радикальном характере операции и плоскоклеточном раке легкого. При сочетанных комбинированных резекциях и поражении средостенных лимфатических узлов ни один больной не переживает 5-летний рубеж. Среди оперированных нами 60 больных послеоперационная летальность составила 3,8 %, 3-летняя выживаемость больных – 12,5 %.

Значительное вовлечение в опухолевый процесс верхней полой вены (ВПВ) ранее являлось абсолютным противопоказанием к хирургическому лечению больных НМРЛ. Нами проанализированы публикации последних лет, посвященные комбинированным операциям с резекцией и пластикой верхней полой вены, в которых приведены удовлетворительные показатели 5-летней выживаемости – от 11 до 36 % [49]. Следует отметить, что на отдаленные результаты не влияет объем удаленной легочной ткани и тип резекции верхней полой вены. Локорегионарный рецидив наблюдается реже при комбинированном лечении [58–62].

При вовлечении аорты первичной опухолью легкого или метастазами в средостенных лимфатических узлах обычно выполняют резекцию ее адвентиции, реже – всей толщи стенки со вскрытием просвета. Несмотря на удовлетворительные 3-летние результаты (14 %), *R. Tsuchiya et al.* считают подобные операции онкологически не оправданными [63].

Одним из основных неблагоприятных факторов прогноза хирургического лечения больных НМРЛ с вовлечением грудной стенки является состояние внутригрудных лимфатических узлов [64]. По нашим данным, после комбинированной операции с резекцией грудной стенки у 117 больных общая 5-летняя выживаемость составила 29 %: при N0 – 41 %, N1 – 18 % и N2 – 8 %.

K. Yokoi et al. приводят сведения о 63 пациентах периферическим раком легкого, прорастающим в диафрагму (T3), что составляет 0,38 % от всех прооперированных за 10 лет пациентов в Японии. Пятилетняя выживаемость также зависит от состояния регионарных лимфатических узлов: при N0 она составляет 28,3 %, при N1–2 – 18,1 %. Другим неблагоприятным фактором прогноза авторы считают глубину инвазии: при поражении только диафрагмальной плевры > 5 лет прожили 33,0 %, а при вращении опухоли в мышечные слои и брюшину – лишь 14,3 % [65].

По данным большинства исследователей, после хирургического лечения больных местнораспространенным раком легкого > 50 % умирают от отдаленных метастазов в сроки от 17 до 27 месяцев после операции.

Еще в 1982 г. *F.G. Pearson et al.* показали лучшие отдаленные результаты хирургического и комбинированного лечения больных НМРЛ с метастазами

в средостенных лимфатических узлах, выявленных при плановом морфологическом исследовании, по сравнению с пациентами, у которых таковые были диагностированы до операции: 5-летняя выживаемость составила 41 и 15 % соответственно [66]. В последующие годы аналогичные данные были получены другими исследователями. Прогноз лечения достоверно эффективнее у больных при единичных метастазах в средостенных лимфатических узлах, чем при их множественном поражении [67, 68]. Дальнейшие исследования подтвердили прогностическую значимость локализации первичной опухоли при метастазах в средостенных лимфатических узлах (N2). Так, *K.Suzuki et al.* подтвердили более благоприятный прогноз при раке легкого верхних долей с метастазами в узлах верхнего средостения, чем при опухолях в нижних долях и метастазах в бифуркационных. Худший прогноз – при поражении нижних долей и метастазах в верхних средостенных узлах [69].

Полученные нами данные подтверждают значимость для прогноза как локализации первичного очага, так и характера поражения средостенных лимфатических узлов. При метастазах в I группе средостенных узлов 5-летняя выживаемость составила 31,6 %, а в нескольких группах – 16,2 %. Следует отметить, что при локализации опухоли в верхних долях с метастазами только в верхних средостенных узлах этот срок пережили 45,0 %, а при поражении верхних и нижних – 7,2 % пациентов. Аналогичная зависимость получена при раке нижних долей легких: > 5 лет прожили 17,4 % больных с метастазами только в бифуркационных и лишь 5,1 % – в узлах нижнего и верхнего средостения. Следовательно, больные раком легкого с метастазами в средостенных лимфатических узлах (pN2) – неоднородная группа с разным прогнозом. Неблагоприятными прогностическим факторами у больных НМРЛ стадии IIIA(N2+) являются поражение нескольких групп средостенных лимфатических узлов и локализация первичной опухоли в нижних долях, особенно с метастазами одновременно в узлах нижнего и верхнего средостения.

Послеоперационная летальность – основной показатель в оценке непосредственных результатов хирургического лечения больных раком легкого. В последние 2 десятилетия прогресс в хирургии и анестезиологии привел к заметному снижению летальности, составляющей 3,2–6,2 %.

У большинства пациентов со стадиями IIIA и IIIB НМРЛ (исключая специфический плеврит, перикардит и метастатическое поражение надключичных (N3) лимфатических узлов) хирургический метод дополняют вариантами консервативного противоопухолевого лечения [70–75]. Несмотря на это, у 1/2 больных констатируют прогрессирование опухолевого процесса, преимущественно за счет отдаленных метастазов [76], что обуславливает необходимость более широкого использования лекарственного компонента в лечении. *G.Stamatis et al.* сообщают о клиническом эффекте неoadьювантной химиотерапии и химиолучевой терапии у 66,8 и 77,5 % больных соответственно [77]. У 13–41 % пациентов после пред-

операционной химиолучевой терапии удается добиться полной резорбции регионарных метастазов, что подтверждается патологоанатомическим исследованием [78, 79]. Однако на сегодняшний день не удается получить достоверно значимое улучшение отдаленных результатов: 5-летняя выживаемость колеблется от 13 до 38 % [80–82].

Лучевая терапия НМРЛ как самостоятельный метод радикального лечения предусматривает получение длительного и стойкого эффекта в результате гибели всех клеток первичной опухоли и внутригрудных метастазов. При малодифференцированных формах рака в поле облучения включают и надключичные зоны. С целью увеличения радиочувствительности опухоли применяют т. н. радиомодификаторы: гипербарическую оксигенацию, искусственную гипертермию и так далее. С целью повышения устойчивости нормальных тканей облучение проводят в условиях гипоксии. Непосредственный эффект лучевой терапии зависит от распространенности процесса, гистологической структуры опухоли, величины суммарной очаговой дозы, т. е. облучения по радикальной или паллиативной программе. У 1/2 больных удается добиться резорбции опухоли, а в 40 % случаев – уменьшения первичной опухоли и регионарных метастазов. По сводным данным литературы, 3-летняя выживаемость больных НМРЛ I-II стадий после самостоятельной лучевой терапии составляет 20–75 %, > 5 лет проживают от 6 до 32 % [83]. Проведение лучевой терапии с использованием в качестве радиомодификатора химиопрепаратов позволяет в целом повысить отдаленные результаты при НМРЛ I-II стадий до 43 % [84]. Совершенствование лучевых установок, современные методики облучения позволили добиться лучших результатов в лечении больных НМРЛ: при I стадии 5-летняя выживаемость составляет 91 %, при II стадии – 64 % [85]. При местно-распространенном НМРЛ (стадия IIIA-B) после самостоятельной лучевой терапии по радикальной программе > 5 лет проживают 6–12 % больных. Последовательное применение химиотерапии и лучевой терапии позволило добиться более высоких показателей выживаемости (до 20 %) [86]. В последние годы лучшие 5-летние результаты после консервативного лечения НМРЛ при местнораспространенных стадиях получены при одновременном использовании обоих методов [87].

Самостоятельную химиотерапию при НМРЛ проводят при противопоказаниях к хирургическому и лучевому лечению. Применение комбинации современных химиопрепаратов повысило 1-летнюю выживаемость пациентов с распространенным НМРЛ до 33–50 % [88–90]. Лечение больных НМРЛ стадии IIIB со специфическим плевритом и перикардитом направлено на уменьшение выраженности клинических симптомов. Химиотерапия на основе платиносодержащих препаратов повышает продолжительность жизни до 9 месяцев. Показатели отдаленной выживаемости скудные, приближаются к таковым при IV стадии болезни: > 1 года проживают 15 % больных.

Мелкоклеточный рак легкого (МРЛ), в отличие от немелкоклеточных форм, характеризуется более быстрыми темпами роста, ранним интенсивным лимфогенным и гематогенным метастазированием, что предопределяет неутешительные отдаленные результаты. До начала лечения у 80–90 % больных диагностируют распространенный опухолевый процесс. Поэтому многие годы МРЛ считали "терапевтическим", а больные не подлежали хирургическому лечению. Сочетанное применение комбинированной химиотерапии и лучевой терапии при МРЛ давно получило всеобщее признание и обосновано многочисленными рандомизированными исследованиями [91, 92].

В настоящее время при I-II стадиях, особенно при неовсяноклеточном морфологическом подтипе МРЛ, возможно хирургическое лечение с последующей полихимиотерапией. Некоторые исследователи считают целесообразным проведение неоадьювантной и адьювантной полихимиотерапии даже при III стадии МРЛ. Пятилетняя выживаемость после комбинированного лечения в сочетании с хирургическим методом при I-II стадиях составляет 28–36 %, лучшие результаты достигаются при отсутствии метастазов в лимфатических узлах (45–49 %). При III (N2+) стадии сведения противоречивы: > 5 лет проживают от 5 до 40 % больных [9, 93–97].

Пациенты с неоперабельным МРЛ III-IV стадий получают консервативное противоопухолевое лечение, которое сочетает лучевую и химиотерапию [98]. Современные методики позволяют у 80–90 % больных получить непосредственный объективно регистрируемый эффект, у 20–30 % из них – полную регрессию опухоли. Достижение полной клинической ремиссии после основного курса лечения повышает выживаемость и открывает перспективу излечения.

Таким образом, возможно лечение НМРЛ I-II стадий с удовлетворительными отдаленными результатами. Расширенно-комбинированные операции с резекцией органов и магистральных сосудов средостения, а также адекватным удалением медиастинальных лимфатических узлов при местнораспространенном НМРЛ (III стадия) оправданы в плане комбинированного лечения, позволяя увеличить продолжительность жизни больных.

Выявление заболевания на ранних стадиях остается основным организационным медицинским мероприятием практического здравоохранения, что позволит улучшить результаты лечения.

Литература

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Злокачественные новообразования в России и странах СНГ в 2001 г. М.; 2003.
2. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2006 г. М.; 2008.
3. Ременник Л.В., Старинский В.В. Эпидемиология злокачественных новообразований. В кн.: Чиссов В.И., Дарьялова С.Л. (ред.). Избранные лекции по клинической онкологии. М.; 2000. 24–52.
4. Pira E., Pelucchi C., Buffoni L., Palmas A. et al. Cancer mortality in a cohort of asbestos textile workers. *Cancer*, 2005, 14; 92 (3): 580–586.
5. Grosche B., Kreuzer M., Kreishermer M. et al. Lung cancer risk among German male uranium miners: a cohort study, 1946–1998. *Br. J. Cancer*. 2006; 95 (9): 1280–1287.
6. Subramanian J., Govindan R. Lung cancer in never smokers: a review. *Clin. Oncol.* 2007; 25 (5): 561–570.
7. Toh C.K., Gao F., Lim W.T. et al. Differences between small-cell lung cancer and non-small-cell lung cancer among tobacco smokers. *Lung Cancer*. 2007; 56(2): 161–166.
8. Wakelee H.A., Chang E.T., Gomez S.L. et al. Lung cancer incidence in never smokers. *Clin. Oncol.* 2007; 25 (5): 472–478.
9. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. М.: ГЭОТАР Медицина; 2000.
10. Cassidi A., Duffy S.W., Myles J.P. et al. Lung cancer risk prediction: a tool for early detection. *Int. J. Cancer*. 2007; 120 (1): 1–6.
11. UICC. TNM classification of malignant tumours. 5th and 6th eds. Geneva: UICC; 1997 and 2002.
12. Marcus P., Bergstralh E., Fagerstrom R. et al. Lung cancer mortality in Mayo Lung Project: Impact of extended follow up. *J. Natl. Cancer. Inst.* 2000; 92: 1308–1316.
13. Bach P., Kelly M., Tate R. et al. Screening for lung cancer: A review of the literature. *Chest* 2003; 123 (1, suppl.): 72S–82S.
14. Sone S., Li F., Yang Z. et al. Characteristics of small lung concerns invisible on conventional chest radiography and detected by population based screening using spiral CT. *Br. J. Radiol.* 2000; 73: 137–145.
15. Henschke C.I., Yankelevitz D.F., Libby D.M. et al. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening. *N. Engl. J. Med.* 2006; 355 (17): 1763–1771.
16. Полоцкий Б.Е., Тер-Ованесов М.Д. Рак легкого – некоторые аспекты клиники, диагностики и лечения. *Рус. мед. журн.* 2005; 13 (23): 1520–1531.
17. Grippi M.A. Clinical aspects of lung cancer. *Semin. Roentgenol.* 1990; 25: 12–24.
18. Maddison P., Newsom-Davis J., Mills K.R. et al. Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small-cell carcinoma. *Lancet* 1999; 353: 117–118.
19. Croteau D., Owainati A., Dalmau J. et al. Response to cancer therapy in a patient with a paraneoplastic choreiform disorder. *Neurology* 2001; 57: 719–722.
20. Ищенко Б.И., Бисенков Л.Н., Тюрин И.Е. Лучевая диагностика для торакальных хирургов. С-Пб.; 2001.
21. Silvestri G.A., Tanoue L.T., Margolis M.L. et al. The non-invasive staging of non-small-cell lung cancer: The guidelines. *Chest* 2003; 123 (1, suppl.): 147S–156S.
22. Седых С.А., Кашутина Е.И., Рубцова Н.А. Перспективы применения компьютерной томографии в ранней диагностике центрального рака легкого. *Рос. онкол. журн.* 2007; 1: 4–9.
23. Адасько Е.В. Роль компьютерной томографии в дифференциальной диагностике одиночных шаровидных образований легких. Автореф. дис. ... канд. мед. наук. М.; 2003.
24. Седых С.А., Шетинин В.В., Адасько Е.В., Викулова Ю.В. Значение денситометрии в первичной и уточняющей КТ диагностике опухолей легких и пищевода. В кн.: Онкология на рубеже XXI века. М.; 1999. 331–332.
25. Fritscher-Ravens A., Bohuslavizki K.H., Brandt L. et al. Mediastinal lymph node involvement in potentially resectable lung cancer: comparison of CT, positron emission tomography, and endoscopic ultrasonography with and without fine-needle aspiration. *Chest* 2003; 123 (2): 442–451.
26. Sioris T., Järvenpää R., Kuukasjärvi P. et al. Comparison of computed tomography and systematic lymph node dissection in determining TNM and stage in non-small-cell lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2003; 23: 403–408.

27. Bradley J., Thorstad W.L., Mutic S. et al. Impact of FDG-PET on radiation therapy volume delineation in non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 59: 78–86.
28. Reed C.E., Harpole D.H., Posther K.E. et al. Results of the American College of Surgeons Oncology Group Z0050 trial: the utility of positron emission tomography in staging potentially operable non-small-cell lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2003; 126: 1943–1951.
29. Gupta N.C., Rogers J.S., Graeber G.M. et al. Clinical role of F-18 fluorodeoxyglucose positron emission tomography imaging in patients with lung cancer and suspected malignant pleural effusion. *Chest* 2002; 122: 1918–1924.
30. Vansteenkiste J., Fischer B.M., Doooms C., Mortensen J. Positron-emission tomography in prognostic and therapeutic assessment of lung cancer: systematic review. *Lancet Oncol.* 2004; 5: 531–540.
31. Gould M.K., Kuschner W.G., Ryzak C.E. et al. Test performance of positron emission tomography and computed tomography for mediastinal staging in patients with non-small-cell lung cancer: a meta-analysis. *Ann. Intern. Med.* 2003; 139: 879–892.
32. Lardinois D., Weder W., Hany T.F. et al. Staging of non-small-cell lung cancer with integrated positron-emission tomography and computed tomography. *N. Engl. J. Med.* 2003; 348: 2500–2507.
33. Yi C.A., Lee K.S., Kim B.T. et al. Efficacy of helical dynamic CT versus integrated PET/CT for detection of mediastinal nodal metastasis in non-small-cell lung cancer. *Am. J. Roentgenol.* 2007; 188 (2): 318–325.
34. Rolston K.VI, Rodriguez S., Dhillakia N. et al. Pulmonary infections mimicking cancer: a retrospective, three-year review. *Support Care Cancer* 1997; 5: 90–95.
35. Schreiber G., McCrory D.C. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer. *Chest* 2003; 123 (1, suppl.): 115S–128S.
36. Chin R., McCain T.W., Lucia M.A. et al. Transbronchial needle aspiration in diagnosing and staging lung cancer: how many aspirates are needed? *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 166 (3): 377–81.
37. Toloza E.M., Harpole L., Detterbeck F., McCrory D.C. Invasive staging of non-small-cell lung cancer: A review of the current evidence. *Chest* 2003; 123 (1, suppl.): 157S–166S.
38. Eloubeidi M.A., Tamhane A., Chen V.K., Cerfolio R.J. Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients with non-small-cell lung cancer and prior negative mediastinoscopy. *Ann. Thorac. Surg.* 2005; 80 (4): 1231–1239.
39. Соколов В.В. Современные возможности эндоскопии в онкологии. В кн.: Онкология на рубеже XXI века, материалы международного научного форума. М.; 1999. 361–363.
40. Lam S. Bronchoscopic, photodynamic, and laser diagnosis and therapy of lung neoplasms. *Curr. Opin. Pulm. Med.* 1996; 2: 271–276.
41. Okamoto H., Watanabe K., Nagatomo A. et al. Endobronchial ultrasonography for mediastinal and hilar lymph node metastases of lung cancer. *Chest* 2002; 121: 1498–1506.
42. Wallace M.B., Silvestri G.A., Sahai A.V. et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for staging patients with carcinoma of the lung. *Ann. Thorac. Surg.* 2001; 72: 1861–1867.
43. Shimizu K., Ikeda N., Tsuboi T. et al. Percutaneous CT-guided fine needle aspiration for lung cancer smaller than 2cm and revealed by ground-glass opacity at CT. *Cancer* 2006; 51 (2): 173–179.
44. Rusch V.W. Mediastinoscopy: An endangered species? *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (33): 8283–8285.
45. Jiao J., Magistrelli P., Goldstraw P. The value of cervical mediastinoscopy combined with anterior mediastinotomy in the preoperative evaluation of bronchogenic carcinoma of the left upper lobe. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 1997; 11: 450–454.
46. Freixinet Gilart J., Garcia P.G., de Castro F.R. et al. Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma. *Ann. Thorac. Surg.* 2000; 70: 1641–1643.
47. Martin de Nicolas J., Gomez-Caro Andres A., Moradiellos Dies F.J. et al. Importance of routine mediastinal staging in women with non-small-cell lung cancer. *Arch. Bronconeumol.* 2005; 41 (3): 125–129.
48. Sears D., Hadju S.I. The cytologic diagnosis of malignant neoplasms in pleural and peritoneal effusions. *Acta Cytol.* 1987; 31: 87–92.
49. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И., Седых С.А. Рак легкого. В кн.: Чучалин А.Г. (ред.). Респираторная медицина. М.: ГЭОТАР-Медиа; 2007; т. 2: 15–44.
50. Depierre A., Milleron B., Moro-Sibilot D. et al. Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small-cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.* 2001; 20: 247–253.
51. Roberts J., Eustis C., Devore R. et al. Induction chemotherapy increases perioperative complications in patients undergoing resection for non-small-cell lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 2001; 72: 885–888.
52. Scott W.J., Howington J., Movsas B. Treatment of stage II non-small-cell lung cancer. *Chest* 2003; 123: 188–201.
53. Rice T.W., Blackstone E.H. Radical resections for T4 lung cancer. *Surg. Clin. N. Am.* 2002; 82 (3): 573–587.
54. Detterbeck F.C., Jones D.R., Kernstine K.H. et al. Lung cancer. Special treatment issues. *Chest* 2003; 123 (1, suppl.): 244S–258S.
55. Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д., Гваришвили А.А. Реконструктивные операции в лечении опухолей легких. В кн.: Материалы 3й Международной конф. по торакальной хирургии. М.; 2005. 126–130.
56. Roviato G., Vergani C., Maciocco M. et al. Tracheal sleeve pneumonectomy: long-term outcome. *Lung Cancer* 2006; 52 (1): 105–110.
57. Politi I., Seanagatta P., Salani A. et al. T4 tracheo-bronchial carcinoma: clinical evaluation of sleeve pneumonectomies. *Chir Ital.* 2004; 56 (6): 787–791.
58. Бисенков Л.Н., Гришаков С.В., Шалаев С.А. Хирургия рака легкого в далеко зашедших стадиях заболевания. СПб.: Гиппократ; 1998.
59. Bernard A., Bouchot O., Hagry O., Favre J.P. Risk analysis and long-term survival in patients undergoing resection of T4 lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001; 20 (2): 344–349.
60. Брюсов П.Г., Васюкевич А.Г., Фокин А.В. Комбинированные операции в тактике лечения немелкоклеточного рака легкого III стадии. В кн.: IX Российский онкологический конгресс, 22–24 нояб., Москва 2005. М.; 2005. 167.
61. Doddoli C., Rollet G., Thomas P. et al. Is lung cancer surgery justified in patients with direct mediastinal invasion? *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001; 20 (2): 339–343.
62. Guggino G., Doddoli C., Barlesi F. et al. Completion pneumonectomy in cancer patients: experience with 55 cases. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2004; 25 (3): 449–455.
63. Tsuchiya R., Asamura H., Kondo H. et al. Extended resection of the left atrium, great vessels, or both for lung cancer. *Ann. Thorac. Surg.* 1994; 57 (4): 960–965.
64. Matsuoka H., Nichio W., Okada M. et al. Resection of chest wall invasion in patients with non-small-cell lung cancer. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2004; 26 (6): 1200–1204.

65. Yokoi K., Tsuchiya R., Mori T. *et al.* Results of surgical treatment of lung cancer involving diaphragm. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2000; 120: 799–805.
66. Pearson F.G., DeLarue N.C., Ilves R. *et al.* Significance of positive superior mediastinal nodes identified at mediastinoscopy in patients with resectable cancer of the lung. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1982; 83 (1): 1–11.
67. Tanaka F., Yanagihara K., Otake Y. Prognostic factors in resected pathologic (p-) stage IIIA–N2, non-small-cell lung cancer. *Ann. Surg. Oncol.* 2004; 11 (6): 612–618.
68. Ohta Y., Shimizu Y., Minato H. *et al.* Results of initial operations in non-small-cell lung cancer patients with single-level N2 disease. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 81 (2): 427–433.
69. Suzuki K., Nagai K., Yoshida J. *et al.* The prognosis of surgically resected N2 non-small-cell lung cancer: the importance of clinical N status. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 1999; 118 (1): 145–153.
70. Усков Д.А., Макеева И.В., Помя А.В. и др. Неoadьювантная химиотерапия немелкоклеточного рака легкого. *Рос. онкол. журн.* 2001; 3: 4–9.
71. Добродеев А.Ю. Комбинированное лечение рака легкого с интраоперационной лучевой терапией в условиях радиосенсибилизации цисплатином: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Томск; 2004.
72. Потанин А.В. Отдаленные результаты хирургического и комбинированного лечения больных немелкоклеточным раком легкого: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. Казань; 2005.
73. Maas K.W., van Swieten H.A., van Munnink V. *et al.* Combined modality treatment in stage IIIA/B non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2003; 41 (suppl. 2): 155.
74. De Leyn P., Decker G. Surgical treatment of non-small-cell lung cancer. *Rev. Mal. Respir.* 2004; 21 (5, pt 1): 971–982.
75. Bradley J.D., Paulus R., Graham M.V. *et al.* Phase II trial of postoperative adjuvant paclitaxel / carboplatin and thoracic radiotherapy in resected stage II and IIIA non-small-cell lung cancer: promising long-term results of the Radiation Therapy Oncology Group-RTOG 9705. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (15): 3480–3487.
76. Machtay B.M., Lee J.H., Shrager J.B. *et al.* Risk of death from intercurrent disease is not excessively increased by modern postoperative radiotherapy for high-risk resected non-small-cell lung carcinoma. *J. Clin. Oncol.* 2001; 19 (19): 3912–3917.
77. Stamatis G., Wilke H., Eberhardt W. *et al.* Surgery of locally advanced non-small-cell bronchial cancer after intensive preoperative chemo- / radiotherapy. *Chirurg* 1994; 65 (1): 42–47.
78. Takamori S., Rikimaru T., Hayashi A. *et al.* A preoperative alternating chemotherapy and radiotherapy program for patients with stage IIIA (N2) non-small-cell lung cancer. *Cancer* 2000; 29 (1): 49–56.
79. Hainsworth J.D., Gray J.R., Litchy S. *et al.* A phase II trial of preoperative concurrent radiation therapy and weekly paclitaxel/carboplatin for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer. *Clin. Lung Cancer.* 2004; 6 (1): 33–42.
80. Friedel G., Hruska D., Budach W. *et al.* Neoadjuvant chemoradiotherapy of stage III non-small-cell lung cancer. *Lung Cancer* 2000; 30 (3): 175–185.
81. Hillejan L., Muller M.R., Eberhardt W., Stuben G. Neoadjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy in surgically treated non-small-cell stage III bronchial carcinoma. *Kongressbd. Dtsch. Ges. Chir. Kongr.* 2001; 118: 601–605.
82. Galetta D., Cesario A., Margaritora S. *et al.* Enduring challenge in the treatment of non-small-cell lung cancer with clinical stage IIIB: results of a trimodality approach. *Ann. Thorac. Surg.* 2003; 76: 1802–1809.
83. Бойко А.В., Трахтенберг А.Х. Лучевое и химиолучевое лечение немелкоклеточного рака легкого. В кн.: Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. М.: ГЭОТАР Медицина; 2000. 394–417.
84. Jeremic B., Milicic B., Acimovic L., Milisavljevic S. Concurrent hyperfractionated radiotherapy and low-dose daily carboplatin/paclitaxel with early-stage (I/II) non-small-cell lung cancer: long-term results of a phase II study. *J. Clin. Oncol.* 2005; 23 (28): 6873–6880.
85. Xia T., Li H., Sun Q. *et al.* Promising clinical outcome of stereotactic body radiation therapy for patients with inoperable stage I/II non-small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2006; 66 (1): 117–125.
86. Marino P., Preatoni A., Cantoni A. Randomized trials of radiotherapy alone vs combined chemotherapy and radiotherapy in stages IIIA and IIIB non-small-cell lung cancer. *Cancer* 1995; 76: 593–601.
87. Curran W., Scott C., Langer C. *et al.* Long-term benefit is observed in phase III comparison of sequential vs concurrent chemo-radiation for patients with unresectable stage III NSCLC: RTOG 9410. *Proc. Am. Soc. Clin. Oncol.* 2003; 22: 621. abstr. 2499
88. Полоцкий Б.Е., Тер-Ованесов М.Д. Рак легкого – некоторые аспекты клиники, диагностики и лечения. *Рус. мед. журн.* 2005; 13 (23): 1520–1531.
89. Pirrker R., Krajnik G., Zochbauer S. *et al.* Paclitaxel/cisplatin in advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Ann. Oncol.* 1995; 6 (8): 833–835.
90. von Pawel J., Wagner H., Niederle N. *et al.* Phase II study of paclitaxel and cisplatin in patients with non-small-cell lung cancer. *Semin Oncol.* 1996; 23 (6, suppl. 16): 47–50.
91. Noda K., Nishiwaki Y., Kawahara M. *et al.* Irinotecan plus cisplatin compared with etoposide plus cisplatin for extensive small-cell lung cancer. *N. Engl. J. Med.* 2002; 346: 85–91.
92. Schild S., Brindle J., Geyer S. *et al.* Long-term results of a phase III trial comparing once-daily radiotherapy with twice-daily radiotherapy in limited-stage small-cell lung cancer. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2004; 59: 943–951.
93. Жарков В.В., Мусеев П.И., Курчин В.П. Адьювантная полихимиотерапия и профилактическое облучение головного мозга в лечении оперированных больных мелкоклеточным раком легкого. В кн: Современные технологии в онкологии. Ростов н/Д; 2005; т. 1: 323–324.
94. Зинченко С.В., Потанин В.П. Хирургическое лечение, как профилактика локорегионарных рецидивов при мелкоклеточном раке легкого. В кн: Современные технологии в онкологии. Ростов н/Д.; 2005; т. 1: 324–325.
95. Lewinski T., Zulawski M., Turski C., Pietraszek A. Small-cell lung cancer I-III A: cytoreductive chemotherapy followed by resection with continuation of chemotherapy. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2001; 20 (2): 391–398.
96. Su X.D., Huang Z.F., Rong T.H., Yang M.T. Combined surgical treatment for limited small-cell lung cancer: clinical analysis of 51 cases. *Ai Zheng* 2003; 22 (10): 1099–1101.
97. Nakamura H., Kato Y., Kato H. Outcome of surgery for small-cell lung cancer – response to induction chemotherapy predicts survival. *Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2004; 52 (4): 206–210.
98. Бычков М.Б. Мелкоклеточный рак легкого. Эволюция химиотерапии за последние 20 лет. В кн.: Материалы III Съезда онкологов и радиологов СНГ. Минск; 2004; ч. 1: 151–153.