

Міністерство охорони здоров'я України
НАЦІОНАЛЬНИЙ МЕДИЧНИЙ УНІВЕРСИТЕТ
імені О. О. БОГОМОЛЬЦЯ

Кваліфікаційна наукова праця
на правах рукопису

ПІСКОРСЬКИЙ ОЛЕКСАНДР ОЛЕКСАНДРОВИЧ

УДК 611.637+616.24+006.04+039

ДИСЕРТАЦІЯ

**РОЛЬ ШИЙНОЇ МЕДІАСТИНОСКОПІЇ У ДІАГНОСТИЦІ
ТА ЛІКУВАННІ РАКУ ЛЕГЕНЬ**

22 «Охорона здоров'я»
222 «Медицина»

Подається на здобуття наукового ступеня доктора філософії

Дисертація містить результати власних досліджень. Використання ідей, результатів і текстів інших авторів має посилання на відповідне джерело

_____ О. О. Піскорський
(підпис, ініціали та прізвище здобувача)

Науковий керівник – Верещако Роман Іванович,
доктор медичних наук, професор

Київ – 2023

АНОТАЦІЯ

Піскорський О. О. Роль шийної медіастиноскопії у діагностиці та лікуванні раку легень. - Кваліфікаційна наукова праця на правах рукопису.

Дисертація на здобуття наукового ступеня доктора філософії у галузі знань 22 «Охорона здоров'я» за спеціальністю 222 «Медицина». – Національний медичний університет імені О. О. Богомольця Міністерства охорони здоров'я України, Київ, 2023.

Дисертаційна робота присвячена вивченню діагностичних можливостей інвазивних та неінвазивних методів діагностики раку легень та пошуку оптимального алгоритму їх застосування. Основною метою дисертаційної роботи є оптимізувати та удосконалити діагностику та лікування раку легень через впровадження широкого використання шийної медіастиноскопії та створити алгоритм її оптимального застосування.

Актуальність теми дослідження зумовлена щорічним зростанням показника захворюваності та смертності хворих на рак легень. Щорічно у світі реєструється орієнтовно 1,6 млн нових випадків. Рак легень залишається основною причиною онкологічної летальності населення. Важливе значення в подоланні цієї патології має рання діагностика, яка дає змогу завчасно та персоналізовано розпочати лікування. Для діагностування раку легень використовують неінвазивні та інвазивні методи діагностики. До основних неінвазивних методів належать: комп'ютерна томографія, позитронно-емісійна комп'ютерна томографія, які дають можливість встановити наявність, поширеність та локалізацію процесу. Ці методи застосовуються на першому етапі діагностичного пошуку та дають змогу визначитися з інвазивним методом, який проводиться для морфологічної верифікації. Серед інвазивних методів розрізняють трансbronхіальну голкову аспірацію під контролем ендобронхіального УЗД, шийну медіастиноскопію, торакоскопію та відкриту біопсію. Оскільки для діагностики та оптимального вибору тактики лікування раку легень важливе правильне оцінення

медіастинальних лімфатичних вузлів, то відкритим залишається питання удосконалення діагностики ураження лімфовузлів, що лежить в основі стадіювання, лікування та прогнозування раку легень.

У дослідження включено 112 хворих на рак легень віком 19–81 рік. З отриманих результатів виявлено, що в 69 пацієнтів (61,6%) зі 112 виявлено новоутворення в правій легені, а в 43 пацієнтів (38,4%) новоутворення локалізувалося в лівій легені. Середній вік пацієнтів із раком легень становив $60,5 \pm 9,5$ роки. Залежно від методів діагностики всіх хворих розділили на п'ять груп: I група – 112 пацієнтів, яким під час діагностики раку легень застосовували комп'ютерну томографію; II група – 27 пацієнтів, яким під час діагностики раку легень застосовували позитронно-емісійну комп'ютерну томографію; III група – 23 пацієнти, яким під час діагностики раку легень застосовували трансбронхіальну голкову аспірацію під контролем ендобронхіального УЗД; IV група – 89 пацієнтів, яким під час діагностики раку легень та дослідження медіастинальних лімфовузлів застосовували метод шийну медіастиноскопію; V група – 33 пацієнти, яким медіастинальні лімфовузли видаляли інтраопераційно, а попередньо виконувалася шийна медіастиноскопія або трансбронхіальна голкова аспірація під контролем ендобронхіального УЗД.

У всіх хворих на етапі звернення діагностовано медіастинальну лімфаденопатію або виявлено накопичення контрасту в незбільшених медіастинальних лімфовузлах з допомогою об'єктивних методів дослідження: комп'ютерної томографії або комп'ютерної томографії та позитронно-емісійної комп'ютерної томографії. Першочергово здебільшого виконувалася комп'ютерна томографія органів грудної порожнини. У деяких випадках наступним етапом було виконано позитронно-емісійну комп'ютерну томографію. Наступним етапом пацієнтам виконувався один з інвазивних методів – шийна медіастиноскопія або трансбронхіальна голкова аспірація під контролем ендобронхіального УЗД. Надалі хворим виконувалося

хірургічне втручання різних об'ємів (пневмонектомія, лобектомія, атипова резекція легені, різновиди бронхопластичних операцій), якщо цьому не перешкоджає загальний стан хворого, розповсюдженість раку легень, стадія захворювання, локальні протоколи та міжнародні рекомендації National Comprehensive Cancer Network. Для порівняння методів діагностичну цінність кожного з них оцінювали за трьома критеріями: чутливість (інформативність), специфічність і точність.

Для визначення чутливості, специфічності та точності комп'ютерної томографії в оціненні лімфовузлів середостіння у хворих на рак легень порівнювали дані комп'ютерної томографії з даними гістологічного дослідження. За результатами встановлено, що діагностична цінність методу комп'ютерної томографії у визначенні N-статусу раку легень за такими критеріями, як чутливість, становить 52,8%, специфічність – 76,5%, точність – 64,1%, що вказує на низьку ефективність комп'ютерної томографії у визначенні метастатичного ураження лімфовузлів.

Позитронно-емісійна комп'ютерна томографія показала, що застосування цього методу є актуальною неінвазивною методикою діагностики раку легень. Встановлено, що позитронно-емісійна комп'ютерна томографія має високу чутливість (76,2%), специфічність (82,2%) та точність (71,9%) виявлення метастатичного ураження лімфатичних вузлів середостіння. Однак, з огляду на хибно позитивні результати позитронно-емісійної комп'ютерної томографії (7,2%), потенційним кандидатам на радикальне хірургічне втручання потрібно застосовувати інвазивні методи оцінення лімфатичних вузлів.

Трансбронхіальна голкова аспірація під контролем ендобронхіального УЗД показала, що чутливість цього інвазивного методу в оціненні ураження лімфатичних вузлів у пацієнтів з раком легень складає 89,5%, специфічність трансбронхіальної голкової аспірації під контролем ендобронхіального УЗД становить 93,2%, точність трансбронхіальної голкової аспірації під контролем ендобронхіального УЗД становить 87,5%. Найчастіше розбіжність у

результатах після трансбронхіальної голкової аспірації під контролем ендобронхіального УЗД та після інтраопераційного видалення виявлено для лімфатичних вузлів 10R та 7.

Виявлено незначне відхилення між результатами гістологічного дослідження біоптатів лімфатичних вузлів після шийної медіастиноскопії проти лімфатичних вузлів, видалених інтраопераційно, що вказує на високу чутливість, специфічність і точність шийної медіастиноскопії. У визначенні N-статусу хворим на рак легень шийна медіастиноскопія показала чутливість 96,3%, специфічність 100% та точність 96,6%, що перевищує значення для трансбронхіальної голкової аспірації під контролем ендобронхіального УЗД.

Наукова новизна отриманих результатів: вперше в Україні визначена інформативність неінвазивних методів діагностики медіастинальних лімфатичних вузлів у хворих на рак легень; уперше досліджено та проведено порівняння чутливості, специфічності позитронно-емісійної комп'ютерної томографії, комп'ютерної томографії, трансбронхіальної голкової аспірації під контролем ендобронхіального УЗД та шийної медіастиноскопії; проведено порівняння результатів дослідження медіастинальних лімфатичних вузлів після шийної медіастиноскопії з дослідженням медіастинальних лімфовузлів, видалених інтраопераційно (торакотомія); досліджено частоту метастатичного ураження збільшених та незмінених медіастинальних лімфовузлів за допомогою шийної медіастиноскопії; розроблено алгоритм оптимального застосування шийної медіастиноскопії у діагностиці раку легень для оптимізації лікування раку легень.

Практичне значення отриманих результатів: запропоновано та обґрунтовано доцільність застосування різних неінвазивних та інвазивних методів для діагностики раку легень на різних стадіях онкогенезу.

Встановлений нами різний відсоток чутливості, специфічності та точності променевих (комп'ютерна томографія, позитронно-емісійна комп'ютерна томографія) та ендоскопічних (трансбронхіальна голкова аспірація під контролем ендобронхіального УЗД, шийна медіастиноскопія)

методів дослідження в оціненні стану лімфовузлів у хворих на рак легень допоможе вибрати ефективний метод діагностики різних типів раку легень з ураженням медіастинальних лімфовузлів. Застосування запропонованих нами методів діагностики для визначення стану лімфовузлів дає можливість надалі модифікувати програму лікування хворих на рак легень.

Ключові слова: рак легень, шийна медіастиноскопія, медіастинальна лімфаденопатія, трансбронхіальна голкова аспірація, комп'ютерна томографія.

ABSTRACT

Piskorskyi O. O. The Role of Cervical Mediastinoscopy in the Diagnosis and Treatment of Lung Cancer.

Dissertation for the Doctor of Philosophy Degree in Medicine.

Specialty: 222 - Medicine.

Bogomolets National Medical University, Kyiv, 2023.

The dissertation studies the diagnostic capabilities of invasive and non-invasive methods for lung cancer diagnosis, searching for the optimal algorithm of their use. The study aims to improve the diagnosis and treatment of lung cancer by widespread use of cervical mediastinoscopy, introducing its optimal application algorithm.

The relevance of the research topic is driven by the annual increase in the incidence and mortality rates of lung cancer patients. Every year, approximately 1.6 million new cases are registered worldwide. Lung cancer continues to be the leading cause of oncological mortality. Early diagnosis plays a crucial role in management of this pathology, as it allows for timely and personalized treatment onset. In the diagnosis of lung cancer, both non-invasive and invasive diagnostic

methods are used. Among the main non-invasive methods are computed tomography and positron emission tomography, which allow for the detection, as well as estimating the spread and localization of the pathology. These methods are applied in the initial stage of diagnostic screening, and help determine the invasive methods, performed with morphological verification purposes. Among the used invasive methods are transbronchial needle aspiration, cervical mediastinoscopy, thoracoscopy, and open biopsy. Since the correct assessment of mediastinal lymph nodes is crucial in the diagnosis and choice of treatment strategies for lung cancer, there is an ongoing need for improved diagnosis of lymph node involvement, which determines staging, treatment, and prognosis of lung cancer.

The study included 112 lung cancer patients ranging in age from 19 to 81 years old. From the obtained results, it was found that out of the 112 patients, 69 (61.6%) had tumors in the right lung, while 43 (38.4%) had tumors in the left lung. The average age of the lung cancer patients was 60.5 ± 9.5 years. Depending on the applied diagnostic methods, all patients were divided into five groups:

Group I - 112 patients who underwent computed tomography during the diagnosis of lung cancer;

Group II - 27 patients who underwent positron emission tomography during the diagnosis of lung cancer;

Group III - 23 patients who underwent transbronchial needle aspiration under endobronchial ultrasound during the diagnosis of lung cancer;

Group IV - 89 patients who underwent cervical mediastinoscopy during the diagnosis of lung cancer and examination of mediastinal lymph nodes;

Group V - 33 patients who had mediastinal lymph nodes removed intraoperatively, preceded by either cervical mediastinoscopy or transbronchial needle aspiration under endobronchial ultrasound;

All patients, upon initial assessment, were diagnosed with mediastinal lymphadenopathy or had contrast accumulation in non-enlarged mediastinal lymph nodes, by objective diagnostic methods, such as computed tomography or computed tomography with positron emission tomography. In most cases, chest computed tomography was the first-line diagnostic procedure. In some cases, it was followed by positron emission tomography-computed tomography (PET-CT). Following the PET-CT, patients underwent one of the invasive methods: cervical mediastinoscopy or transbronchial needle aspiration under endobronchial ultrasound. Subsequently, surgical interventions of various scopes were performed on the patients, including pneumonectomy, lobectomy, atypical lung resection, and various bronchoplastic procedures, depending on the patient's overall condition, the extent of lung cancer spread, the disease stage, and international recommendations from the "National Comprehensive Cancer Network." To compare the diagnostic value of each of these methods, their effectiveness was assessed by three criteria: sensitivity (informativeness), specificity, and accuracy.

To determine the sensitivity, specificity, and accuracy of computed tomography in assessing mediastinal lymph nodes in lung cancer patients, the CT scan results were compared with histological findings. The results showed that the diagnostic value of computed tomography in determining the N-status of lung cancer based on sensitivity is 52.8%, based on specificity is 76.5%, and based on accuracy is 64.1%. These values indicate a low effectiveness of computed tomography in assessing lymph node involvement in lung cancer.

The PET-CT has demonstrated its relevance as a non-invasive diagnostic method for lung cancer. It has been found to have a high sensitivity of 76.2%, specificity of 82.2%, and accuracy of 71.9% in detecting metastatic involvement of mediastinal lymph nodes. However, considering the false-positive results of PET-CT at 7.2%, potential candidates for radical surgical interventions should undergo invasive methods for lymph node assessment.

Positron emission tomography-computed tomography (PET-CT) has demonstrated its relevance as a non-invasive diagnostic method for lung cancer. It has been found to have a high sensitivity of 76.2%, specificity of 82.2%, and accuracy of 71.9% in detecting metastatic involvement of mediastinal lymph nodes. However, considering the false-positive results of PET-CT at 7.2%, potential candidates for radical surgical interventions should undergo invasive methods for lymph node assessment.

Transbronchial needle aspiration under endobronchial ultrasound has shown that this invasive method has a sensitivity of 89.5%, specificity of 93.2%, and accuracy of 87.5% in assessing lymph node involvement in patients with lung cancer. The most common discrepancies in results between transbronchial needle aspiration under endobronchial ultrasound and after intraoperative removal were observed in lymph nodes 10R and 7.

The insignificant discrepancy between the results of histological examination of lymph node biopsies after cervical mediastinoscopy compared to lymph nodes removed intraoperatively indicates the high sensitivity, specificity, and accuracy of cervical mediastinoscopy. In determining the N-status of lung cancer patients, cervical mediastinoscopy demonstrated a sensitivity of 96.3%, specificity of 100.0%, and accuracy of 96.6%, which exceeds the values for transbronchial needle aspiration under endobronchial ultrasound.

The scientific innovation of the obtained results. The author has been the first in Ukraine to define the informativeness of non-invasive methods for diagnosing mediastinal lymph nodes in lung cancer patients. Additionally, a comparative analysis of the sensitivity and specificity of positron emission tomography-computed tomography, computed tomography, transbronchial needle aspiration under endobronchial ultrasound, and cervical mediastinoscopy has been conducted. Furthermore, the author has compared the results of mediastinal lymph node examination after cervical mediastinoscopy with those removed intraoperatively (thoracotomy). The study has also investigated the frequency of

metastatic involvement in enlarged and unaltered mediastinal lymph nodes using cervical mediastinoscopy. Finally, an algorithm for the optimal application of cervical mediastinoscopy in lung cancer diagnosis has been developed, aimed at improving lung cancer treatment.

The practical significance of the obtained results. The author suggested and justified the feasibility of using various non-invasive and invasive methods for diagnosing lung cancer at different stages of oncogenesis.

The varying values of sensitivity, specificity, and accuracy for both radiological methods (computed tomography, positron emission tomography) and endoscopic methods (transbronchial needle aspiration under endobronchial ultrasound, cervical mediastinoscopy) in assessing the condition of lymph nodes in lung cancer will aid in choice of the appropriate diagnostic method for different types of lung cancer with mediastinal lymph node involvement. The application of the diagnostic methods, suggested assessing the status of lymph nodes, allows for the further modification of the treatment for lung cancer patients.

Keywords: lung cancer, cervical mediastinoscopy, mediastinal lymphadenopathy, transbronchial needle aspiration, computed tomography.

ПЕРЕЛІК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, у яких опубліковані основні результати дисертації

1. Піскорський О. О., Верещако Р. І. Шийна медіастиноскопія за Карленсом: нестандартні ситуації, ускладнення та шляхи їх вирішення // Перспективи та інновації науки, 2023. № 12(30), С. 1014–1024. (Здобувач брав участь у проведенні оперативних втручань, проводив доопераційну підготовку пацієнтів та їх післяопераційне ведення, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовано спільно зі співавторами, підготував статтю до друку).

2. Верещако Р. І., Піскорський О. О. Роль медіастиноскопії у визначенні N-статусу у хворих на недрібноклітинний рак легені//

Перспективи та інновації науки, 2023. № 11(29), С. 691–700. (Здобувач брав участь у проведенні оперативних втручань, проводив доопераційну підготовку пацієнтів та їх післяопераційне ведення, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовано спільно зі співавторами, підготував статтю до друку).

3. Smolanka, I. I. & Bagmut, Irina & Movchan, Oleksii & Sheremet, Michael & Oleksandrovich, Lyashenko & Kolisnyk, Igor & Kostiuchenko, Yevhenii & Piskorskyi, Oleksandr & Hnatyuk, Anastasia & Hnatyuk, Roman. Radically extended modified mastectomy of t4b-dn0-3m0 primary inflammatory breast cancer as a tool to minimize the risk of recurrence. Romanian Journal of Medical Practice, 2022. №17, С. 120–124. (Дисертант брав участь у проведенні оперативних втручань, провів пошук та аналіз джерел літератури).

4. Піскорський О. О., Верещако Р. І. Оптимальні методи діагностики лімфаденопатії середостіння у хворих із раком легень // Український журнал клінічної хірургії, 2023. № 90(1), С. 40–45. (Здобувач брав участь у проведенні оперативних втручань, проводив доопераційну підготовку пацієнтів та їх післяопераційне ведення, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовано спільно зі співавторами, підготував статтю до друку).

5. Vereshchako R., Sukhin I., Piskorskyi O. Cervical mediastinoscopy in diagnosis and treatment of lung cancer // General Surgery, 2022. № 1(2), С. 43–47. (Здобувач брав участь у проведенні оперативних втручань, проводив доопераційну підготовку пацієнтів та їх післяопераційне ведення, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовано спільно зі співавторами, підготував статтю до друку).

Опубліковані праці апробаційного характеру

1. Piskorskyi O., Vereshchako R., Gylevych R., Sukhin I. Cervical mediastinoscopy in diagnosis and lung cancer treatment // Sapporo Medical Journal Volume 55, Issue 08, August 2021. (Здобувач брав участь у проведенні оперативних втручань, проводив доопераційну підготовку пацієнтів та їх

післяопераційне ведення, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовано спільно зі співавторами, підготував статтю до друку).

2. Piskorskyi O., Vereshchako R., Gylevych R., Sukhin I. Morphological verification of mediastinal lymphadenopathy in patients with lung cancer// Sciences of Europe VOL 1, № 56 (2020), P. 7–12. (Здобувач брав участь у проведенні оперативних втручань, проводив доопераційну підготовку пацієнтів та їх післяопераційне ведення, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовано спільно зі співавторами, підготував статтю до друку).

3. Piskorskyi O., Vereshchako R., Gylevych R., Sukhin I. The role of Cervical Mediastinoscopy in Determining N Status and Morfologycal Verification of Lung Cancer //South Asian Research Jornal of Medical Sciences, 2020. Volume-2/Issue3, P. 14–19. (Здобувач брав участь у проведенні оперативних втручань, проводив доопераційну підготовку пацієнтів та їх післяопераційне ведення, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовано спільно зі співавторами, підготував статтю до друку).

4. Костюченко Є. В., Шевченко Т. П., Мотузюк І. М., Сидорчук О. І., Смоланка І. І., Мовчан О. В., Понятовський П. Л., Піскорський О. О. Роль гена CYP2D6 у виборі персоналізованого варіанта ендокринотерапії раку грудної залози // XI Міжнародний семінар студентів та молодих вчених, присвячений Всесвітньому дню боротьби з раком. Український науково-медичний молодіжний журнал (Спеціальний випуск), 2023. №1(137), С. 9.

5. Костюченко Є. В., Шевченко Т. П., Мотузюк І. М., Сидорчук О. І., Смоланка І. І., Мовчан О. В., Понятовський П. Л., Піскорський О. О. Фенотип DPYD та фторпіримідини (капецитабін і 5-фторурацил) у хворих на рак грудної залози // XI Міжнародний семінар студентів та молодих вчених, присвячений Всесвітньому дню боротьби з раком. Український

науково-медичний молодіжний журнал (Спеціальний випуск), 2023. №1(137), С. 10.

6. Піскорський О. О., Верещако Р. І. Роль шийної медіастиноскопії у виборі метода лікування раку легень // Матеріали науково-практичної конференції «Онкологічна допомога: можливості та переваги мультидисциплінарного підходу», 2017. С. 52–54. (Здобувач брав участь у проведенні оперативних втручань, проводив доопераційну підготовку пацієнтів та їх післяопераційне ведення, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовано спільно зі співавторами, підготував статтю до друку).

7. Piskorskyi O., Vereshchako R. value of endoscopic procedures for diagnostic and treatment of metastatic breast cancer // ESSO 36 Programme book. 2016. P. 68. (Здобувач брав участь у проведенні оперативних втручань, проводив доопераційну підготовку пацієнтів та їх післяопераційне ведення, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовано спільно зі співавторами, підготував статтю до друку).

8. Піскорський О. О., Верещако Р. І., Сухін І. А., Петров А. К., Терещенко Є. І. Роль шийної медіастиноскопії в діагностиці і лікуванні раку легень // Український пульмонологічний журнал (Додаток 2), 2019. С. 14–15. (Здобувач брав участь у проведенні оперативних втручань, проводив доопераційну підготовку пацієнтів та їх післяопераційне ведення, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовано спільно зі співавторами, підготував статтю до друку).

9. Верещако Р. І., Сухін І. А., Піскорський О. О., Петров А. К., Іващенко О. В. Синхронний та метакронний рак легені та стравоходу // Український пульмонологічний журнал (Додаток 2), 2019. С. 22–26. (Здобувач брав участь у проведенні оперативних втручань, проводив доопераційну підготовку пацієнтів та їх післяопераційне ведення, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовано спільно зі співавторами, підготував статтю до друку).

ЗМІСТ

АНОТАЦІЯ.....	2
ЗМІСТ.....	14
ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ.....	16
ВСТУП.....	17
РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ.....	23
1.1. Особливості прогностичних критеріїв раку легень.....	23
1.1.1. Клініко-епідеміологічна характеристика та поліморфізм злюжісних новоутворень легень.....	23
1.1.2. Принципи класифікації пухлин легень.....	27
1.2. Сучасні методи діагностики пухлин легень: переваги та недоліки.....	29
1.2.1. Інструментальні методи діагностики.....	29
1.2.2. Інвазивні методи діагностики.....	34
1.3. Шийна медіастиноскопія у діагностиці та лікуванні раку легень.....	47
РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ.....	57
2.1. Клінічні характеристики обстежених пацієнтів.....	57
2.2. Методи дослідження та обладнання.....	67
2.3. Методи статистичного аналізу.....	76
РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ Й ОЦІНЕННЯ СТАНУ МЕДІАСТИНАЛЬНИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ У ХВОРИХ НА РАК ЛЕГЕНЬ.....	79
3.1. Аналіз діагностичних критеріїв комп'ютерної томографії та шийної медіастиноскопії під час скринінгу новоутворень легень.....	79
3.2. Показники інформативності позитронно-емісійної комп'ютерної томографії та шийної медіастиноскопії під час діагностики раку легень.	106

3.3. Порівняльна характеристика трансбронхіальної голкової аспірації під контролем ендобронхіального УЗД та неінвазивних методів дослідження.....	115
РОЗДІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ ЧАСТОТИ МЕТАСТАТИЧНОГО УРАЖЕННЯ НЕЗМІНЕНИХ ТА ЗМІНЕНИХ МЕДІАСТИНАЛЬНИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ ЗА ДАНИМИ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ ТА ШИЙНОЇ МЕДІАСТИНОСКОПІЇ.....	125
4.1. Оцінення ефективності комп'ютерної томографії та шийної медіастиноскопії у виявленні частоти метастатичного ураження незбільшених медіастинальних лімфатичних вузлів у хворих на рак легень.....	125
4.2. Аналіз частоти метастатичного ураження змінених медіастинальних лімфовузлів за даними комп'ютерної томографії та шийної медіастиноскопії.....	136
РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ПРОГНОСТИЧНИХ КРИТЕРІЇВ СТАНУ МЕДІАСТИНАЛЬНИХ ЛІМФОВУЗЛІВ У ПАЦІЄНТІВ З РАКОМ ЛЕГЕНЬ ПІСЛЯ ШИЙНОЇ МЕДІАСТИНОСКОПІЇ АБО ІНТРАОПЕРАЦІЙНОГО ВИДАЛЕННЯ.....	154
АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ.....	164
ВИСНОВКИ.....	169
ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ.....	171
ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ.....	172
ДОДАТОК 1	186

ПЕРЕЛІК УМОВНИХ СКОРОЧЕНЬ ТА ПОЗНАЧЕНЬ

- ALK – анапластична лімфомакіназа
- Cyfra21-1 – фрагмент цитокератину 19
- EGFR – епідермальний фактор росту
- EUS – ендоскопічне ультразвукове дослідження
- FNA – тонкоголкова аспірація
- FOB – фіброоптична бронхоскопія
- MAPK – мітоген-активована протеїнкіназа
- NSCLC – недрібноклітинний рак легень
- NSE – нейроспецифічна енолаза
- ProGRP – прогастрин-релізінг пептид
- SCLC – дрібноклітинний рак легень
- TBNA-EBUS – трансбронхіальна голкова аспірація під контролем ендобронхіального УЗД
- ТТГБ – трансторакальна голкова біопсія
- VATS – відеоасистована торакоскопія
- КТ – комп’ютерна томографія
- ЛВ – лімфатичні вузли
- МРТ – магніторезонансна томографія
- МСКТ – мультиспіральна комп’ютерна томографія
- ПЕТ-КТ – позитронно-емісійна комп’ютерна томографія
- РЛ – рак легень
- СЕА – раково-ембріональний антиген
- ХОЗЛ – хронічне обструктивне захворювання легень
- ШМ – шийна медіастиноскопія

ВСТУП

Актуальність роботи

Рак легень (РЛ) залишається актуальною проблемою сучасної онкології, оскільки за темпами росту захворюваності та смертності ця патологія посідає провідне місце серед злоякісних пухлин [1]. Здебільшого в розвинутих країнах світу РЛ – найпоширеніша форма пухлин у чоловіків, що робить це захворювання однією з найважливіших медико-соціальних проблем. Важливу етіологічну роль у виникненні раку легені мають різні екзогенні та ендогенні чинники [1, 2].

Застосування різноманітних методів діагностичних досліджень різних типів пухлин у хворих на РЛ дає змогу не лише дослідити молекулярні властивості неопластичної трансформації, але й має важливе інформативне значення для прогнозування перебігу онкозахворювань та обґрунтування морфогенетичних змін [3]. Одним із морфологічних показників, які визначають стадію РЛ, є ураження медіастинальних лімфатичних вузлів (ЛВ). Морфогенез ураження ЛВ за різних гістогенетичних типів пухлин у легенях має чіткий взаємозв'язок зі стадіями онкогенезу, що визначається різними неінвазивними [4] та інвазивними [5] методами дослідження. Внаслідок патогенетичних змін у клітинах бронхолегеневої системи можуть відбуватися зміни проліферативної активності у лімфатичних вузлах, втрачається здатність до диференціювання та індукується апоптоз з формуванням клону атипових клітин, що призводить до збільшення ЛВ [6]. Сьогодні ця проблема має важливе значення, що пов'язано зі збільшенням частоти захворюваності на РЛ у віці 20–45 років, проте іншою проблемою залишається пізнє виявлення та помилки у діагностиці стадії РЛ [2, 4, 5]. Першопричиною цього насамперед можуть бути біологічні, морфологічні, клінічні та інші особливості перебігу РЛ у пацієнтів різних вікових груп [1].

Вищезазначені особливості розвитку РЛ спонукають до удосконалення наявних та впровадження нових ефективних методів діагностики та

лікування пацієнтів з РЛ, що є важливим завданням сучасних наукових досліджень у галузі хірургії та онкології.

Для діагностики РЛ використовують неінвазивні та інвазивні методи, проте на сучасному етапі дані щодо ефективності застосування цих методів у діагностиці РЛ суперечливі та недосконалі, що потребує детального дослідження. До основних неінвазивних методів належать: лабораторні обстеження, рентгенографія органів грудної порожнини, магніторезонансна томографія (МРТ), комп'ютерна томографія (КТ), позитронно-емісійна комп'ютерна томографія (ПЕТ-КТ), остеосцинтиграфія, які дають можливість встановити наявність, поширеність та локалізацію процесу [7, 8]. Ці методи застосовуються на першому етапі діагностичного пошуку та дають змогу визначитися з інвазивним методом, який проводиться для морфологічної верифікації.

До інвазивних методів, які використовують для діагностики РЛ, належать такі: трансторакальна пункційна біопсія, фібробронхоскопія з біопсією, трансбронхіальна біопсія (EBUS-TBNA), черезстравохідна біопсія (EUS-FNA), відеоторакоскопія з біопсією, шийна медіастиноскопія (ШМ) та відкрита біопсія [9]. Ці методи дають змогу здійснити забір морфологічного матеріалу в достатній кількості для виконання гістологічного, імуногістохімічного та молекулярного досліджень, що дасть можливість об'єктивно провести діагностику та розсудливо призначити лікування [10].

Оскільки в діагностиці та правильному виборі лікування РЛ важливе правильне оцінення медіастинальних ЛВ, то відкритим залишається питання удосконалення діагностики ураження ЛВ, що лежить в основі стадіювання, лікування та прогнозування РЛ. Тому важливе значення в подоланні цієї патології має рання і точна морфологічна діагностика, яка надає можливість завчасно та персоналізовано розпочати лікування. Головним завданням діагностики РЛ залишається визначення локалізації, розмірів, розповсюдження та морфологічна верифікація пухлини [2]. Попри наявність великої кількості наукових праць, локальних та міжнародних рекомендацій,

ми до цього часу в рутинній практиці стикаємося з суперечностями щодо діагностики та лікування РЛ.

Отже, в умовах впровадження європейських стандартів діагностики та лікування РЛ актуальним залишається вибір оптимальної діагностичної методики оцінення медіастинальних ЛВ для підвищення ефективності лікування цієї складної патології. У зв'язку з цим експериментальні та клінічні дослідження з обґрунтування вибору оптимального методу оцінення медіастинальних ЛВ за РЛ є актуальними та своєчасними, особливо із прогресивним розвитком новітніх технологій.

Зв'язок роботи з науковими програмами, планами, темами. Дисертаційна робота є фрагментом наукових досліджень НМУ імені О. О. Богомольця та складовою частиною науково-дослідної теми кафедри онкології «Оптимізування методів діагностики та лікування онкологічних хвороб органів грудної порожнини та молочної залози» (номер державної реєстрації: 0120U100871). Тема дисертаційної роботи затверджена кафедрою онкології НМУ імені О. О. Богомольця, протокол №9 від 27.12.2018 р.

Мета дослідження. Основною метою дисертаційної роботи є оптимізувати та удосконалити діагностику та лікування раку легень через впровадження широкого використання шийної медіастиноскопії та створити алгоритм її оптимального застосування.

Завдання дослідження.

1. З'ясувати характер діагностичних критеріїв та зміни показників чутливості, специфічності та точності КТ і ШМ в оціненні стану медіастинальних ЛВ у хворих на РЛ.

2. Уточнити інформативність ПЕТ-КТ та порівняти показники чутливості, специфічності та точності ПЕТ-КТ і ШМ в оціненні стану медіастинальних ЛВ у хворих на РЛ.

3. Вивчити особливості діагностики та ефективності EBUS-TBNA проти ШМ в оціненні стану медіастинальних ЛВ у пацієнтів з РЛ на основі визначення показників чутливості, специфічності та точності.

4. Дослідити частоту метастатичного ураження змінених та незмінених медіастинальних ЛВ за даними КТ та ШМ.

5. Провести порівняльну характеристику результатів дослідження медіастинальних ЛВ після ШМ з дослідженнями медіастинальних ЛВ, видалених інтраопераційно

6. Розробити алгоритм оптимізації лікування РЛ за допомогою виконання ШМ.

Об'єкт дослідження: хворі на РЛ.

Предмет дослідження: морфологічні зміни за метастатичних уражень медіастинальних лімфатичних вузлів у пацієнтів, хворих на РЛ.

Методи дослідження: загальноклінічні (оцінення стану здоров'я пацієнтів, клінічні та анамнестичні дані, УЗД); лабораторні (дослідження периферичної крові); променеві (КТ, ПЕТ-КТ); ендоскопічні (EBUS-TBNA, ШМ); морфологічні; імуногістохімічні (оцінення типу пухлин легень, стану ЛВ); статистичні (математична обробка отриманих результатів, параметричні та непараметричні методи).

Наукова новизна отриманих результатів. Вперше здійснено порівняння діагностичної ефективності неінвазивних та інвазивних методів для оцінення медіастинальних ЛВ у пацієнтів з різними типами РЛ. На основі імуногістохімічних досліджень отримані нові дані щодо показників чутливості, специфічності та точності інвазивних діагностичних методів EBUS-TBNA і ШМ в оціненні стану медіастинальних ЛВ у хворих на РЛ.

Зіставлення морфологічних, морфометричних та гістологічних особливостей досліджених пухлин та ЛВ у хворих на РЛ у разі застосування різних неінвазивних та інвазивних методів дало змогу уточнити їхню ефективність для діагностики стану медіастинальних ЛВ у хворих на РЛ.

Доповнено наукові дані про прогностичне значення ШМ для оцінення стану медіастинальних ЛВ у хворих на РЛ та зіставлено ці результати з результатами дослідження ЛВ, видалених інтраопераційно.

Практичне значення отриманих результатів. Запропоновано та обґрунтовано доцільність застосування різних неінвазивних та інвазивних методів для діагностики РЛ на різних стадіях онкогенезу.

Встановлений нами різний відсоток чутливості, специфічності та точності променевих (КТ, ПЕТ-КТ) та ендоскопічних (EBUS-TBNA, ШМ) методів дослідження в оціненні стану ЛВ за захворювання на РЛ допоможуть вибрати ефективний метод діагностики за різних типів РЛ з ураженням медіастинальних ЛВ, що надасть змогу визначити групу ризику щодо перебігу цієї патології та розвитку рецидивів. Застосування запропонованих нами методів діагностики для визначення стану ЛВ дає можливість надалі модифікувати програму лікування пацієнтів з РЛ.

Особистий внесок здобувача. Дисертаційна робота є особистою працею дисертанта. Автором самостійно проведено аналіз літератури з теми дисертації, здійснено патентно-інформаційний пошук, узагальнено основні результати наукових досліджень, виконаних фахівцями з цієї тематики, обґрунтовано актуальність обраної теми, сформульовано мету, визначено завдання, а також підібрано та обґрунтовано вибір методів дослідження та їх обсяг для вирішення поставлених завдань, проведено підбір пацієнтів, хворих на РЛ, їх загальноклінічне обстеження та динамічне спостереження, сформовано клінічні групи. Створено, з огляду на завдання дослідження, заповнено та проаналізовано індивідуальні карти пацієнтів, базу даних результатів обстеження хворих. Автором самостійно виконано статистичну обробку, аналіз та узагальнення отриманих результатів, сформульовано основні положення роботи та висновки, обґрунтовано практичні рекомендації. Самостійно написано усі розділи дисертації та підготовлено наукові праці до друку. У матеріалах, написаних у співавторстві, чужих матеріалів та ідей не використано.

Апробація результатів дисертації. Основні положення дисертаційної роботи були висвітлені та обговорені на засіданнях кафедри онкології НМУ імені О. О. Богомольця (м. Київ, 2018–2023 рр.).

Обсяг і структура дисертації. Дисертація у вигляді рукопису викладена українською мовою на 189 сторінках, містить анотацію, вступ, огляд літератури, 4 розділи власних досліджень, аналіз та узагальнення результатів, висновки, практичні рекомендації. Робота містить 32 таблиці та 41 рисунок. Список використаних джерел наукової літератури містить 126 найменувань на 13 сторінках.

РОЗДІЛ 1. ОГЛЯД ЛІТЕРАТУРИ

1.1. Особливості прогностичних критеріїв раку легень

1.1.1. Клініко-епідеміологічна характеристика та поліморфізм злоякісних новоутворень легень

Рак легень є однією з найактуальніших проблем сьогодення в клінічній онкології. Для подолання цієї хвороби важливо чітко встановити етіологію, морфологію, розповсюдження та лікувальну тактику [11].

Серед усіх онкологічних захворювань у світі та Україні рак легень посідає перші місця серед причин онкологічної смертності та входить до трійки найбільш розповсюджених онкологічних захворювань. Щорічно реєструється приблизно 2 мільйони нових випадків [12]. За даними ВООЗ, найчастішою причиною онкологічної смерті є рак легень – 1,76 млн осіб [13].

В Україні у 2018 році виявлено 12 538 нових випадків раку легень, серед них 9887 чоловіків та 2651 жінка, що склало 35,0 на 100 тис. загального населення. Загальна кількість померлих від цієї патології – 9528, показник смертності склав 26,6 особи на 100 тисяч населення. Зі всіх хворих на РЛ не прожили першого року 58,9% [14].

Розрізняють екзогенні та ендогенні причини виникнення раку легень. До ендогенних належать спадковість, гормональна дисфункція, вік старше п'ятдесяти років, хронічні захворювання легень [15]. Численні світові дослідження вважають, що найбільш суттєвою причиною виникнення раку легень є екзогенні причини, такі, як тютюнокуріння, вплив довкілля, шкідливі умови праці, вплив іонізуючого випромінювання. За даними цих досліджень було встановлено, що курці хворіють у 4 рази частіше, ніж люди, які ніколи не курили [16].

Деякі дослідження демонструють, що в пацієнтів з РЛ в анамнезі виявлені неінфекційні респіраторні захворювання: хронічне обструктивне захворювання легень (ХОЗЛ), яке включає емфізему або хронічний бронхіт і є незворотнім хронічним запальним станом, що призводить до фіксованого звуження дрібних дихальних шляхів і руйнування стінки альвеоли [17].

Тривала запальна реакція в бронхах супроводжується безперервним циклом ушкоджень і відновлення, тому може відігравати ключову роль у канцерогенезі легень. У США понад 15 мільйонів людей повідомили, що їм коли-небудь встановлювали діагноз ХОЗЛ, а у 2015 році вона була третьою основною причиною смерті після хвороб серця [18]. Куріння тютюну є основним чинником ризику ХОЗЛ, тому прослідковується зв'язок між ХОЗЛ і РЛ. Опубліковані метааналізи мають повідомлення про 2–3-кратний ризик захворювання на РЛ, пов'язаного з ХОЗЛ, емфіземою або хронічним бронхітом [19, 20]. Об'єднаний аналіз Міжнародного консорціуму раку легенів (The International Lung Cancer Consortium, ILCCO) виявив, що емфізема легень в анамнезі підвищує ризик захворювання на РЛ у 2,44 раза [21].

Астма є поширеною дитячою хворобою, яка вражає приблизно 300 мільйонів людей у всьому світі [22]. Астма характеризується хронічним запаленням легень і наявністю гіперреактивності дихальних шляхів, надмірним утворенням слизу та дихальною обструкцією [23].

Вважається, що астма є потенційним чинником ризику розвитку РЛ, а разом із запаленням відіграє ключову роль у патогенезі РЛ. У зведеному аналізі, опублікованому у 2012 році, 16 досліджень ILCCO прийшли до висновку, що підвищений ризик між астмою та РЛ може не відображати причинно-наслідковий зв'язок зі збільшенням захворюваності, що здебільшого спостерігалось за дрібноклітинного та плоскоклітинного РЛ, переважно в межах двох років діагнозу астми, а зв'язок був слабким серед тих, хто ніколи не курил [24].

Проте метааналіз, опублікований у 2017 році, що включав 18 досліджень із понад 16 млн осіб [25], виявив, що астма значною мірою пов'язана з підвищенням ризику розвитку на 44% РЛ і підвищення ризику на 28% серед тих, хто ніколи не курил. Підгруповий аналіз також продемонстрував значне збільшення для неіспаномовних білих та азійців чоловіків і жінок.

Ймовірним ризиком РЛ є пневмонія через кілька можливих механізмів від медіаторів хронічного місцевого запалення, у тому числі підвищені активні форми кисню, які можуть спричинити пошкодження ДНК і соматичні мутації, антиапоптозну передачу сигналів і посилений ангиогенез [26]. Опубліковані метааналізи повідомляють про те, що пневмонія в анамнезі була пов'язана з підвищенням ризику РЛ на 30–40% [27] та зведений аналіз Міжнародного консорціуму раку легенів повідомив про збільшення ризику на 57%. Однак такі висновки мають бути інтерпретовані з обережністю, оскільки не можна виключити зворотний причинно-наслідковий зв'язок, оскільки легеневі інфекції можуть бути результатом ослаблення імунної системи через РЛ [28].

Окрім того, час встановлення діагнозу пневмонії може збігатися з часом або спотворювати діагноз РЛ. Пневмонія може бути ускладненням РЛ, наприклад, постобструктивна пневмонія [29].

Chlamydia pneumoniae (*C. pneumoniae*) – найпоширеніший внутрішньоклітинний бактеріальний збудник, що викликає синусит, фарингіт і пневмонію. Він передається через виділення з дихальних шляхів і може збільшити ризик розвитку РЛ медіаторами запалення, подібно до тих, що припускають для пневмонії. Метааналіз 12 досліджень [30], у тому числі 2595 випадків РЛ і 2585 осіб контрольної групи, показав, що інфекція *C. pneumoniae* пов'язана з підвищенням ризику РЛ у 1,5 раза. Інфекція *C. pneumoniae* значно пов'язана з 1,2-кратним підвищеним ризиком РЛ у проспективних дослідженнях і підвищенням ризику у 2,2 раза в ретроспективних дослідженнях.

Туберкульоз може спровокувати хронічний перебіг запалення та легеневий фіброз, що призводить до вищих рівнів генетичних змін і мутацій, які вказують на механізми впливу туберкульозу на легені та ризик виникнення раку [31].

РЛ є провідним синдромом ненабутого імунodefіциту (СНІД), що визначає рак і є найчастішою причиною смерті людей, інфікованих ВІЛ,

пов'язаної з раком [32]. Хоча дорослі з ВІЛ частіше курять сигарети, ніж загальна доросла популяція, у разі обліку курців підвищена захворюваність РЛ серед ВІЛ-інфікованих спостерігається більшою мірою [33].

Існують переконливі докази того, що можуть бути й інші чинники, пов'язані з підвищеним ризиком РЛ як для курців, так і для тих, хто ніколи не курив, у тому числі неправильне харчування та низький індекс маси тіла [34–36].

Іншими чинниками ризику є успадкована генетика. У 2004 році Консорціум генетичної епідеміології РЛ виявив перші докази основного локусу сприйнятливості, що впливає на ризик РЛ – це ділянки на 6q23-25 [37]. З появою досліджень загальногеномної асоціації (GWA) стало можливим більш повно дослідити геном людини, який виявив залежність між успадкованими одонуклеотидними поліморфізмами та захворюваннями людини.

Дослідження GWA успішно виявили генетичні чинники, значною мірою пов'язані зі сприйнятливістю легень до раку з різними доказами асоціації та деякими локусами. Це стосувалося певних підгруп, у тому числі стать, етнічну приналежність, статус куріння та гістологічний аналіз [38, 39]. Дані цих великих досліджень GWA можуть бути використані для розробки моделей ризику на основі полігенних показників комбінацією поліморфізму генів, які дають найкращу прогностичну модель [40].

РЛ серед тих, хто ніколи не курив, у всьому світі зустрічається приблизно у 25% пацієнтів, і приблизно 60–80% жінок із діагнозом раку легень ніколи не курили. Це може бути пов'язано з впливом інших чинників – пасивне куріння, випари від їжі, іонізуюче випромінювання, газ радон, успадкована генетична схильність, професійний вплив, наявні захворювання легень і онкогенні віруси. Сьогодні кількість смертей від РЛ серед тих, хто ніколи не курив, зростає [41].

Отже, етіологічно узгоджені зусилля необхідні для визначення чинників ризику РЛ серед різних когорт населення. З точки зору профілактики потрібні

додаткові дослідження для виявлення потенційних агентів, які можуть знизити ризик РЛ, особливо серед людей, які курять. Досягнення в технологіях скринінгу та біомаркерів в умовах скринінгу можуть зменшити хибно позитивні результати гіпердіагностики та покращити лікування РЛ. Окрім того, необхідні дослідження щодо доцільності та ефективності лікування РЛ у пацієнтів з генетичним поліморфізмом цієї патології. Актуальним залишається пошук біомаркерів як мішеней дії для терапії й імунотерапії. Сьогодні є суттєвою клінічною проблемою пошук таких біомаркерів, оскільки є підгрупи, які можуть не реагувати на ці специфічні методи лікування. Це особливо помітно в підмножинах пацієнтів, у яких може спостерігатися швидке прогресування захворювання, спричинене лікуванням. У такому разі прогресування може бути швидким і смертельним. Врешті-решт, потрібні додаткові дослідження для персоналізації планів лікування, які зводять до мінімуму несприятливі проблеми виживання та сприяють покращенню якості життя тих, хто пережив рак легень.

1.1.2. Принципи класифікації пухлин легень

Рак легень морфологічно поділяють на два типи: дрібноклітинний рак легень (SCLC) [42] і недрібноклітинний рак легень (NSCLC) [43]. Ця класифікація базується на мікроскопічному прояві пухлинних клітин. Ці два типи раку ростуть, поширюються та лікуються по-різному, тому важливо проводити їх розмежування [44].

SCLC становить приблизно 10–15% раку легень. SCLC тісно пов'язаний із курінням цигарок [45].

NSCLC – найпоширеніший рак легень, який становить приблизно 85% усіх випадків. NSCLC має три основні типи, позначені типом клітин, виявлених у пухлині [46].

1. Аденокарцинома є найпоширенішим типом NSCLC і складає до 40% випадків раку легень. Хоча аденокарциноми асоціюються з курінням, як і інші РЛ, такий тип спостерігається також у некурців, особливо у жінок.

Здебільшого аденокарциноми виникають у периферичних анатомічних ділянках легень [47]. Аденокарцинома *in situ* (раніше її називали бронхоальвеолярною карциномою) – це підтип аденокарциноми, який часто розвивається в декількох ділянках в легенях і поширюється уздовж альвеолярних стінок. Це може також виглядати як пневмонія на рентгенограмі грудної клітки. Частіше зустрічається у жінок. Люди з цим типом РЛ, як правило, мають кращий прогноз, ніж люди, що мають інші типи РЛ [48].

2. Плоскоклітинна карцинома раніше була більш поширеною, ніж аденокарцинома. Сьогодні цей тип РЛ складає приблизно 25–30% усіх випадків РЛ. Плоскоклітинний рак найчастіше має центральне розміщення (центральный рак). Цей тип РЛ найчастіше не уражає вісцеральну плевру, однак поширюється на лімфатичні вузли вздовж бронхів та середостіння [49].

3. Великоклітинна карцинома, яку іноді називають недиференційованою карциномою, є найменш розповсюдженим типом NSCLC, що становить 10–15% від усіх типів РЛ. Цей тип раку має високу тенденцію до поширення на лімфатичні вузли та віддалене метастазування [50].

Гістологічна будова пухлини дає можливість онкологам призначити хіміотерапевтичне лікування, однак згідно з сучасними світовими рекомендаціями щодо лікування РЛ слід зазначити необхідність визначення імуногістохімічного та молекулярного статусу пухлини [51].

У сучасну епоху точної медицини вартість та часова доступність послідовності геномів дають змогу перевірити онкогенні генетичні зміни та епігенетичні відхилення у пацієнтів з РЛ, що надає можливість проводити лікування з використанням молекулярної цільової терапії [52].

Для визначення стадії та подальшого лікування раку легень використовується загальноприйнята система TNM (від англ. The Tumor, Node, Metastasis – пухлина, вузол, метастази), розроблена і прийнята Американським об'єднаним комітетом з дослідження раку (AJCC) і

Міжнародним союзом боротьби з раком (UICC), базується на ключових і доступних характеристиках пухлини, які своєю чергою лежать в основі стадіювання раку [53]. Точне оцінення стадії захворювання дає змогу чітко визначити ступінь поширення пухлини та зробити прогноз захворювання, а також передбачити відповідь на різні способи лікування [54]. Здебільшого основною метою стадіювання раку на підставі класифікації TNM є анатомічний опис пухлини і її метастазів, на базі якого розв'язують питання щодо подальшої терапевтичної тактики [55]. У клінічній практиці стадіювання відповідно до системи TNM поєднується з індивідуальними клінічними характеристиками пацієнта, а іноді – з молекулярними особливостями самої пухлини. У деяких випадках гістологічні та молекулярні особливості пухлини включені до класифікації [56].

1.2. Сучасні методи діагностики пухлин легень: переваги та недоліки

1.2.1. Інструментальні методи діагностики

Найважчим завданням онкологів є якісна діагностика раку легень. На сьогодні світовою спільнотою лікарів розроблено безліч діагностичних методів, але кожен із них має свої переваги та недоліки [57].

Для діагностики РЛ використовують неінвазивні та інвазивні методи діагностики. До основних неінвазивних методів належать лабораторні обстеження (загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, коагулограма, цитологія харкотиння, КТ, ПЕТ-КТ, МРТ, рентгенографія легень) [58].

Цитологічне дослідження харкотиння зустрічається в діагностиці раку легень, однак специфічність цього методу, за різними даними авторів, не перевищує 50% [59].

Рентгенографія органів грудної порожнини

Рентгенографія органів грудної порожнини посідає важливе місце у скринінгу раку легень [60]. З його допомогою ми можемо оцінити структуру твердих, м'яких тканин грудної стінки та органів грудної порожнини,

наявність чи відсутність плеврального ексудату [61]. До переваг рентгенографії слід віднести доступність методу (наявність апарату в кожній лікарні) та ціну методу (відносно дешевий) [62].

Магніторезонансна томографія (МРТ)

МРТ – це неінвазивна технологія візуалізації, яка створює тривимірні деталізовані анатомічні зображення. Цей метод часто використовують для діагностики та контролю лікування. В його основі лежить витончена технологія, яка збуджує та виявляє зміну напрямку осі обертання протонів, виявлених у водні, що складає живі тканини [63].

МРТ-сканери особливо добре підходять для зображення некісткових частин або м'яких тканин тіла. Вони відрізняються від комп'ютерної томографії (КТ) тим, що не використовують шкідливе іонізуюче випромінювання рентгенівських променів. Мозок, спинний мозок та нерви, а також м'язи, зв'язки та сухожилля видно набагато чіткіше з допомогою МРТ, ніж на регулярних рентгенограмах та КТ. Тому МРТ часто використовується для зображення травм коліна і плеча [64].

За численними науковими даними, специфічність, чутливість та точність методу в діагностиці РЛ складає приблизно 88%, 60%, 76% відповідно, проте МРТ залишається найточнішим методом діагностики метастатичного ураження головного мозку та печінки [64].

Комп'ютерна томографія

Мультиспіральна комп'ютерна томографія (МСКТ) – це сучасний рентгенологічний метод діагностики, який дає змогу отримувати зображення частин тіла, органів і систем людини в поперечній площині, а також реконструювати зображення в інших площинах [65]. Метод заснований на неоднаковому поглинанні рентгенівських променів різними тканинами організму. Метод мультиспіральної томографії заснований на скануванні людського тіла віяловим пучком рентгенівських променів. Приймач рентгенівських променів являє собою ряди детекторів, що діють синхронно. Пучок рентгенівських променів трансформується в електричні сигнали,

піддається комп'ютерній обробці з синтезом зображень у різних площинах [66, 67].

МСКТ – золотий стандарт у діагностиці РЛ, який дає можливість виявити первинну пухлину, оцінити її розміри та розповсюдження, розміри медіастинальних лімфатичних вузлів, діагностувати метастази в інших органах [68]. До переваг МСКТ з внутрішньовенним контрастним підсиленням слід віднести: доступність, атравматизм, достатньо високий рівень чутливості та специфічності в оціненні параметрів «Т» системи TNM, однак головним недоліком методу є відсутність морфологічної можливості верифікації діагнозу та точності N-стадіювання [69, 70].

Позитронно-емісійна комп'ютерна томографія (ПЕТ-КТ)

Цей метод дає можливість встановити наявність, поширеність та локалізацію процесу. Позитронно-емісійна томографія активно впроваджується в діагностичній та дослідницькій ядерній медицині [71]. В основі цього методу лежить можливість за допомогою спеціального детекторного обладнання (ПЕТ-сканера) відстежувати розподіл в організмі біологічно активних сполук, мічених позитрон-випромінюючими радіоізотопами. ПЕТ-сканування з використанням фтордезоксиглюкози (радіоактивний індикатор – фтор-18, ^{18}F , скор. англ. FDG-PET) широко використовується в клінічній онкології [72].

Концепція емісійної томографії була запропонована наприкінці 1950-х років. Автори концепції Девід Е. Кул, Люк Чепмен і Рой Едвардс. Пізніше їхня робота привела до проектування і створення декількох томографів в університеті Пенсільванії. У 1975 році методи дослідження томографії допрацювали Майкл Тер-Погосян зі співробітниками в Washington University School of Medicine [73].

У багатьох дослідженнях проводили порівняльне вивчення чутливості та специфічності КТ і ПЕТ, суміщеної з КТ із застосуванням фтордезоксиглюкози (ФДГ-ПЕТ-КТ) [74]. Встановлено, що для оцінення невизначених ділянок ураження легень показники чутливості та

специфічності коливалися у межах 79–96% для КТ-сканування і в межах 40–83% – для ФДГ-ПЕТ-КТ [75]. Основні обмеження ФДГ-ПЕТ-КТ в оціненні легневих утворень обумовлені підвищеним поглинанням РФП запальними ділянками, що призводить до зниження специфічності [71]. Чутливість (орієнтовно 90%) є досить високою. У разі потреби спланувати опромінення лімфатичних вузлів середостіння ФДГ-ПЕТ-КТ може бути ефективно використана, оскільки чутливість рентгенівської КТ становить 56%, а ФДГ-ПЕТ-КТ – 83% для всіх стадій [76]. Відповідно специфічність КТ досягає 81%, ФДГ-ПЕТ-КТ – 89% для всіх стадій [73]. Ці результати слід розглядати в поєднанні з золотим стандартом – медіастиноскопією, специфічність якої становить 100%, а чутливість – 82% для всіх стадій. Встановлено також, що ПЕТ-КТ має високу прогностичну інформативність (> 90%) для виявлення лімфатичних вузлів середостіння [77]. Однак ці результати більш істинні, коли одночасно не застосовували хімієтерапію, оскільки, за даними деяких авторів, хімієтерапія істотно знижує точність сканування ФДГ-ПЕТ-КТ. Точна ідентифікація метастазів у лімфовузлах має факультативне значення для планування радіотерапії за вузлових форм РЛ [78].

У деяких дослідженнях [76] пропонується за даними ПЕТ-КТ в разі встановлення стадії первинної пухлини та уточнення її анатомічної локалізації використовувати переваги метаболічної візуалізації в порівнянні з КТ і магнітно-резонансною томографією. Попри те, що ПЕТ-сканування не завжди розв'язує проблему розмежування пухлини, визначення гетерогенних ділянок всередині пухлини, ПЕТ-КТ характеризується значним зниженням інтермодальної варіабельності проти КТ [74]. Наступною перевагою використання ПЕТ-КТ в плануванні лікувальної тактики є той факт, що ПЕТ-сканування триває декілька хвилин, внаслідок чого зменшується рух пухлини через дихання або застійну серцеву недостатність, що надає змогу більш точно дослідити новоутворення.

В експериментальних роботах показано, що ПЕТ-сканування може ідентифікувати гетерогенні та більш стійкі до терапії області пухлини, до яких необхідно підвести вищі дози випромінювання для досягнення лікувального ефекту [76]. У зв'язку з цим досліджували зміни накопичення ^{18}F -ФДГ під час курсу ПТ. У середньому відзначали підвищення поглинання РФП на 15%, що дало змогу авторам зробити висновок про включення ПЕТ-сканування на ранніх стадіях лікування для адаптації терапії [75].

У класичному уявленні пухлина є великим споживачем глюкози в організмі. Дивно, що це глибоко укорінене твердження засноване на відкритті, яке зробив Отто Варбург у 1922 р. Його іменем і назвали даний ефект. На ньому заснований один із методів візуалізації пухлини за допомогою ПЕТ. В організм людини вводиться радіоактивний індикатор глюкози, що дає змогу побачити ділянки з високим метаболізмом глюкози. Однак численні дослідження впродовж останніх років показали, що сама пухлина вкрай неоднорідна та містить у собі різні типи клітин [79]. Команда американських дослідників взялася відповісти на запитання, чи насправді злоякісні клітини – основні споживачі глюкози в пухлині. Виявилось, що це не так. За даними дослідження, насправді головним споживачем виявилися імунні клітини – макрофаги та Т-клітини. Водночас клітини пухлини виявилися основними споживачами глутаміну та жирних кислот. Це важливе відкриття, яке може кардинально змінити підхід до діагностики та лікування раку [12].

Отже, можна констатувати неспроможність гіпотези, згідно з якою ракові клітини конкурують з імунними за глюкозу, що призводить до пригнічення імунної відповіді в мікросередовищі пухлини. Крім цього, безумовно, ПЕТ є важливим допоміжним методом у діагностиці, однак результати даного дослідження повинні використовуватися тільки в комплексі з іншими обов'язковими методами, такими, як морфологічні. Ці методи застосовуються на першому етапі діагностичного пошуку та дають змогу

визначитися з інвазивним методом, який проводиться для морфологічної верифікації.

1.2.2. Інвазивні методи діагностики

Для діагностики РЛ використовують такі інвазивні методи: трансторакальну пункційну біопсію, фібробронхоскопію з біопсією, трансbronхіальну біопсію (EBUS-TBNA), черезстравохідну біопсію (EUS-FNA), відеоторакоскопію з біопсією, шийну медіастиноскопію (ШМ) та відкриту біопсію [80].

Трансторакальна пункційна біопсія

Трансторакальна голкова біопсія (ТТГБ) була одним із найцінніших методів діагностики раку легень, оскільки була вперше описана ще в 1965 р. Невіддільною частиною розвитку техніки є візуальна асистенція, яку використовують для спрямування біопсійної голки в ділянку інтересу [81]. У міру того, як технології візуалізації вдосконалювалися, застосовували наступні типи візуалізації: рентгенографія та флюороскопія, що поступається КТ, ультразвукові [82].

ТТГБ – розповсюджений метод діагностики РЛ, тому що має багато переваг серед інших методів. Цей метод дає змогу безпечно та ефективно поставити точний цитологічний або гістологічний діагноз за мінімального травматизму. Крім того, ТТГБ дає можливість відмовитися від потреби проведення дорожчих та інвазивних хірургічних процедур, що зменшує тривалість госпіталізації та забезпечує значну економію коштів [83].

Сучасні методи візуальної асистенції значно покращують діагностичні можливості ТТГБ, але специфічність та чутливість не завжди дають змогу точно встановити діагноз.

Коефіцієнти точності для трансторакальних біопсій з КТ-навігацією коливаються в межах 64–97%, з ультразвуковою навігацією – 72–95%. Згідно з сучасною літературою, точність ТТГБ, чутливість та специфічність становить 91,1%, 92,5% та 86,5% відповідно для біопсії легневих уражень,

що перевищують 2 см у найменшому розмірі [84]. Тенденція до зниження діагностичної точності була відзначена для уражень, які були менше в діаметрі, ніж 1,5 см. Слід зазначити також, що місце ураження впливає на успішність трансторакальної біопсії, оскільки біопсія малих субплевральних уражень має значно нижчі показники діагностики [82]. Для діагностики ураження медіастинальних лімфатичних вузлів методом ТТГБ точність інколи досягає 90%. Попри малоінвазивність, метод ТТГБ має достатньо часті ускладнення. Згідно з останніми даними щодо ризику ускладнень трансторакальної біопсії, можна зробити висновок, що пневмоторакс не рідкість (приблизно 15–25%), але більш клінічно важливий ризик пневмотораксу, який потребує дронування плевральної порожнини, складає 4–6% [85]. Ризик кровотечі коливається в широких межах, подекуди залежно від того, яким методом діагностується гемоторакс, однак клінічно значущий крововилив спостерігається приблизно у 1% хворих, яким проводилась трансторакальна біопсія. Повітряна емболія та імплантація біопсійного тракту злоякісними клітинами є значущим ускладненням [84]. Хоча імплантація біоптату неістотно впливає на загальну виживаність, повітряна емболія є потенційно смертельним ускладненням.

Отже, ТТГБ – доступний, малоінвазивний метод, який має достатньо високі показники чутливості, специфічності та точності для верифікації утворень легень великих розмірів. Однак використання цього методу для гістологічного підтвердження ураження медіастинальних лімфатичних вузлів, утворень легень менше, ніж 2 см у діаметрі не завжди дає змогу отримати істинні показники та достатню кількість гістологічного матеріалу для проведення імуногістохімії.

Бронхоскопія

Це метод діагностики захворювань трахеї та бронхів за допомогою спеціального приладу, що має освітлювальне обладнання та відеокамеру. Цей інструмент вводиться в просвіт трахеї через гортань і досягає розгалужень бронхів. Зображення дихальних шляхів виводиться на екран монітора.

Сучасні прилади створені на основі оптоволоконних технологій і забезпечують високу діагностичну ефективність. У разі проведення бронхоскопії вдається оглянути дихальні шляхи до сегментарних бронхів [86].

Перша бронхоскопія була проведена в 1887 році Густавом Кілліаном із Фрайбурга, Німеччина. Упродовж перших років розвитку бронхоскопії показаннями до процедури були в першу чергу терапевтичні: видалення сторонніх тіл та розширення стриктур за туберкульозу та дифтерії. На початку ХХ століття Шевальє Джексон, батько американської бронхоезофагології, вдосконалив бронхоскопічні методи та розробив сучасну жорстку бронхоскопію. Знову ж таки, основним показанням часто було терапевтичне.

Фіброоптична бронхоскопія (FOB) була розроблена наприкінці 1960-х років С. Ікедою і стала основним діагностичним методом оцінення пацієнтів із підозрою на РЛ. Він застосовується головним чином як діагностичний інструмент, що забезпечує забір тканини для визначення гістологічного типу пухлини [86].

Гнучкість бронхоскопа дає змогу оператору оглянути більшу кількість бронхів четвертого порядку і часто – до бронхів шостого порядку. Крім того, оператор може безпосередньо оцінювати стан слизової, такі, як колір та кількість судин. Відносних протипоказань до процедури мало, і до них включають гіпоксемію, діатез, що не піддається лікуванню, кровотечу, важку легеневу гіпертензію, серцево-судинну нестабільність та гостру гіперкапнію [87].

Фібробронхоскопія – безпечний метод із частотою ускладнень 0,85% та смертністю 0,01%. Точність методу залежить від місця розташування пухлини. Центральні ендобронхіальні ураження мають найвищу діагностичну точність орієнтовно 90%, тоді як невеликі периферичні ураження часто не доступні для огляду та біопсії [88].

EBUS TBNA – трансbronхіальна голкова аспірація під контролем ендобронхіального УЗД [89]. EBUS TBNA – це малоінвазивна методика, яка використовується для забору зразків тканин утворень легень, лімфатичних вузлів середостіння та кореня легені. Трансbronхіальна голкова аспірація (TBNA) була вперше розроблена в 1949 році з використанням жорсткого бронхоскопа. Wang et al. розробив прототип голки для гнучкого бронхоскопа у 1978 р. TBNA вперше була використана для забору матеріалу поза стінкою центральних дихальних шляхів. Випуклий зондовий ендобронхіальний ультразвуковий датчик (CP-EBUS) з можливістю виконувати ендобронхіальну трансbronхіальну голкову аспірацію в режимі реального часу (EBUS-TBNA) був розроблений у 2002 році. Процедура EBUS TBNA проводиться під седациєю у свідомості або під загальним наркозом (залежно від передбачуваної тривалості процедури) [89]. Місцевий анестетик можна вводити для мінімізації кашлю. Після введення бронхоскопа ідентифікуються сегментарні та субсегментарні бронхи. Після первинного обстеження дихальних шляхів вводиться бронхоскоп EBUS. Завдяки датчику УЗД бронхоскоп EBUS може допомогти бронхоскопісту відрізнити нормальну альвеолярну тканину від зміненої. Після сонографічного підтвердження місця біопсії голку для трансbronхіальної аспірації проводять по 2,2 мм робочому каналу бронхоскопа. Ця голка може мати калібр 21 або 22 і може проводитися до 40 мм у товщу легеневої тканини. На момент введення в голці присутній стилет для запобігання потрапляння тканини в просвіт голки, яка могла зібратися під час перетину стінки бронхів або трахеї. Дистальний кінець голки жолобчастий, що робить її гіперехогенною та покращує візуалізацію ультразвуком. Після проколу лімфатичного вузла або пухлини голка підключається до аспіратора, що здійснює забір матеріалу. Для зменшення похибки вибірки рекомендуються кілька проколів [84].

Отримані зразки можуть бути дослідженні на місці за допомогою методу миттєвого оцінення (ROSE). Доведено, що застосування ROSE значно знижує потребу в додаткових бронхоскопічних процедурах та кількості

пункції. ROSE особливо корисний під час проведення EBUS в операційній з очікуваною потребою в подальших інвазивних дослідженнях або хірургічних втручаннях. Тривалість процедури залежить від кількості проб лімфовузлів [90].

До анатомічних станцій лімфатичних вузлів, доступних через EBUS, належать 4R, 4L та 7. Унікальною перевагою EBUS є доступність станцій 10R, 10L, 11R та 11L, які не завжди доступні за використання інших інвазивних методів. Черезстравохідна тонкоголкова аспірація (EUS-FNA) також забезпечує доступ до 7, але, окрім цього, дає змогу отримати доступ до станцій лімфатичних вузлів 8 і 9. EBUS може бути проведений за один сеанс разом з EUS [90].

Як і всі досягнення в галузі медичної техніки, EBUS має свої обмеження. У разі N-стадіювання раку легені EBUS не в змозі дослідити всі медіастинальні лімфатичні вузли. EBUS обмежений передньо-верхнім середостінням, а EUS часто використовується для відбору проб задньо-нижнього середостіння. EBUS та EUS часто можна виконувати в одному сеансі послідовно. EBUS технічно важко виконати в деяких анатомічних місцях, таких, як верхні долі, оскільки має недостатні можливості ангуляції [90].

Прокол голкою може бути технічно складним, особливо у літніх людей, у яких вузькі міжхрящові проміжки та кальцифікація хряща. Значний кашель може обмежити успіх процедури у пацієнтів, які перебувають у свідомості. З розвитком застосування EBUS багатьом бракує належної підготовки та досвіду. На це може вплинути той факт, що встановлення повністю обладнаного комплексу EBUS може коштувати кілька тисяч доларів [91].

З 2007 року EBUS-TBNA була прийнята клініцистами як безпечна та ефективна техніка для біопсії медіастинальних лімфатичних вузлів, однак безпечність та діагностична цінність методики значною мірою залежить від здібностей операторів. Доказом цього факту можуть бути численні опубліковані статті, за даними яких точність методу коливається в межах

14–100%. Хоча є науковці, які вважають, що EBUS-TBNA має бути єдиним вибором клініцистів, ми маємо іншу думку, тому розглянемо переваги та недоліки у порівнянні з медіастиноскопією [91]. До переваг методу слід віднести: малоінвазивність, можливість виконання в амбулаторних умовах, непотрібність загальної анестезії, швидкість виконання. До недоліків EBUS-TBNA слід віднести: нижчі показники точності, значно меншу кількість гістологічного матеріалу, що не завжди дає можливість якісно виконати ІГХ, молекулярні дослідження, імплантацію метастатичними клітинами стінки бронхів, довготривале освоєння методики, великі початкові фінансові затрати [92].

EBUS-TBNA, як правило, є безпечною процедурою з низьким рівнем ускладнень. Ускладнення, пов'язані з процедурою бронхоскопії, можуть бути пов'язані із седацією для процедури або безпосередньо від бронхоскопа. Ускладненнями, пов'язаними з седацією, є гіпоксемія та гіпотонія, тоді як пов'язані з бронхоскопією – це бронхоспазм, ларингоспазм, нудота, блювота, кровотечі внаслідок травми, порушення серцевого ритму. Ускладненнями, особливо пов'язаними з EBUS-TBNA, є пневмомедіастинум, гемомедіастинум, пневмоторакс, гемоторакс, медіастиніт. Також був зареєстрований один випадок обриву голки EBUS-TBNA [93].

EBUS-TBNA є відносно безпечною процедурою, і ускладнення трапляються рідко. У ході загальнонаціонального опитування в Японії EBUS-TBNA було проведено дослідження у 7345 випадках у 210 закладах з використанням опуклого зондового ультразвукового бронхоскопа для дослідження лімфатичних вузлів середостіння та легеневої паренхіми. Частота ускладнень становила 1,23%. Кровотеча була найчастішим ускладненням – 0,68%. Інфекційні ускладнення – 0,19% (медіастиніт $n = 7$, пневмонія $n = 4$, перикардит $n = 1$, абсцес $n = 1$ і сепсис $n = 1$). Пневмоторакс розвинувся у двох випадках (0,03%), один із яких вимагав дренивання. Тривала госпіталізація спостерігалася в 14 випадках, стани, що загрожували життю – у чотирьох, а смерть – в одному (рівень смертності – 0,01%) [94].

У базі даних реєстру Американського коледжу лікарів, які здійснюють лікування патології органів грудної порожнини (AQuIRE), не повідомлялося про випадки пневмомедіастинуму або підшкірної емфіземи після трансbronхіальної біопсії легень. У метааналізі von Bartheld et al. [95] щодо ускладнень після ендосонографічного оцінення середостіння, у тому числі 16 зі 181 пацієнта, спостерігалися серйозні побічні явища (0,14%) та 35 незначних побічних явищ (0,22%), із яких було зареєстровано лише два випадки пневмотораксу. Обидва вимагали дренивання грудної порожнини.

Найпоширенішими причинами пневмомедіастинуму є інфекція м'яких тканин, порушення слизової оболонки та спонтанний пневмомедіастинум. Здебільшого ятрогенний пневмомедіастинум спричинений ефектом Макліна або індукованою вентиляцією – баротравмою, що спричиняє порушення слизової оболонки та розповсюдження повітря в сусідні тканини через фасціальні площини, що їх з'єднують [93]. Зазвичай сильний кашель може спричинити травму трахеобронхіального відділу та підвищити внутрішньоальвеолярний тиск, що може спричинити пневмомедіастинум.

Лікування має бути спрямоване на зниження внутрішньогрудного тиску через зменшення кашлю та напруги. Киснева терапія може прискорити реабсорбцію підшкірного пухирця азоту, як це відбувається за пневмотораксу [94].

Отже, EBUS-TBNA – відносно малотравматичний метод, що має низку переваг перед іншими методами діагностики раку легень, з високими показниками специфічності та чутливості у порівнянні з КТ, ПЕТ-КТ, трансторакальною біопсією. Проведений метааналіз баз даних MEDLINE, EMBASE, Cancerlit і Cochrane Library з січня 1995 р. по вересень 2008 р., що оцінювали точність EBUS-TBNA, показав об'єднану чутливість 0,93 (95% ДІ, 0,91–0,94) та об'єднану специфічність 1,00 (95% ДІ, 0,99–1,00). Підгрупа пацієнтів, відібраних на основі позитивних результатів ПЕТ, мала вищу об'єднану чутливість (0,94, 95% ДІ 0,93–0,96), ніж підгрупа відібраних на основі КТ (0,76, 95% ДІ 0,65–0,85) ($p < 0,05$) [96].

Однак проведене ретроспективне дослідження, що аналізувало всіх суб'єктів, які пройшли EBUS-TBNA ЛВ середостіння з подальшим хірургічним втручанням (медіастиноскопія та/або дисекція ЛВ) у лікарні Університету Маямі (UMH) та у справах ветеранів Маямі (VA) з 01 січня 2012 року до кінця грудня 2018 року, мало значно нижчі показники чутливості та специфічності [97].

За даними дослідження, усього 948 суб'єктам було проведено EBUS-TBNA впродовж досліджуваного періоду, із яких 143 мали подальше хірургічне втручання. З решти 805 суб'єктів 218 (27%) мали негативні зразки ЛВ за EBUS-TBNA, 304 (37,7%) мали НМРЛ, 50 (6,2%) – SCLC, а 117 (14,5%) мали інші злоякісні новоутворення (лімфоми, карциноїди, метастази від позагрудної хвороби). У 116 пацієнтів (14,4%) рак не діагностовано. Зі 143 суб'єктів 117 (81,8%) була проведена ПЕТ-КТ, а 26 (18,2%) – лише КТ до процедури EBUS-TBNA. Четверо суб'єктів не були включені до остаточного аналізу, оскільки лімфовузли, виявлені з патологією під час хірургічного втручання, не були доступні за допомогою EBUS-TBNA (екстрапаренхімальні вузли та станції 5, 6, 8, 9). Середній інтервал між EBUS-TBNA та хірургічною процедурою становив 39 днів (2–142 дні). Зі 139 придатних для аналізу суб'єктів 124 суб'єкти (86,7%) мали первинний діагноз раку, а 19 суб'єктів (13,3%) мали незлоякісні ураження [97].

За результатами аналізу виявлено, що зі всіх 139 суб'єктів виявили 32 істинно позитивні (23%), 26 хибно негативних (18,7%) та 81 істинно негативний результат (58,3%). Не було хибно позитивних. Аналіз даних показав, що чутливість становила 55,1% (ДІ 95% 41,5–68,3), специфічність – 100%, PPV – 100%, NPV – 75,7% (ДІ 95% 70–80,5), а точність – 81,2% (ДІ 95% 73,8–87,4).

Щодо точності EBUS-TBNA у виявленні раку, то зі 120 суб'єктів (86,3%) з діагнозом раку легень число істинно позитивних становило 21 (17,5%), хибно негативних – 22 (18,3%) та істинно негативних – 77 (64,2%). Чутливість, специфічність, PPV, NPV та точність EBUS-TBNA для раку

становила 48,8% (ДІ 95% 33,3–64,5), 100%, 100%, 77,8% (ДІ 95% 72,3–82,4) та 81,7% (ДІ 95% 73,6–88,1) відповідно [97]. За подальшого аналізу з 22 хібно негативних уражень виявлено 7 лімфатичних вузлів (32%), у яких хірургічне оцінення виявило злоякісні клітини ЛВ, доступних для EBUS-TBNA, але проби під час бронхоскопії не брали. Станції лімфатичних вузлів, у яких не брали проби, містять 4L, 4R та 7 (у 2 суб'єктів), 10L, 10R та 11R (у 2 суб'єктів) та 12R – в одного суб'єкта.

Отже, попри те, що ефективність EBUS-TBNA, за даними літератури, має задовільну точність орієнтовно 81,2% для всіх патологій, низька чутливість викликає занепокоєння. Це особливо важливо в разі захворювання на рак легень, де критичні рішення щодо лікування приймаються на основі результатів EBUS-TBNA.

Черезстравохідна біопсія (EUS-FNA)

Ендоскопічна ультразвукова тонкоголкова аспірація (EUS-FNA) – це техніка, яка дає змогу дослідити клітини, отримані в результаті аспірації, в анатомічних зонах поблизу шлунково-кишкового тракту. Процедуру зазвичай проводять після виявлення підозрілих ділянок за допомогою інших методів візуалізації, у тому числі ендоскопію, ультразвук, КТ або МРТ тощо [98]. Отже, EUS-FNA є малоінвазивним методом для цитологічного відбору проб периферичних та глибоко розташованих масових уражень.

Перші спроби приєднання ультразвукових зондів до ендоскопів розпочалися на початку 1980-х років (за DiMagno), що дало змогу поліпшити візуалізацію стінок шлунково-кишкового тракту. Проте методика потребувала постійного вдосконалення. Вперше EUS-FNA виконано в 1991 р. для діагностики раку підшлункової залози. Однак в процесі вдосконалення методики та застосування методу з'ясувалося, що можливість отримання цитологічного матеріалу під безпосередньою візуалізацією додає нового виміру в діагностиці раку стравоходу та раку легень. Загальний рівень ускладнень EUS-FNA становить 0,5–3% [98].

EUS-FNA використовується для отримання біоптату зі слизових, підслизових утворень, підшлункової залози, надниркових залоз, жовчних протоків, печінки, легень, а також лімфатичних вузлів вздовж стравоходу. З огляду на дані в опублікованій літературі, підшлункова залоза та лімфатичні вузли (внутрішньогрудні та внутрішньочеревні) є найпоширенішими органами для застосування EUS-FNA.

Основними завданнями EUS-FNA є взяття біопсій з вузлів N1, M1 в разі злоякісного захворювання стравоходу, лімфовузлів середостіння (N2, N3 за раку легень). Пацієнтам з РЛ виконують EUS-FNA, як показано у двох нещодавно опублікованих великих метааналізах. Серед 93 пацієнтів з підозрою на рак легень за результатами КТ органів грудної порожнини EUS-FNA змогла встановити гістологічний діагноз у 70% випадків. Щобільше, метод EUS-FNA виявився значно кращим за КТ для виявлення віддалених метастазів (точність – 97% та 89% відповідно; $P = 0,02$) і зміг виявити невеликі метастази в лімфатичних вузлах (менше, ніж 1 см), які часто пропускала КТ [99].

Кілька досліджень чітко продемонстрували вплив EUS-FNA на встановлення NSCLC. У пацієнтів із підозрою або підтвердженим РЛ та збільшеними (> 1 см) ЛВ середостіння на КТ органів грудної порожнини EUS-FNA значно зменшує кількість діагностичних торакотомій та запланованих хірургічних втручань [100]. EUS-FNA також відіграє важливу роль у пацієнтів із ПЕТ-КТ для підтвердження або виключення ураження лімфовузлів середостіння, і ці два методи слід розглядати як такі, що взаємно доповнюють один одного. Крім того, EUS-FNA також слід проводити, щоб забезпечити гістологічне підтвердження метастазів у лівий наднирник у пацієнтів зі збільшеною або позитивною на ПЕТ-КТ залозою [101].

EUS-FNA, однак, не може дослідити переднє середостіння і не може повністю замінити медіастиноскопію. Попри той факт, що EUS-FNA може зменшити потребу в стадіюванні раку легень хірургічними методами, як самостійний метод має обмежені можливості у діагностиці та низькі

показники точності. Але нещодавне впровадження ендобронхіальної лінійної EUS, здатної виконувати трансbronхіальну FNA (EBUS-TBNA) переднього середостіння, в поєднанні з EUS-FNA продемонструвало значно кращі результати [102].

EUS-FNA є одним із кандидатів на медіастинальне стадіювання раку легенів, оскільки дає можливість дослідити 8-му та 9-ту групу лімфовузлів. Дійсно, EBUS-TBNA та EUS-FNA є додатковими методами завдяки різній доступності до середостіння. Однак через низькі показники точності методів, мізерність гістологічного матеріалу та неможливість використання як самостійного методу у N-стадіюванні вони не можуть замінити медіастиноскопію [101].

Торакоскопія (відеоторакоскопія) – метод ендоскопічного обстеження, що полягає в дослідженні плевральної порожнини пацієнта за допомогою спеціального інструмента – торакоскопа, що вводиться через прокол стінки грудної клітки [102].

Техніка виконання: місце введення троакара для подальшого проведення через нього торакоскопа визначається з урахуванням локалізації найбільш виражених патологічних змін в плевральній порожнині. Як правило, у разі здійснення торакоскопії будь-яких із зон плевральної порожнини перший торакопорт встановлюється в V або VI міжребер'ї вздовж задньої пахвової лінії. Після штучного апное на стороні операції проводиться гідравлічне препарування міжребер'я для запобігання пошкодження елементів судинно-нервового пучка. Через розріз шкіри завдовжки 1–2 см торакопортом проникають у плевральну порожнину. У разі облітерації плевральної порожнини після розтину проводиться розведення міжреберних м'язів тупим шляхом, пальцем проникають у плевральну порожнину і розділяють спайки, після цього вводять торакопорти. Торакоскоп вводиться через торакопорти, проводиться огляд плевральної порожнини. Залежно від плану втручання і локалізації патологічних змін вибирається місце для постановки другого, третього і наступних торакопортів, що виконується під візуальним контролем

[103]. Як правило, торакопорти розташовують у вигляді рівностороннього трикутника. Через додаткові торакопорти вводиться ендоскопічний інструментарій. Після закінчення основного етапу операції місця, де стояли порти, вшиваються або використовуються як отвори для встановлення дренажів [104].

VATS (відеоасистована торакоскопія) – золотий стандарт діагностики уражень плеври. До основних переваг *VATS* слід віднести: доступність, тобто майже кожна сучасна клініка має підготовлених спеціалістів та технічне забезпечення для виконання *VATS*, значно меншу травматичність проти торакотомії, одночасний доступ до костальної, вісцеральної плеври та іпсилатеральних лімфовузлів середостіння, доступ до лімфовузлів аортального вікна [105]. Недоліки *VATS* полягають, головним чином, у необхідності проведення селективної інтубації, як наслідок, необхідності виконання одностороннього легеневого колапсу. Прямий контакт із плевральною порожниною призводить до зміни внутрішньоплеврального тиску на атмосферний, внаслідок чого виникає потреба в дрениванні плеври, що збільшує тривалість перебування в лікарні. За даними сучасної літератури, показник смертності внаслідок застосування методики *VATS* сягає приблизно 0,5%, післяопераційні ускладнення зустрічаються у 2–3,7% серед яких найчастіше зустрічається гемоторакс, пневмоторакс, хілоторакс, емпієма плеври, пневмонія, дихальна недостатність [106]. Слід зазначити, що орієнтовно 12% випадків потребують конверсії. Найчастішими причинами цього є злукова хвороба плеври, пошкодження великих судин. Показники ефективності методу в разі проведення біопсії медіастинальних вузлів *VATS* для встановлення N2 досить хороші з чутливістю 99% та NPV 96%. Однак стадіювання раку легень потребує біопсії лімфовузлів з обох сторін від трахеї для виключення або підтвердження N3. Врешті-решт, слід підкреслити, що *VATS* є суто монолатеральною методикою, тому вона не може застосовуватися для стадіювання раку легень [107].

Торакотомія

З діагностичною метою виконується бокова торакотомія. Вона найрозповсюдженіша на сьогодні, дає змогу добре візуалізувати передні та задні відділи легень, органів середостіння, діафрагму та виконати повноцінну ревізію гемотораксу, а також медіастинальну лімфаденектомію зі сторони торакотомії [108].

Парастернальна торакотомія може використовуватися для біопсії лімфовузлів 6-ї групи.

У 2016 р. групою фахівців у галузі онкології було проведено та опубліковано у Світовому журналі хірургічної онкології масштабний метааналіз. Було проаналізовано наймасштабніші бази даних, такі як: PubMed, Ovid MEDLINE, EMBASE, Web of Science, ScienceDirect, The Cochrane Library, Scopus та Google Scholar. Метою роботи було дослідити специфічність, чутливість, точність торакотомії та VATS лімфаденектомії. Загалом у дослідження було включено 2046 випадків лімфаденектомії за допомогою VATS та 2373 випадки лімфаденектомії за допомогою торакотомії. Також досліджувалася кількість видалених лімфовузлів у двох групах. Після проведення статистичних підрахунків автори дійшли висновку, що для N1 показники точності близькі в обох групах та досягають 95%. Кількість видалених лімфовузлів зі станції N1 також приблизно однакова в обох групах. Проте показники точності для N2 значно нижчі у групі VATS, тоді як у групі хворих, яким виконувалася торакотомія, показники точності залишалися на рівні 95%. Також слід зазначити, що кількість видалених ЛВ зі станції N2 VATS способом значно менша, ніж відкритим методом [109].

Отже, відкрита біопсія лімфовузлів середостіння має досить високі показники точності, однак дає можливість дослідити лише станції лімфовузлів N1 та N2. Для вибору тактики лікування та прогностичних рішень цього недостатньо. Важливіше проведення диференційної діагностики між N1, N2, N3. Також слід зазначити, що діагностична торакотомія – найтравматичніший метод діагностики медіастинальної лімфаденопатії, що має критичне значення для проведення поліхіміотерапії у

разі N2, N3, оскільки період післяопераційної реабілітації складає орієнтовно один місяць. Тому відкриту біопсію лімфовузлів середостіння можна виконувати, але в обмеженому переліку ситуацій.

1.3. Шийна медіастиноскопія у діагностиці та лікуванні раку легень

Медіастиноскопія – метод прямого візуального і пальпаторного дослідження передньоверхнього середостіння, що дає можливість оцінити стан паратрахеальних верхніх і нижніх, біфуркаційних, трахеобронхіальних лімфатичних вузлів, трахеї, початкових відділів головних бронхів, а також магістральних судин, провести пункційну або пряму біопсію лімфовузлів [110].

Початком розвитку хірургічних методів дослідження середостіння слід вважати 50-ті роки минулого століття. У 1954 р. було опубліковано повідомлення D. E. Narken і співавт., в якому йшлося про так звану шийно-медіастинальну експлорацію. Дослідження проводили під місцевою анестезією і починали з біопсії прескаленних лімфовузлів за Даніельсом. Якщо у ЛВ прескаленного простору метастазів не знаходили, то з того ж оперативного доступу пальцем формували канал в середостінні, у який вводили ларингоскоп з дистальним освітленням. У разі раку правої легені канал створювали праворуч від трахеї, лівої легені – ліворуч. Водночас оглядали трахею до рівня головних бронхів, виконували біопсію паратрахеальних і трахеобронхіальних лімфатичних вузлів. Тож можна вважати, що зазначеним авторам належить пріоритет у візуальному хірургічному дослідженні середостіння і виконанні біопсій медіастинальних лімфовузлів. Крім того, на підставі своїх досліджень автори вперше зробили принципово важливий висновок про можливість оцінювати резектабельність раку легені, не вдаючись до пробної торакотомії.

У 1959 р. E. Carlens описав медіастиноскопію в її сучасному вигляді й навів результати застосування медіастиноскопії у 100 обстежених з різними

захворюваннями, у тому числі у хворих на рак легень. Назва цієї статті в перекладі українською мовою – «Медіастиноскопія». Метод дослідження і біопсії у верхньому середостінні можна вважати точним визначенням сутності медіастиноскопії, оскільки діагностика захворювань середостіння, заснована на візуальному огляді та підтверджена даними морфологічного дослідження біопсійного матеріалу, є основним завданням цього дослідження [111].

У СРСР медіастиноскопію вперше виконав у 1961 р. В. Л. Маневич. Надалі інтерес вітчизняних хірургів до медіастиноскопії не слабшав. У 1971 р. вийшла друком монографія Г. І. Лукомського та М. Л. Шулутка «Медіастиноскопія», а у 1982 р. – монографія «Бронхопультмонологія» (Г. І. Лукомський, М. Л. Шулутко, М. Г. Віннер, А. А. Овчинников), у якій наведено докладні матеріали з хірургічної техніки медіастиноскопії та узагальнено досвід застосування цього методу за різних захворювань. Цікаві також дисертаційні роботи, присвячені різним аспектам застосування медіастиноскопії [Волков О. М., 1969; Тарлавська Г. А., 1970; Сидоров В. П., 1971; Корнішін Г. Н., 1974; Мотус І. Я., 1980].

За багато років, що минули з часу опублікування вже класичної статті E. Carlens (1959), хірургічна техніка медіастиноскопії за його методикою не зазнала істотних змін. Еволюція методу проявилася в появі ряду модифікацій: розширеної медіастиноскопії [Лукомський Г. І. та ін., 1982; Specht G., 1965; Lopez L. et al., 1994], медіастиноплевроскопії з доступу за Карленсом [Deslauriers J. et al., 1976; Maassen W., 1989], парастернальної медіастиноплевроскопії [Альтман Е.І. та ін., 1984; Jolly P. C. et al., 1973; Page A. et al., 1985], ретроксифоїдальної медіастиноскопії [Avom G.V. et al., 1977; Hutter J. et al., 1998]. Деякі модифікації мають лише історичне значення, у той час як інші використовуються в хірургічній практиці.

Оснащення медіастиноскопа відеопідтримкою вивело цю операцію на якісно новий рівень і поставило медіастиноскопію з відеосупроводом у ряд сучасних високоінформативних ендоскопічних діагностичних втручань

[Motyc I.Я. та ін., 2002; Rendina E.A. et al., 1994; Hutter J. et al., 1998; Hammoud Z.T. et al., 1999; Mouroux J. et al., 2001; Reid R. T., Rudd R., 2001; Rami-Porta R., Mateu-Navarro M., 2002; Hurtgen M. et al., 2002; Maas K. W., Schramel F. M., 2003].

Основними показаннями до діагностичної медіастиноскопії є злоякісні пухлини легень і середостіння, медіастинальні лімфаденопатії та дифузні (системні) захворювання легень [112]. З лікувальною метою ендоскопічна експлорація середостіння може бути використана для видалення невеликих доброякісних новоутворень і кіст середостіння. Зупинимося на цих показаннях трохи докладніше.

Обладнання та інструменти для медіастиноскопії

Для виконання медіастиноскопії застосовна будь-яка модель медіастиноскопа. Медіастиноскоп Карленса представлений клинком діаметром приблизно 2 см, довжина його становить 15 см. У перших моделях застосовували освітлення дистального типу. Пізніше електричну лампочку замінили на більш ефективні волоконні світловоди [113].

Для пункцій і ексцизійної біопсії застосовували набір хірургічних інструментів вітчизняного виробництва і біопсійні кусачки бренду K. Storz (Німеччина).

Нині застосовують кілька варіантів медіастиноскопії та її модифікацій. Зупинимося на основних із них.

Медіастиноскопія за Карленсом

Під час виконання медіастиноскопії за Карленсом положення хворого на операційному столі – лежачи на спині з валиком під плечима і закинutoю назад головою. Якщо медіастиноскопію виконують з відеопідтримкою, монітор слід розташовувати біля ніг пацієнта. На 1 см вище яремної вирізки грудини в горизонтальному напрямку проводять розріз шкіри довжиною до 4 см. Подальший поділ тканин найзручніше здійснювати тупо, строго дотримуючись серединної лінії шиї. Коли стають видні грудино-під'язикові та грудинно-щитовидні м'язи, проміжок між ними є хорошим анатомічним

орієнтиром для подальшого просування. Вени, які зустрічаються на цьому шляху (яремна венозна дуга, непарне венозне сплетіння щитоподібної залози), відтісняють у сторони, лише зрідка їх потрібно лігувати.

Потім важливо розділити претрахеальну фасцію та отримати доступ до передньої поверхні трахеї. Остання добре визначається візуально і пальпаторно за характерним рельєфом хрящових кілець. Далі пальцем формують канал у середостінні для подальшого введення медіастиноскопа, водночас палець повинен весь час перебувати на трахеї. Під час просування в дистальному напрямку над пальцем відчувається пульсація плечоголовного стовбура і далі, ліворуч і зверху – пульсація дуги та висхідного відділу аорти. Поширеною помилкою на цьому етапі є спроба сформувати канал у середостінні вздовж претрахеальної фасції, не розсікаючи її. Палець хірурга в такому випадку ніби упирається в плечоголовний стовбур, а не проходить під ним.

У сформований канал у середостінні вводять клинок медіастиноскопа, який у цей момент спрямований уздовж поздовжньої осі трахеї. Хрящовий малюнок передньої стінки трахеї на даному етапі є найважливішим анатомічним орієнтиром. Хрящі трахеї, крім того, чітко відчуються під час проведення інструментальної пальпації. Праворуч і ліворуч від трахеї серед жирової клітковини визначаються паратрахеальні та трахеобронхіальні лімфатичні вузли, завжди більш виражені праворуч. На рівні трахеобронхіальних кутів простір, утворений пальцем, закінчується, для подальшого просування потрібно постійно розділяти прилеглу клітковину розсувними рухами дисектора, створюючи в такий спосіб поле зору і формуючи простір для подальшого просування клинка. У випадках втрати орієнтування, що буває, якщо медіастинальна клітковина рясно виражена, необхідно зробити рух назад і вийти на трахею. Деякі хірурги вважають за краще розділяти клітковину тонкої трубкою, покритою ізоляційною оболонкою до самого кінчика. Трубка сполучена з вакуум-відсмоктувачем і

діатермокоагулятором, що дає змогу одночасно виконувати аспірацію крові та діатермокоагуляцію.

Праворуч від трахеї крізь медіастинальну плевру видно малюнок вісцеральної плеври верхньої долі правої легені. Залишається лише трохи провести клинок вперед, щоб побачити непарну вену, яка огинає правий головний бронх відразу після відходження його від трахеї. Біфуркаційний простір досягається через просування клинка дистальніше кута біфуркації трахеї. Зверху в полі зору видно задню стінку перикарда, праворуч і ліворуч – головні бронхи. Отже, біфуркаційні лімфатичні вузли доступні для біопсії [114].

Повернувши медіастиноскоп праворуч відповідно до напрямку правого головного бронха, проходять уздовж його передньої поверхні, залишаючи непарну вену праворуч. Водночас над бронхом визначається права легенева артерія, яку можна відокремити від бронха рухом дисектора. Праворуч уздовж бронха розташовуються праві трахеобронхіальні ЛВ, ліворуч – права частина біфуркаційних лімфатичних вузлів. Так само оглядають і лівий головний бронх [114].

Отже, до сфери огляду під час проведення класичної медіастиноскопії за Карленсом входять трахея, проксимальні відділи головних бронхів, які межують з ділянками задньої стінки перикарда і легеневих артерій. Для біопсії доступні паратрахеальні, трахеобронхіальні та біфуркаційні ЛВ.

Розширена медіастиноскопія

Поняття «розширена медіастиноскопія» ввів у 1965 р. G. Specht, що вказав на можливість проникнення клинком медіастиноскопа з доступу за Карленсом в ретротрахеальний та паразофагеальний простір, а також у клітковину, розташовану латеральніше дуги аорти. Для цього автор запропонував спеціально подовжений клинок. Після завершення класичної медіастиноскопії за Карленсом клинок медіастиноскопа встановлюють уздовж осі головного бронха і просувають у каудальному напрямку. Під час дослідження з правого боку вгорі видно праву легеневу артерію, іноді можна

побачити місце її поділу на міждольові та передній артеріальний стовбури, знизу візуально і пальпаторно визначаються хрящі бронха, праворуч – клітковина з правими трахеобронхіальними ЛВ, ліворуч – права частина біфуркаційних ЛВ [115]. Якщо відтіснити дисектором легеневу артерію і просунути клинок ще дистальніше, можна досягти місця відгалуження верхньо- та середньодольового бронхів. У просторі між верхньо- та середньодольовим бронхом розташована група бронхопультмональних ЛВ, що займають ключове положення та приймають лімфу з усіх трьох часток легені. У деяких випадках раку легень, а також за лімфаденопатії біопсія цих лімфатичних вузлів може бути вельми важлива [115]. Якщо встановити клинок в початкове положення в проксимальній частині правого головного бронха, то вгорі в полі зору видно задню стінку перикарда. Рухаючись уздовж нього в каудальному напрямку, досягають нижньої легеневої вени. Внизу в полі зору можна побачити стравохід, оточений параезофагеальною клітковиною. Стравохід легко визначається за характерним малюнком його м'язової стінки. Так само оглядають лівий головний бронх уздовж всього проміжку від трахеї до місця відходження верхньодольового бронха. Уздовж нижнього краю лівого головного бронха видно ліву частину біфуркаційних лімфатичних вузлів, а ліворуч від нього – клітковину з розташованими в ній трахеобронхіальними лімфатичними вузлами [116].

Легенева артерія розташована вгорі та проглядається до рівня відходження артерії верхівкового сегмента. Остання перехрещує лівий верхньодольовий бронх, тому провести медіастиноскопію дистальніше неможливо. Огляд легневих вен виконують у такий же спосіб, що і праворуч: клинок проводять над лівим головним бронхом медіально в косому напрямку. Під час даної маніпуляції стають видні задні півкола легневих вен у місцях входження їх у порожнину перикарда. Потім клинок медіастиноскопа можна провести під лівий головний бронх. Зверху медіастиноскопичний канал на цій ділянці обмежений мембранозною частиною лівого головного бронха, а знизу прилягає стравохід.

Розширена медіастиноскопія за Гінзбергом

Для огляду області «аортального вікна» може бути використаний варіант розширеної медіастиноскопії, описаний R. J. Ginsberg і співавт. (1987). Після завершення класичної медіастиноскопії за Карленсом медіастиноскоп витягають із шийного доступу і вказівним пальцем формують в середостінні новий канал: пальпаторно (за характерною пульсацією) визначають плечоголовний стовбур, уздовж його поверхні пальцем досягають місця його відходження від аорти. Ліва плечоголовна вена в цей час знаходиться зверху [115].

Далі палець зміщують ліворуч, розділяють фасцію, що покриває передню поверхню дуги аорти, звільняючи преаортокаротидний простір. Потім у канал, що утворився, вводять клинок медіастиноскопа і просувають його дистальніше. У такий спосіб досягають області «аортального вікна» і виконують біопсію лімфатичних вузлів, що там розташовуються. Канал може бути сформований і спереду від плечоголовної вени [116], після чого подальший хід дослідження не відрізняється від описаного.

Медіастиноплевроскопія

Хірургічний доступ в середостіння за Карленсом дає змогу виконувати ще один варіант дослідження – медіастиноплевроскопію. Метод запропонований J. Deslauriers і співавт. у 1976 р. Як описано вище, під час препарування медіастинальної клітковини праворуч від трахеї досягають медіастинальної плеври, через яку можна побачити характерний малюнок легеневої тканини. Далі медіастинальну плевру перфорують дисектором і клинок медіастиноскопа вводять в праву плевральну порожнину. У цей час можна оглянути верхні відділи плевральної порожнини, верхню долю легені, непарну вену, ділянку верхньої порожнистої вени та верхню поверхню кореня легені [117]. З лівого боку доступ формують, як описано вище, після чого перфорують ліву медіастинальну плевру і проводять огляд лівої плевральної порожнини та лівої легені. Огляд доповнюють біопсією лімфатичних вузлів коренів легень, а в разі необхідності – і легеневої тканини. Коли маніпуляції в

плевральній порожнині завершені, у порожнину через тубус медіастиноскопа вводять тонкий дренаж. Після накладення швів на рану через дренаж аспірують повітря з плевральної порожнини. Анестезіолог у цей момент підвищує тиск у респіраторі для розправлення легені. Потім дренаж витягують з плевральної порожнини. Перешкодою до застосування цього методу та обмеженням його діагностичних можливостей є облітерація плевральної порожнини [117].

Ретростернальна медіастиноплевроскопія

Дослідження середостіння за допомогою медіастиноскопії з парастернального доступу запропоновано в 1973 р. P.C. Jolly і співавт. Варіант торакоскопії із застосуванням медіастиноскопа, що вводиться в плевральну порожнину, застосовував W. Maassen (1989).

Під час виконання парастернальної медіастиноплевроскопії з відеосупроводом положення хворого на операційному столі – лежачи на спині з валиком під плечима і закинutoю назад головою. Монітор розташовують на стороні, протилежній операції. Водночас зображення на моніторі відповідає картині розташування органів у грудній порожнині. Оптимальним місцем для формування доступу (порту) і введення медіастиноскопа в плевральну порожнину слід вважати рівень третього міжребер'я, на 2–3 см латеральніше краю грудини. За необхідності доступ може бути сформований на одне міжребер'я вище або нижче. Послідовно розсікають шкіру, підшкірну клітковину, волокна великого грудного м'яза тупо розсовують браншами ножиць, після чого під контролем пальця розділяють волокна міжреберних м'язів, орієнтуючись на верхній край нижчого ребра, щоб не пошкодити міжреберної артерії. Після цього перфорують парієтальну плевру [118].

Під час виконання медіастиноплевроскопії не слід глибоко занурювати ножиці в плевральну порожнину, щоб не пошкодити легеню. Далі в плевральну порожнину вводять палець. Якщо є спайки, легеню необхідно відокремити, щоб створити простір для введення клинка медіастиноскопа. Пальцем розділяють спайки, досліджують прилеглу поверхню легені. Під час

пальпації можна отримати перше уявлення про характер змін у плевральній порожнині. Після цього в плевральну порожнину вводять клинок медіастиноскопа. Якщо в плевральній порожнині є спайки, їх необхідно розділити дисектором, просуваючи водночас клинок у потрібному напрямку.

Під час цього не завжди необхідно виділяти легеню вздовж усієї довжини. У таких ситуаціях парастернальна медіастиноплевроскопія особливо зручна: уздовж ходу клинка медіастиноскопа створюється канал, а перед клинком завжди є простір, що дає змогу проводити огляд та інструментальну пальпацію. Лише в поодиноких випадках, у разі дуже щільних злук, парастернальна медіастиноплевроскопія ускладнена. У разі доступу з третього міжребер'я вихідне положення клинка медіастиноскопа зазвичай відповідає передньому сегменту верхньої долі легені. Необхідно пересувати кінець клинка в медіальному напрямку доти, поки в полі зору не з'явиться медіастинальна плевра [118].

Розглянемо спочатку парастернальну медіастиноплевроскопію з правого боку. Клинок розвертають догори, просувають у краніальному напрямку і знаходять верхню порожнисту вену. Непарна вена в області її гирла також добре видна. Просуваючи клинок у краніальному напрямку від непарної вени, оглядають центральне середостіння: через медіастинальну плевру видно трахеобронхіальні лімфатичні вузли. Для мобілізації зазначених лімфатичних вузлів слід перфоровати дисектором медіастинальну плевру. Під час цього необхідно чітко бачити верхню порожнисту і непарну вени. Це дає змогу впевнено і безпечно маніпулювати з медіастинальною плеврою і лімфатичними вузлами [119].

До непарної вени прилягає верхній край кореня легені з верхніми бронхопульмональними ЛВ. Щоб оглянути весь корінь легені, потрібно трохи перемістивши клинок медіастиноскопа у зворотному напрямку, вийти на передню поверхню кореня, де визначаються легеневі вени та передні бронхопульмональні ЛВ. З лівого боку в такий же спосіб знаходять проміжок між медіальними сегментами легені та середостіння. У полі зору знаходиться

ліве передсердя, покриті перикардом. Просуваючи клинок в краніальному напрямку, потрапляють в область «аортального вікна». В останньому знаходяться ЛВ, які або видно, або контуруються залежно від ступеня вираженості медіастинальної клітковини. Перемістивши клинок медіастиноскопа нижче, оглядають передню поверхню кореня легені, де знаходяться верхні та передні бронхопульмональні ЛВ. Купол плеври та верхівковий сегмент легені як праворуч, так і ліворуч оглядають, проводячи клинок між анатомічними утвореннями середостіння і легені. Процедура закінчується контролем гемо- та аеростазу (якщо виконували біопсію легені або пневмоліз). У порожнину вводять тонку дренажну трубку, вільний кінець якої виводять у рану, накладають кілька швів для герметизації порожнини, з'єднують трубку з аспіратором. Якщо потрібно, парастернальну медіастиноплевроскопію можна легко трансформувати в парастернальну медіастиномію за Мак-Нейл-Чемберленом через резекцію ділянки реберного хряща [120].

Отже, шийна медіастиноскопія є перспективним методом у діагностиці та лікуванні різних типів РЛ.

РОЗДІЛ 2. МАТЕРІАЛИ ТА МЕТОДИ ДОСЛІДЖЕНЬ

2.1. Клінічні характеристики обстежених пацієнтів

У роботі проведено клінічне комплексне дослідження пацієнтів з РЛ на базі кафедри онкології НМУ імені О.О. Богомольця (Київська клінічна лікарня на залізничному транспорті №3) з 2016 по 2022 рр.

У дослідження включено 173 пацієнти віком 19–81 рік. Середній вік пацієнтів становив $57,3 \pm 13,1$ років. Дослідження проводилося за письмовою згодою пацієнтів та з дотриманням конфіденційності щодо особистих даних пацієнтів.

Здебільшого в пацієнтів (116) діагноз був морфологічно не верифікований. Іншим пацієнтам (57) ШМ виконувалася для визначення N-статусу у хворих, які мали онкологічну патологію. Встановлення діагнозу раку легень проводили на основі результатів комплексного обстеження, до якого входили клінічні, інструментальні, апаратні та клініко-лабораторні методи дослідження. Під час встановлення діагнозу оцінювали всю доступну інформацію – історію хвороби, вплив куріння та інших шкідливих чинників, симптоми та дані обстеження.

Під час збору анамнезу враховували: скарги, дихальну недостатність, інформацію про перенесену хворобу та/або хвороби, звичку куріння (як давно курить, скільки цигарок на день тощо), несприятливі умови довкілля та професійно шкідливі речовини. Докладно визначали сімейний анамнез, наявність соматичної патології, рак у членів сім'ї. Усі отримані результати вносили до спеціально розробленої реєстраційної карти.

Оцінювали загальний функціональний стан пацієнта, оскільки це важливий прогностичний чинник, який визначає, чи зможе пацієнт витримати операцію та іншу терапію. Визначаючи загальний функціональний стан пацієнта, враховували злоякісні захворювання пацієнта та всі пов'язані з цим впливи, разом з іншими хворобами та побічними захворюваннями, наприклад, серцевими чи легневими. РЛ спричиняє дихальну недостатність,

а гіпоксія з часом дуже негативно впливає на серцеву діяльність. Тому загальний стан пацієнтів, які страждають на РЛ, часто був важким.

Серед інструментальних методів проводили візуальну діагностику для визначення поширення хвороби та стадії раку. Для цього використовували рентгенографію, КТ, ПЕТ-КТ, EBUS-TBNA, ШМ.

Для діагностики раку легень першочергово застосовували рентгенографію грудної клітки, оскільки цей метод діагностики вважається клінічно найбільш значущим дослідженням, хоча з його допомогою достеменно можна було ідентифікувати лише пухлину великих розмірів.

Для визначення клініко-рентгенологічної стадії раку легенів найчастіше застосовували комп'ютерне томографічне обстеження, оскільки воно здатне визначити розповсюдженість пухлини в середостіння, в плевру і стінку грудної клітки. Деталізоване обстеження локалізації та розміру пухлини давало змогу точно визначити операбельність. Крім цього, воно давало можливість ідентифікувати дуже невеликі пухлини та метастази.

Серед інвазивних методів діагностики застосовували біопсію, беручи зразок тканини для мікроскопічного обстеження. Для цього використовували EBUS-TBNA та ШМ.

Серед усіх пацієнтів, дані яких бралися у дослідження, різні типи РЛ на різних стадіях раку діагностувалися в 112 пацієнтів (64,7%). У 61 пацієнта (35,3%) виявлені злоякісні пухлини інших органів та медіастинальна лімфаденопатія доброякісної етіології. Злоякісні ураження іншої локалізації виявлені у 37 пацієнтів (21,4%). У 24 пацієнтів (13,9%) було діагностовано: саркоїдоз – у 10 пацієнтів (5,8%), хронічний неспецифічний лімфаденіт – у 7 (4%), синусовий гістіоцитоз – у 5 (2,9%), туберкульоз – у 2 (1,2%) (рис. 2.1). Аналіз цих результатів показав, що РЛ зустрічався з найвищою частотою, що робить актуальним аналіз показників цих пацієнтів для подальших досліджень, особливо для онкодіагностики.

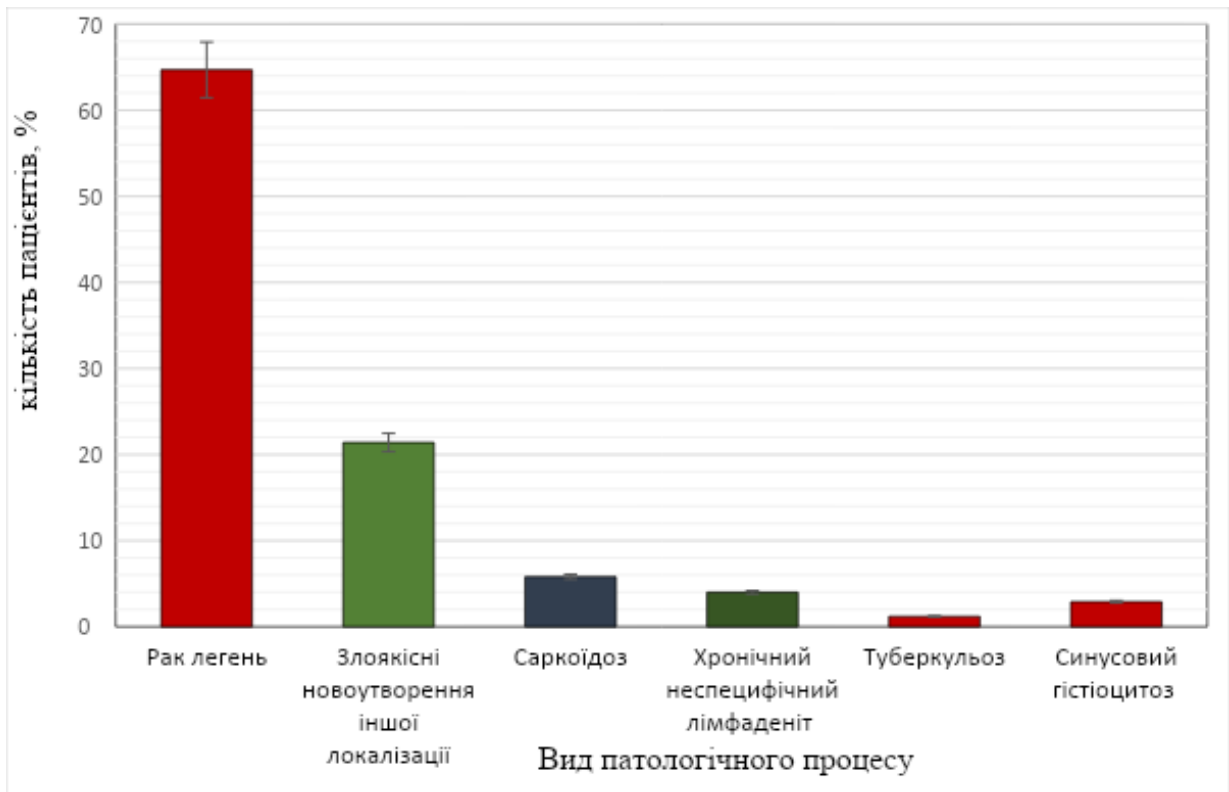


Рис. 2.1. Розподіл хворих за іншими патологіями

Аналіз результатів показав, що інші новоутворення, не локалізовані в легенях, зустрічалися рідше: у 9 пацієнтів (24,3%) виявлена карцинома молочних залоз (у 5 пацієнтів виявлена карцинома правої молочної залози та в 4 пацієнтів – карцинома лівої молочної залози); рак матки – у 3 пацієнтів (8,1%); меланома шкіри – у 3 пацієнтів (8,1%); колоректальний рак – у 4 пацієнтів (10,8%); лімфома – у 8 пацієнтів (21,6%); рак нирки – у 2 пацієнтів (5,4%); рак шлунку – у 2 пацієнтів (5,4%); рак стравоходу – у 1 пацієнта (2,7%); карцинома гортаноглотки – у 1 пацієнта (2,7%); хвороба Кастельмана – у 2 пацієнтів (5,4%); рак щитоподібної залози – у 2 пацієнтів (5,4%).

Надалі враховувалися результати досліджень пацієнтів з РЛ – 112. З отриманих результатів виявлено, що у 69 пацієнтів (61,6%) зі 112 виявлено новоутворення в правій легені, а у 43 пацієнтів (38,4%) новоутворення локалізувалося в лівій легені. Середній вік пацієнтів з РЛ становив $60,5 \pm 9,5$ років.

На момент обстеження здебільшого пацієнти з РЛ мали скарги різного характеру. Аналіз скарг хворих показав, що найчастіше за РЛ пацієнтів турбував кашель – у 41 пацієнта (36,6%) та задишка – у 29 пацієнтів (25,9%), болі в грудній клітці – у 7 пацієнтів (6,2%), підвищення температури тіла – у 12 пацієнтів (10,7%), кровохаркання спостерігалось в 4 пацієнтів (3,6%), а найрідше пацієнтів турбував набряк обличчя – у 2 випадках (1,78%). У 18 випадках (16,1%) пацієнти мали комбінацію двох і більше симптомів (рис. 2.2).

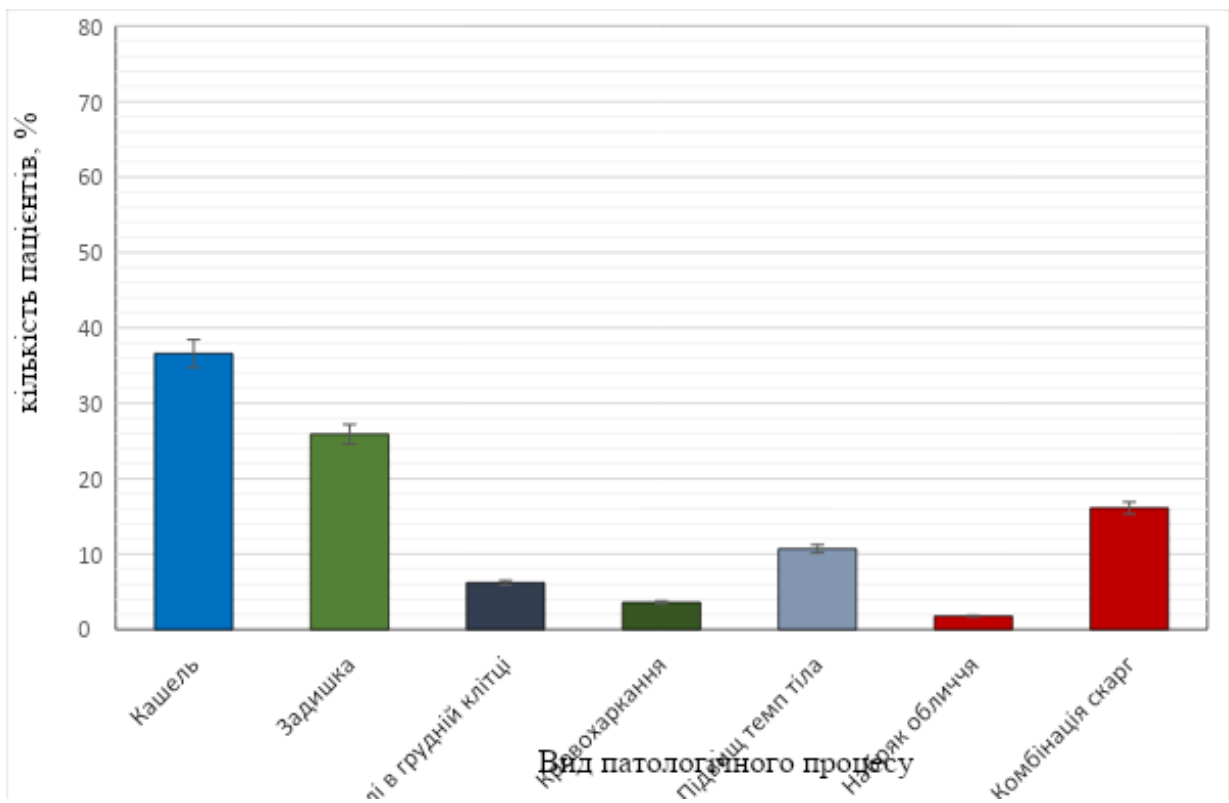


Рис. 2.2. Частота виявлення скарг у пацієнтів, хворих на рак легень

Залежно від методів діагностики усіх пацієнтів розділили на п'ять груп:
 I група – 112 пацієнтів, яким під час діагностики РЛ застосовували КТ;
 II група – 27 пацієнтів, яким під час діагностики РЛ застосовували ПЕТ-КТ;
 III група – 23 пацієнти, яким під час діагностики РЛ застосовували EBUS-TBNA;

IV група – 89 пацієнтів, яким під час діагностики РЛ та дослідження медіастинальних ЛВ застосовували метод ШМ;

V група – 33 пацієнти, яким медіастинальні ЛВ видаляли інтраопераційно, а попередньо виконувалася ШМ або EBUS-TBNA.

Усім хворим на етапі звернення діагностовано медіастинальну лімфаденопатію або було виявлено накопичення контрасту у незбільшених медіастинальних ЛВ за допомогою об'єктивних методів дослідження: КТ або КТ та ПЕТ.

Критеріями включення в дослідження були хворі з новоутвореннями чи підозрілі ділянки на злоякісні утворення легень різних розмірів та локалізації.

Критерії виключення: декомпенсована стадія супутньої патології, відмова хворого від лікування, коагулопатія, що не коригується.

Дослідження частоти наявності РЛ у представників різної статі показало, що найчастіше на РЛ хворіють чоловіки. Так, у пацієнтів I, II, III, IV та V груп кількість пацієнтів чоловічої статі становила 84 (75%), 16 (59,3%), 16 (69,6%), 55 (61,8%) та 23 (69,7%) відповідно (табл. 2.1). Водночас жінок, хворих на РЛ, було: 28 (25%) – у I групі, 11 (40,7%) – у II групі, 7 (30,4%) – у III групі, 34 (38,2%) – у IV групі та 10 (39,3%) – у V групі (табл. 2.1).

Таблиця 2.1

Розподіл хворих на рак легень за статтю

Досліджувана група	Стать			
	Чоловіки		Жінки	
	Абс. к-сть	%	Абс. к-сть	%
I	84	75	28	25
II	16	59,3	11	40,7
III	16	69,6	7	30,4
IV	55	61,8	34	38,2
V	23	69,7	10	30,3

Розподіл пацієнтів за віком проводили відповідно до соціально-економічних і демографічних розрахунків експертизи ООН, яка поділяє повнолітніх людей на основі працездатності: 18–24 роки – ранній працездатний вік; 25–54 роки – основний працездатний вік; 55–64 роки – зрілий працездатний вік; 65 і старше – літні люди. Під час аналізу частоти виникнення РЛ у пацієнтів досліджуваних груп було виявлено, що найбільше на РЛ хворіють особи зрілого працездатного віку 55–64 роки: 49 пацієнтів (43,8%) у I групі, 13 пацієнтів (48,1%) у II групі, 11 пацієнтів (47,8%) у III групі, 45 пацієнтів (50,6%) у IV групі та 16 пацієнтів (48,5%) у V групі, що статистично істинно відрізнялося від значень пацієнтів віком 25–54 роки та від групи пацієнтів віком 65 і більше років ($p \leq 0,05$) (табл. 2.2). Менше на РЛ хворіють пацієнти віком 25–54 роки та 65 і більше років, оскільки статистично істинної різниці між цими групами не виявлено (табл. 2.2).

Водночас слід зауважити, що здебільшого пацієнти в усіх досліджуваних групах були курцями.

Таблиця 2.2

Розподіл хворих на рак легень за статтю

Досліджувана група	Вік (роки)					
	25–54		55–64		65 і більше	
	Абс. к-сть	%	Абс. к-сть	%	Абс. к-сть	%
I	28	25	49	43,8 ^{*,#}	35	31,3
II	7	25,9	13	48,1 ^{*,#}	7	25,9
III	6	26,1	11	47,8 ^{*,#}	6	26,1
IV	23	25,8	45	50,6 ^{*,#}	21	23,6
V	9	27,3	16	48,5 ^{*,#}	8	24,2

Примітка: * – статистично істинна різниця проти показників пацієнтів віком 25–54 роки; # – статистично істинна різниця проти показників пацієнтів віком 65 і більше років, $p \leq 0,05$

Як видно з результатів табл. 2.1 і табл. 2.2, усі досліджувані групи були порівняні за статтю і віком.

У кожній з досліджуваних груп проаналізували тип РЛ, який представлений у таблиці 2.3. У кожному з груп найбільше увійшло пацієнтів з NSCLC: 84 пацієнти (75%) I групи, 24 пацієнти (88,9%) II групи; 16 пацієнтів (69,6%) III групи, 68 пацієнтів (76,9%) IV групи та 31 пацієнти (93,9%) V групи (табл. 2.3). Відповідно значно нижча кількість пацієнтів виявлена з SCLC: 28 пацієнтів (25%) у I групі, 3 пацієнти (11,1%) у II групі; 7 пацієнтів (30,4%) у III групі, 21 пацієнт (23,6%) у IV групі та 2 пацієнти (6,1%) в V групі (табл. 2.3).

Як видно з аналізу хворих досліджуваних груп, приблизно 80% всіх злоякісних пухлин легень належать до недрібноклітинного раку. Водночас у досліджуваних групах пацієнтів з дрібноклітинним раком легень було орієнтовно 20%. Причому слід зауважити, що статистично істинної різниці у частоті стривальності різних типів пухлин РЛ у досліджуваних групах не виявлено (табл. 2.3).

Таблиця 2.3

Розподіл хворих за типом раку легень

Група	NSCLC		SCLC	
	Абс. к-сть	%	Абс. к-сть	%
I група	84	75	28	25
II група	24	88,9	3	11,1
III група	16	69,6	7	30,4
IV група	68	76,9	21	23,6
V група	31	93,9	2	6,1

Дослідження різновидів недрібноклітинного та дрібноклітинного раку легень у досліджуваних групах показало, що NSCLC здебільшого представлений аденокарциномою. Так, частота стрівальності аденокарциноми складала від 43,8% (група III) до 51,9% (група II) (табл. 2.4). На другому місці за частотою виявлення пухлин легень була плоскоклітинна карцинома: зустрічалися у 33,3% пацієнтів I групи, у 25,9% пацієнтів II групи, у 37,4% пацієнтів III групи, у 29,4% пацієнтів IV групи та у 25,8% пацієнтів V групи (табл. 2.4). З найнижчою частотою зустрічався крупноклітинний рак – у 16,7% пацієнтів I групи, у 11,1% пацієнтів II групи, у 18,8% пацієнтів III групи, у 20,6% пацієнтів IV групи та у 19,3% пацієнтів V групи (табл. 2.4). Як видно з результатів аналізу підтипів NSCLC, усі досліджувані групи були рівноцінними за цими типами РЛ.

Група дрібноклітинного раку в основному була представлена дрібноклітинною карциномою, яка зустрічалася у всіх 100% пацієнтів I, II, III та IV груп з SCLC. Лише в 1 пацієнта (50%) V групи виявлений вівсяноклітинний рак (табл. 2.4).

Таблиця 2.4

Розподіл хворих за різновидами недрібноклітинного та дрібноклітинного раку легень

Група	NSCLC		
	Плоскоклітин- на карцинома	Аденокарци- нома	Крупноклітин- ний рак
	Абс. к-сть (%)	Абс. к-сть (%)	Абс. к-сть (%)
I група	28 (33,3)	42 (50)	14 (16,7)
II група	7 (25,9)	14 (51,9)	3 (11,1)
III група	6 (37,4)	7 (43,8)	3 (18,8)
IV група	20 (29,4)	34 (50)	14 (20,6)
V група	8 (25,8)	17 (54,8)	6 (19,3)

Продовження таблиці 2.4

Група	SCLC	
	Дрібноклітинна карцинома	Вівсяноклітинний рак
	Абс. к-сть (%)	Абс. к-сть (%)
I група	28 (100)	-
II група	3 (100)	-
III група	7 (100)	-
IV група	21 (100)	-
V група	1 (50)	1 (50)

Для визначення стадії захворювання використовували класифікацію TNM 8 перегляду. Аналіз хворих за стадіями РЛ показав, що здебільшого пацієнти з NSCLC та SCLC мали II та III стадії раку. Так, у пацієнтів з NSCLC I групи II стадія раку виявлена у 33,3%, а III стадія – у 50% пацієнтів. У пацієнтів II групи II стадія раку виявлена у 51,8%, а III стадія – у 37%. У пацієнтів III групи II стадія раку виявлена у 43,8%, а III стадія – у 56,2%. У пацієнтів IV групи II стадія раку виявлена у 27,9%, а III стадія – у 55,9%. У пацієнтів V групи II стадія раку виявлена у 67,7%, а III стадія – у 32,3% (табл. 2.5).

Таблиця 2.5

Розподіл хворих за стадіями раку легень

Група	NSCLC			
	I стадія	II стадія	III стадія	IV стадія
	Абс. к-сть (%)	Абс. к-сть (%)	Абс. к-сть (%)	Абс. к-сть (%)
I група	4 (4,8)	28 (33,3)	42 (50)	10 (11,9)
II група	-	14 (51,8)	10 (37)	-
III група	-	7 (43,8)	9 (56,2)	-
IV група	2 (2,9)	19 (27,9)	38 (55,9)	9 (13,3)
V група		21 (67,7)	11 (32,3)	
	SCLC			
	I стадія	II стадія	III стадія	IV стадія
	Абс. к-сть (%)	Абс. к-сть (%)	Абс. к-сть (%)	Абс. к-сть (%)
I група	-	14 (50)	14 (50)	-
II група	-	-	3 (100)	-
III група	-	-	7 (100)	-
IV група	-		20 (95,2)	1 (4,8)
V група		1 (50)	1 (50)	

У пацієнтів з SCLC II стадія раку виявлена у 50% пацієнтів I групи та у 50% пацієнтів V групи. Також III стадія раку виявлена у 50% пацієнтів V групи. Усі інші пацієнти I, II, III, IV та V груп мали III стадію SCLC (табл. 2.5).

З лабораторних досліджень виконували: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, коагулограму, визначення групи крові та резус-фактор, загальний аналіз сечі, гістологію, імуногістохімію, дослідження мутацій EGFR, ALK, ROS1, BRAF, KRAS, PD-L1.

З інструментальних методів виконували реєстрацію електричної активності серця, зокрема ЕКГ або ЕХОКГ.

Отже, у пацієнтів з РЛ під час діагностики та після проведення відповідного лікування для моніторингу стану хворого та запобігання виникнення рецидивів (можна виявляти рецидиви захворювання задовго (2–11 міс) до появи їхніх клінічних ознак). Тому пошук ефективних методів діагностики та хірургічного лікування може корелювати з безрецидивним періодом онкохворих пацієнтів.

2.2. Методи дослідження та обладнання

Для діагностики новоутворень легень та лімфаденопатії середостіння проводилося комплексне дослідження. Першочергово здебільшого виконувалася КТ органів грудної порожнини. У деяких випадках першим етапом було виконано рентгенографію органів грудної порожнини. Якщо на рентгенографії визначалися ознаки РЛ, пацієнту проводили КТ. У деяких випадках наступним етапом було виконано ПЕТ-КТ. Якщо на рентгенографії не виявлено ознак РЛ, але клінічно були симптоми, характерні для даного захворювання: наявність кровохаркання, ознаки компресії верхньої порожнистої вени (набряк обличчя та шиї з підвищенням тиску в яремних венах), стридор, то пацієнту також рекомендували дообстеження з використанням КТ. Тобто КТ органів грудної порожнини та черевної порожнини з внутрішньовенним контрастуванням у хворих з підозрою на РЛ виконувалася незалежно від результатів рентгенологічного дослідження. У випадках, коли завдяки КТ грудної порожнини було виявлено пухлину легені або медіастинальну лімфаденопатію, то комплекс обстеження хворого обов'язково містив додаткове виконання КТ органів черевної порожнини, малого таза, а у деяких випадках – КТ головного мозку. У окремих випадках виконувалося ПЕТ-КТ як на першому етапі, так і як доповнення до КТ або рентгенографії.

Наступним етапом пацієнтам виконувався один з інвазивних методів – ШМ або EBUS.

Надалі хворим проводилося хірургічне втручання різного обсягу (пневмонектомія, лобектомія, атипова резекція легені, різновиди бронхопластичних операцій), якщо цьому не перешкоджав загальний стан хворого, розповсюдженість РЛ, стадія захворювання, локальні протоколи та міжнародні рекомендації National Comprehensive Cancer Network.

Техніка КТ

КТ сканування виконувалося як до будь-яких діагностичних процедур, у тому числі бронхоскопію, так і після. Дослідження (КТ) виконувалося на 64-зрізовій КТ системі Somatom go.Up виробництва Siemens, Німеччина. Проводилося КТ з внутрішньовенним контрастуванням. Для контрастування пацієнтам використовували препарат Томогексон 350. Цей препарат вводили одноразово у вигляді ін'єкції у ліктьову вену. У всіх випадках препарат добре переносився і не давав ускладнень. Це дало змогу отримати повноцінну діагностичну інформацію.

Перед виконанням КТ усі пацієнти отримували спеціальну підготовку: здавали аналіз на креатинін; за 2–3 дні до діагностики відмовлялися від продуктів, що спричиняють газоутворення (метеоризм) – чорний хліб, сирі овочі та фрукти, молоко; у день процедури не приймали певні види препаратів за умови узгодження з лікарем; за 4 години до процедури не їли; за 2 години до проведення КТ з контрастуванням випивали до 1,5 л негазованої води.

Оцінюючи новоутворення за наявності РЛ, враховували такі показники: однорідність структури новоутворення та легеневої тканини в цілому, розмір новоутворення, чіткість і рівність контурів, наявність інвазії у великі судини та сусідні органи. Одним з основних показників, які враховували – нативна щільність пухлини, а також зміни щільності після введення контрастного препарату.

Під час КТ також оцінювали наявність та розміри (об'єм) незміненої легеневої тканини та ЛВ. Окрім самих легень із пухлиною, оцінювалися навколишні тканини, регіонарні та віддалені ЛВ, органи заочеревинного простору та черевної порожнини на предмет наявності метастатичного ураження.

За даними КТ оцінювали стан ЛВ середостіння, наявність віддалених метастазів, оскільки навіть за невеликих розмірів пухлини можливе метастатичне ураження ЛВ. Виявлені ЛВ середостіння більш як 1 см у діаметрі вважали за метастатично уражені згідно з рекомендаціями Recist 1.1.

Суть методу ПЕТ-КТ

ПЕТ-КТ виконували на сучасному сканері Philips Gemini TF.

Цей апарат надає можливість отримати тривимірне зображення, яке показує розподілення радіофармацевтичного препарату (РФП-18F фтордезоксиглюкоза) в тілі пацієнта. Під час ПЕТ використовували ізотопи (наприклад, радіоактивний фтор), що випускають позитрони, укладені у РФП. Ці препарати вводили в організм внутрішньовенно. Після чого препарат розподілявся організмом, а потім виявлявся на діагностичних зображеннях.

Унікальний розподіл цих міток полягав у тому, що препарат включається в клітинний обмін глюкози, тому накопичення РФП відбувалося в новоутвореннях, оскільки пухлинні клітини мали вищий метаболізм, ніж здорові клітини організму. Розподільна здатність в разі поєднання ПЕТ і КТ досить висока. Саме це дало змогу виявляти новоутворення невеликого розміру (до 4–5 мм) і визначати їхню злоякісну природу. Слід зауважити, що РФП виводиться з організму вже в день дослідження. Окрім того, променеве навантаження для пацієнта не перевищувало допустимої норми.

Техніка виконання ШМ

Усім пацієнтам із групи IV було виконано стандартну медіастиноскопію за Карленсом. Кожен хворий перед ШМ підписував інформовану добровільну згоду пацієнта на проведення діагностики, лікування та проведення операції

та знеболення (Форма первинної облікової документації №003-6/о, затверджена МОЗ України №110 від 14.02.2012 р.).

ШМ – мінімально інвазивна процедура, що давала змогу взяти зразки тканин лімфатичних вузлів середостіння та коренів легень. Виконується біопсія верхніх (2R, 2L) та нижніх паратрахеальних (4R, 4L), біфуркаційних (7) лімфатичних вузлів та лімфатичних вузлів кореня правої легені (10R) та лівої легені (10L).

Проведенню ШМ завжди передувала променева діагностика для виявлення підозрілих ЛВ середостіння.

Передопераційна підготовка до ШМ

Якісне та повноцінне передопераційне обстеження пацієнта, якому проводилася медіастиноскопія, є досить важливим для запобігання інтраопераційних та післяопераційних ускладнень як хірургічного напрямку, так і анестезіологічного. На цьому етапі особливу увагу надавали респіраторним симптомам, дихальній недостатності, задишці, серцевій недостатності та лабораторним показникам крові та сечі. З'ясовували, чи посилюються респіраторні симптоми під час фізичного навантаження та в положенні лежачи, що могло свідчити про обструкцію дихальних шляхів, спричинену пухлиною або метастатичними ЛВ кореня легені чи середостіння. Хворим, які мали дихальну недостатність, виконувався аналіз функції зовнішнього дихання як у вертикальному, так і в положенні лежачи для визначення того, чи є обструкція фіксованою, а також внутрішньогрудною чи екстраторакальною.

Передопераційна діагностична програма містила: ретельний огляд пацієнта, збір анамнезу у хворого, пальпацію, перкусію та аускультацию легень та серцевої діяльності, вимірювання гемодинамічних показників (пульс та артеріальний тиск), термометрію, визначення антропологічних показників. Обов'язково проводили лабораторні дослідження з визначенням загального аналізу крові з лейкоцитарною формулою, показників системи згортання крові (фібриноген, протромбіновий час, MNO, протромбін за

Квіком, АЧГЧ, тромбіновий час), загального аналізу сечі, групи крові та резус-фактора, біохімічних показників (загальний білок, білірубін, трансамінази, сечовина, креатинін, глюкоза).

Також проводили додаткові методи обстеження, такі, як електрокардіограма та в окремих випадках – ехокардіографія, доплерографія судин нижніх кінцівок. Усі хворі були оглянуті суміжними спеціалістами (терапевт, анестезіолог). За потреби хворого оглядали інші суміжні спеціалісти (гінеколог, уролог, невролог, кардіолог, шкірвенеролог, ендокринолог).

За 12 годин до операції хворому заборонялося вживати їжу та за 6 годин – рідину. Безпосередньо перед операцією (у день операції) рекомендували провести особисті гігієнічні процедури: гігієнічний душ, гоління волосся передньої поверхні шиї та верхніх відділів передньої поверхні грудної стінки.

Перш ніж проводити операційне втручання, встановлювали внутрішньовенну лінію. Під час процедури застосовували техніку загальної анестезії, яка включала інгаляційні або внутрішньовенні агенти, або комбінацію обох. Якщо не було протипоказань, що вимагали вентиляції однієї легені, пацієнта частіше інтубували за допомогою великої однопросвітної трубки діаметром 7,5 мм. Однак діаметр трубки підбирався індивідуально залежно від діаметра трахеї та інших особливостей пацієнта.

Процедура проведення медіастиноскопії

Медіастиноскопія проводилася в операційній під загальним наркозом. Пацієнт перебував в положенні лежачи на спині; під плечі хворого підкладали валик, що дає можливість різко закинути голову назад. Після обробки антисептиками шкіри (від підборіддя до пупків) операційне поле відмежовували від навколишньої шкіри, закриваючи її стерильними простирадлами або серветками. Повздовжній розріз довжиною 4 см виконували на 2 см вище над яремною вирізкою грудини між передніми краями груднинно-ключично-соскоподібного м'яза. Поверхневу фасцію шиї, глибоку шийну фасцію і претрахеальну фасцію розсікали до трахеї. Слід

вказати, що важливим моментом було чітко візуалізувати та розсікти претрахеальну фасцію. Інакше тунелізація в середостіння призводила до того, що плечоголовний стовбур обмежував доступ до передньо-верхнього середостіння. Після розсічення претрахеальної фасції проводили тупу тунелізацію вказівним пальцем. У такий спосіб пальпаторно оцінювали розташування плечоголового стовбура та безпечно проводили подальшу тунелізацію в середостіння. Потім вводився медіастиноскоп і просувався вздовж тракту передньою стінкою трахеї. Після цього проводили візуальну ревізію середостіння. Тканини та структури середостіння мобілізували та відсепаровували за допомогою аспіратора тупим шляхом. У випадках, коли в середостінні був злуковий процес, використовували дистальний кінець аспіратора для коагуляції та розділення злук. Після візуалізації всіх станцій ЛВ виконували біопсію макроскопічно змінених ЛВ та, якщо візуалізувалися, незмінених. Забір матеріалу виконували біопсійними щипцями виробництва Karl Storz. Кількість ЛВ та груп ЛВ, об'єм тканини для біопсії визначали індивідуально у кожній ситуації, враховуючи конкретну поставлену ціль дослідження:

- 1) якщо ШМ виконували для N-стадіювання та від цього залежала подальша тактика лікування, то ми намагалися виконати біопсію з максимальної кількості ЛВ, станцій ЛВ та виконати забір максимальної кількості матеріалу для можливого виконання гістологічного, імуногістохімічного, молекулярного досліджень;
- 2) якщо клініко-рентгенологічно у пацієнта було встановлено РЛ IV стадії, а від N-статусу стадія захворювання та подальша тактика лікування не змінювалися, ШМ виконувалася для морфологічного підтвердження діагнозу, намагалися виконати забір достатньої кількості гістологічного матеріалу для виконання гістологічного, імуногістохімічного, молекулярного досліджень та не прив'язувалися до конкретної групи та не намагалися виконати забір максимальної кількості ЛВ та груп ЛВ.

Під час виконання ШМ здебільшого докладали зусиль для виконання ексцизійної біопсії ЛВ або видалення ЛВ декількома частинами. У інших випадках біопсія виконувалася інцизійна.

Після біопсії проводили гемостаз монополярним електрокоагулятором та гемостатичними матеріалами з властивостями розсмоктування (Surgicel, Surgispon Ethicon).

Післяопераційну рану зашивали пошарово вузловими швами ниткою Vicryl 3-0.

Після закінчення дії препаратів загальної анестезії пацієнта екстубували. Усі пацієнти спостерігалися анестезіологом упродовж 60–180 хв, після чого переводилися до палати хірургічного стаціонару.

Техніка EBUS-TBNA

Трансбронхіальна голкова аспірація під контролем ендобронхіального УЗД (EBUS-TBNA) у наших дослідженнях дала змогу візуалізувати та виконати забір морфологічного матеріалу з ЛВ середостіння, ЛВ воріт легень, а також з ЛВ, розташованих у трахеобронхіальному дереві.

З технічних питань EBUS-TBNA виконувалася у клінічній лікарні «Феофанія», м. Київ.

Перед виконанням EBUS-TBNA хворим заборонялося вживати їжу та воду за 6 годин. Усім хворим проводили алергологічну пробу до лідокаїну.

Після введення бронхоскопа EBUS у трахеобронхіальне дерево досліджували доступні ЛВ та визначали контури ЛВ за допомогою датчика УЗД. Водночас ендоскопіст мав можливість вибрати найбільш відповідний варіант голки з асортименту голок EBUS різних довжин та діаметрів.

Під контролем зору голку проводили через біопсійний канал до місця пункції. Аспірацію матеріалу здійснювали, створюючи розрідження в шприці та голці, яку занурювали через стінку бронха або трахею. Після забору матеріалу шприц знімали з голки та витягали голку з біопсійною тканиною. Вміст голки фіксували в формаліні та відправляли на гістологічне дослідження. Пункцію повторювали декілька разів.

Слід зазначити, що гістологічні дослідження виконувалися в одній лабораторії (CSD), незалежно від методу забору матеріалу (EBUS-TBNA, ШМ).

Діагностична цінність кожного з методів забору біопсійного матеріалу оцінювалася за трьома критеріями: чутливість (інформативність), специфічність і точність.

Використовуючи вищеописані методи, визначали стадію захворювання, використовувалась класифікація TNM 8 перегляду:

Tx – первинна пухлина не може бути оцінена або верифікована через виявлення злоякісних клітин в мокроті або лаважі, водночас пухлина не візуалізується за бронхоскопії;

T0 – первинна пухлина не визначається;

Tis – карцинома *in situ*;

T1 – пухлина досягає 30 мм в діаметрі або менше в найбільшому розмірі, оточена легеневою паренхімою або вісцеральною плеврою, не має ознак інвазії проксимальніше дольового бронха за бронхоскопії (це означає, що пухлина не розташована в головному бронху);

T1 (mi) – мінімальна інвазивна карцинома;

T1a – пухлина 10 мм в діаметрі або менше в найбільшому вимірі;

T1b – пухлина 10–20 мм в діаметрі в найбільшому вимірі;

T1c – пухлина 20–30 мм в діаметрі в найбільшому вимірі;

T2 – пухлина 31–50 мм в діаметрі в найбільшому вимірі або пухлина в поєднанні з залученням головного бронха, незалежно від відстані до кореня, але без його ураження; з ураженням вісцеральної плеври; з ателектазом або обструктивним пневмонітом, який знаходиться в прикореневих відділах, охоплює частину легені або всю легеню.

T2a – пухлина 31–40 мм в діаметрі в найвищому розмірі або пухлина, розмір якої не може бути визначеним (наприклад, якщо пухлину неможливо відмежувати від ателектазу);

T2b – пухлина 41–50 мм в діаметрі в найбільшому вимірі;

T3 – пухлина 51–70 мм в діаметрі в найбільшому вимірі або пряма інвазія в грудну стінку (у тому числі парієтальну плевру), діафрагмальний нерв, парієтальний перикард, а також метастатичні вузли в тій же долі;

T4 – пухлина більш як 70 мм в діаметрі в найбільшому вимірі або ураження діафрагми, середостіння, серця, великих судин, трахеї, зворотного гортанного нерва, стравоходу, тіла хребців, біфуркації трахеї, вісцерального перикарда, а також метастатичних вузлів інших іпсилатеральних доль;

N – ураження регіонарних ЛВ;

Nx – неможливо оцінити регіонарні ЛВ;

N0 – немає метастазів у регіонарних ЛВ;

N1 – метастази в іпсилатеральних перибронхіальних та/або іпсилатеральних кореневих ЛВ або метастази у внутрішньолегевих ЛВ, у тому числі пряме ураження ЛВ;

N2 – метастази в іпсилатеральних медіастинальних та/або субкаринальних ЛВ;

N3 – метастази в контралатеральних медіастинальних, контралатеральних кореневих, іпсилатеральних або контралатеральних будь-яких драбинчастих або надключичних ЛВ;

M – віддалені метастази;

M0 – немає віддалених метастазів;

M1 – віддалені метастази є;

M1a – пухлинні вузли в контралатеральній легені, пухлинне вузлове ураження плеври, метастатичний плевральний або перикардіальний випіт;

M1b – одиничний віддалений пухлинний вузол;

M1c – множинні нелегеві метастази в одному або кількох органах.

Для уточнення локалізації віддаленого метастатичного вузла (M) застосовували допоміжну додаткову градацію: PUL – легеня; MAR – кістковий мозок; OSS – кістки; PLE – плевра; ADP – нирки; HEP – печінка; PER – черевна порожнина; BRA – головний мозок; SKI – шкіра; LYM – лімфатичні вузли; SADP – наднирники; OTH – інші.

Клініко-лабораторні методи дослідження

З лабораторних досліджень виконували: загальний аналіз крові, біохімічний аналіз крові, коагулограму, визначення групи крові та резус-фактор, загальний аналіз сечі, гістологію, імуногістохімію, дослідження мутацій EGFR, ALK, ROS1, BRAF, KRAS, PD-L1.

Визначення показників загального аналізу крові (ЗАК) здійснювали за допомогою аналізатора SYSMEX XS 800i11 OOOi. Методику проводили відповідно до інструкції «Правила експлуатації SYSMEX XS 800i11 OOOi». Методика містить стандартні процедури щодо аналізу проб крові та проведення технічного обслуговування.

Для дослідження стану згортальної системи крові визначали показники коагулограми – вмісту фібриногену, кількості тромбоцитів, тромбінового та протромбінового часу, АЧТЧ.

2.3. Методи статистичного аналізу

Статистичну обробку отриманих результатів у нашому науковому дослідженні здійснювали із застосуванням програми Statistica for Windows версії 13.0, Stat Soft Inc (США). Під час аналізу описової статистики розраховували наступні показники – середнє арифметичне значення (M), середнє квадратичне відхилення (m) та виражали як $M \pm m$.

У разі порівняння показників двох досліджуваних груп між собою (для відносних чисел та за умов нормального розподілу показників) використовували критерій Ст'юдента. Перевірку на нормальність проводили із використанням методу параметричної статистики – критерію Шапіро-Вілкса. За умов нерівномірного розподілу показників використовували метод непараметричної статистики – U-критерій Манна-Уїтні. Статистично істинну різницю між показниками вважали за рівня значущості $p < 0,05$.

Для множинного порівняння (за кількості груп більше, ніж 2) застосовували: дисперсійний аналіз (Фішера); ANOVA аналіз Фрідмана; критерій Ст'юдента для множинних порівнянь.

Діагностичну цінність кожного з методів діагностики та забору біопсійного матеріалу оцінювали за трьома критеріями: чутливість (інформативність), специфічність і точність.

Під час аналізу результатів клініко-лабораторних досліджень спочатку визначали діагностичну специфічність і чутливість тесту. На початковому етапі розрахунку специфічності та чутливості результати досліджень розміщали відповідно до таблиці 2.5.

До категорії нехворих (НХ) пацієнтів відносили пацієнтів, які не хворіли на РЛ або страждали на інші хвороби. Позитивний результат дослідження у хворих (Х) на РЛ розглядався як істинно позитивний (ІП), у нехворих – як хибно позитивний (ХП). Негативний результат дослідження у хворих розглядався як хибно негативний (ХН), у нехворих – як істинно негативний (ІН).

Таблиця 2.5

Розподіл результатів досліджень

Пацієнти	Результати досліджень		Всього
	позитивні	негативні	
Хворі (Х)	Істинно (ІП)	Хибно (ХН)	ІП+ХН
Нехворі (НХ)	Хибно (ХП)	Істинно (ІН)	ХП+ІН
Всього	ІП+ХП	ХН+ІН	ІП+ХП+ХН+ІН

Діагностична чутливість (ДЧ) методу (тесту) за досліджуваної хвороби є відсотковим виразом співвідношення частоти істинно позитивних (ІП) результатів дослідження до кількості хворих (Х) на дану хворобу:

$$ДЧ = \frac{ІП}{Х} \cdot 100\%$$

Діагностична специфічність (ДС) методу (тесту) за досліджуваного захворювання є відсотковим виразом співвідношення частоти істинно

негативних (ІН) результатів тесту до кількості осіб, які не хворіють (НХ) на досліджувану хворобу:

$$ДС = \frac{ІН}{НХ} \cdot 100\%$$

Точність – це об'єктивне відображення процесу хибно негативної (невиявленої патології) і хибно позитивної діагностики. Точність розраховується як співвідношення кількості істинно позитивних (ІП) результатів і істинно негативних (ІН) результатів до загальної кількості висновків.

$$\text{Точність} = (ІП+ІН)/(ІП+ІН+ХП+ХН)$$

Для розрахунку цих показників в кожній досліджуваній групі пацієнтів проводилося порівняння остаточного клінічного діагнозу, за результатами комплексного обстеження пацієнта, з морфологічним діагнозом щодо етіології РЛ, встановленим за результатами дослідження, отриманих з допомогою кожного з вищеописаних методів.

РОЗДІЛ 3. КЛІНІКО-ПАТОГЕНЕТИЧНІ ОСОБЛИВОСТІ Й ОЦІНЕННЯ СТАНУ МЕДІАСТИНАЛЬНИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ У ХВОРИХ НА РАК ЛЕГЕНЬ

3.1. Аналіз діагностичних критеріїв комп'ютерної томографії та шийної медіастиноскопії під час скринінгу новоутворень легень

Оскільки РЛ, як правило, діагностується на пізніх стадіях (III–IV), то рання діагностика цієї патології має фундаментальне значення [121]. Як результат ранньої діагностики та своєчасного лікування РЛ п'ятирічна виживаність хворих зростає більше, ніж на 50% [122].

Використання КТ для діагностики РЛ має свої переваги, оскільки має досить високу роздільну здатність, це швидкий, неінвазивний, доступний метод, що дає змогу візуалізувати РЛ на ранніх стадіях і в такий спосіб значно знижує смертність від цієї патології.

Попри те, що метод КТ широко використовується в практиці клініциста, вибір методів скринінгу новоутворень легень досі не є уніфікованими серед медичних установ. Доречним залишається оцінення ефективності застосування КТ для виявлення РЛ.

Дослідження пацієнтів з РЛ методом КТ дало нам змогу отримати 3D картину органів грудної порожнини, що дало можливість оцінити розмір пухлини, розповсюдженість пухлини, щільність пухлини, розміри ЛВ. Аналіз результатів КТ показав, що у 100% (112 пацієнтів) I групи нашого дослідження виявлені новоутворення бронхолегеневої системи або/та медіастинальна лімфаденопатія (рис. 3.1), що вказує на перспективність застосування цього методу на перших етапах діагностики РЛ. Водночас у 61,6% (69) пацієнтів встановлено діагноз «новоутворення в правій легені», а у 38,4% (43) пацієнтів – «новоутворення в лівій легені» (рис. 3.1). Результати дослідження вказують на нижчу частоту стрівальності новоутворень у лівій легені, ніж у правій ($p \leq 0,05$) (рис. 3.1).

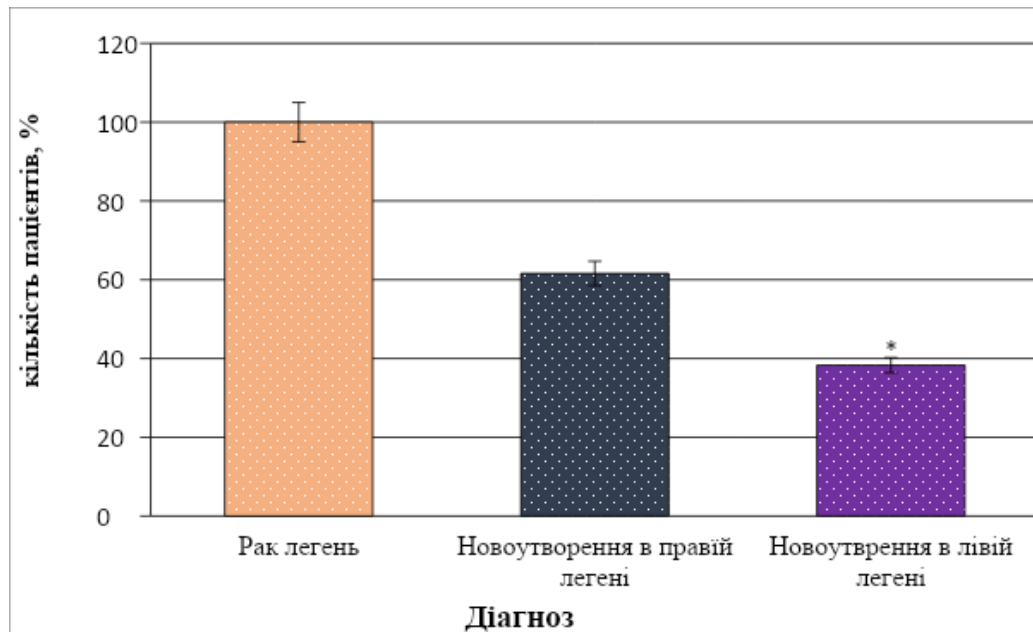


Рис. 3.1. Частота виявлення пацієнтів з новоутвореннями в легенях різної локалізації

Примітка: * – статистично істинна різниця проти пацієнтів, у яких новоутворення виявлено в правій легені, $p \leq 0,05$

Водночас новоутворення локалізувалися в різних долях правої та лівої легень. Результати показали, що найбільша кількість новоутворень виявлена у верхній долі як правої, так і лівої легень. Так, пацієнтів із новоутвореннями у верхній долі правої легені було 35,7% (40), а тих, у яких пухлини візуалізувалися у верхній долі лівої легені було 25,9% (29), що було у 1,4 раза нижче, ніж у пацієнтів, у яких новоутворення виявлено у правій долі ($p \leq 0,05$) (рис. 3.2). Водночас хворих на РЛ, у яких новоутворення виявлено в нижній долі легень, було: 19,6% (22) з новоутвореннями в нижній долі правої легені та 12,5% (14) з новоутвореннями в нижній долі лівої легені (рис. 3.1). У правій легені також виявлялися новоутворення в її середній долі. Пацієнтів із пухлинами в середній долі правої легені було 6,3% (7) (рис. 3.2).

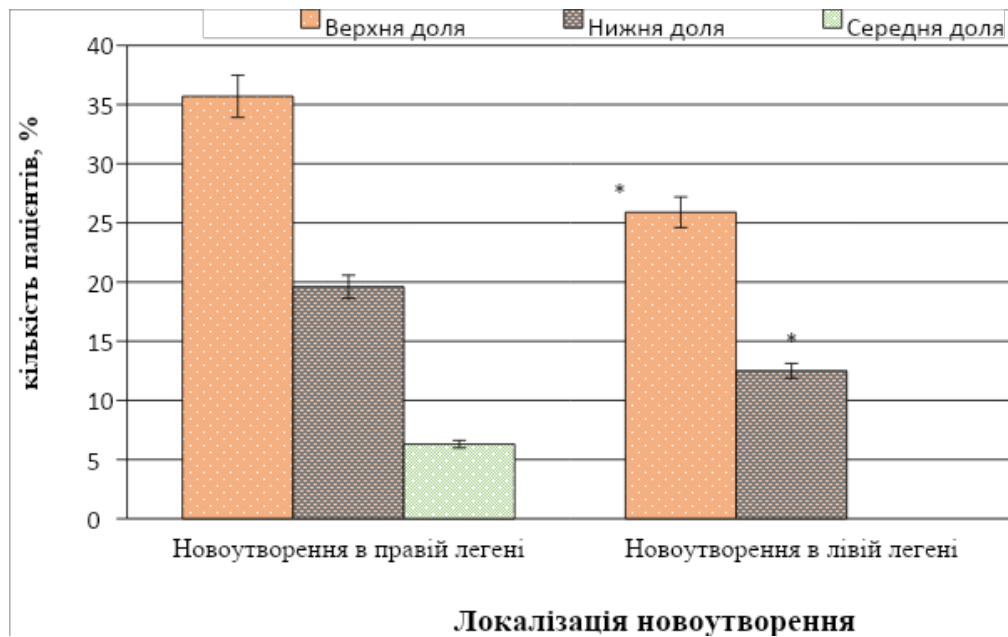


Рис. 3.2. Частота виявлення пацієнтів з новоутвореннями в різних долях правої та лівої легень

Примітка: * – статистично істинна різниця проти пацієнтів, у яких новоутворення виявлено в правій легені, $p \leq 0,05$

За результатами томографії видно, що здебільшого злоякісні пухлини мали неоднорідну структуру з нечіткими контурами. Здебільшого мали вигляд вузла, що на знімках виділявся білим або сірим кольором з темними краплями або без них. Тобто новоутворення мали різну щільність та різний рівень накопичення контрасту. Інколи у місцях новоутворення могли відмітити компресію бронхів. Також, як правило, на наявність злоякісної пухлини за результатами КТ могли вказувати осередкові зміни системи кровообігу. Такі зміни уточнювалися під час КТ з контрастуванням. Оскільки розвиток пухлини вимагає інтенсивного надходження до пухлинних клітин поживних речовин, то під час проведення КТ було виявлено, що поруч новоутворення спостерігалася поява нових (неанатомічних) судин. Також виявлялися ущільнення з характерними променевими контурами та невеликі некальцифіковані легеневі вузлики.

Наявність чи відсутність інвазії пухлини в інші регіонарні структури та метастазування у ЛВ, віддаленні органи, що діагностувалося за допомогою

КТ, сприяло визначенню напрямку подальшої діагностики. Важлива роль КТ полягає в наданні інформації, чи інвазувала пухлина магістральні судини, лімфатичні вузли, бронхіальне дерево, грудну стінку, структури середостіння, діафрагму.

Аналіз результатів томограм показав, що у пацієнтів з РЛ за допомогою КТ виявлено збільшення лімфовузлів різних груп. За результатами КТ РЛ супроводжувався змінами тих чи інших груп ЛВ у всіх досліджуваних хворих. Результат показав, що в пацієнтів з РЛ під час КТ діагностики розміри лімфовузлів середостіння та кореня легені (2R, 2L, 4R, 4L, 7, 10R, 10L) в середньому були: у 21,4% (24) пацієнтів розміри ЛВ були до 1 см; у 36,6% (41) пацієнтів – 1–1,5 см; у 25,9% (29) пацієнтів – 1,5–2 см та у 16,1% (18) пацієнтів – від 2 см (рис. 3.3).

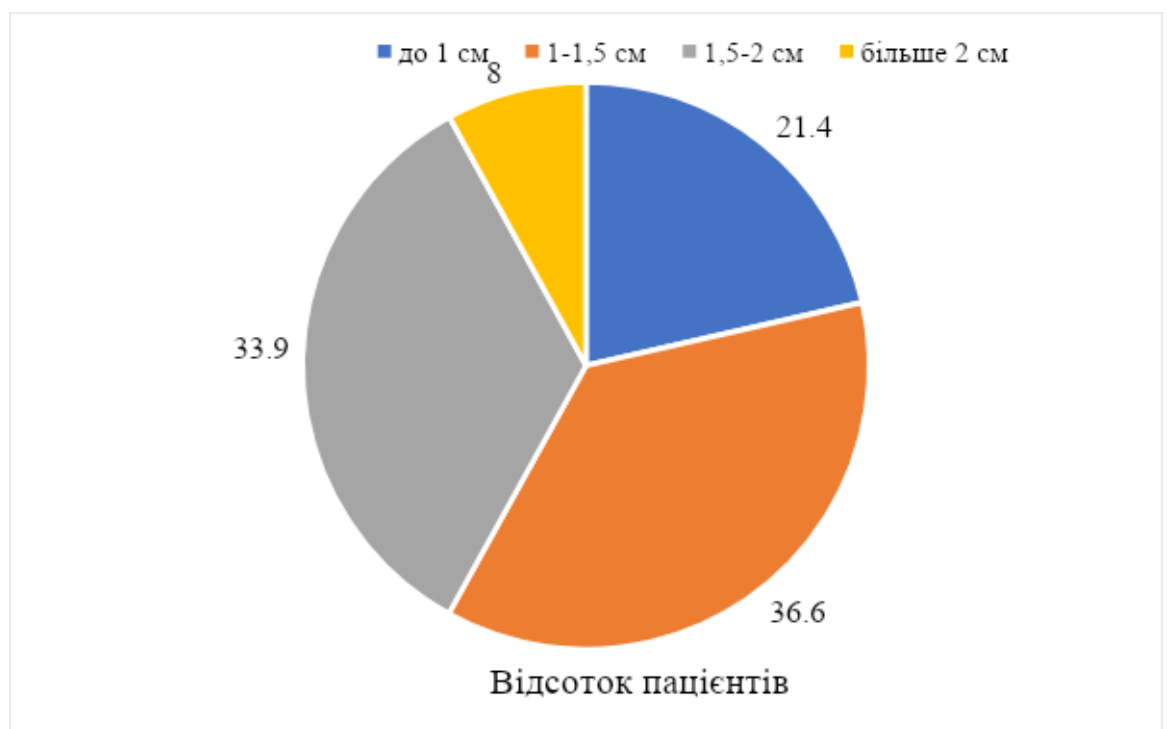


Рис. 3.3. Середній розмір ЛВ, виявлених на КТ у хворих на РЛ

З результатів видно, що під час діагностики медіастинальної лімфаденопатії у хворих на РЛ метод КТ інформативний щодо візуалізації та локалізації збільшення ЛВ в середостінні. Це може бути пов'язано з тим, що

принцип методу КТ базується на різниці в щільності ЛВ та навколишніх тканин та кількості накопичення контрасту у ЛВ, що достатньо для розпізнавання нормальних і збільшених ЛВ практично в усіх ділянках організму, у тому числі грудній порожнині. Однак за допомогою КТ-діагностики неможливо відрізнити злоякісно перероджені ЛВ від реактивно збільшених. Отже, можна зробити висновок, що діагностика метастазів у ЛВ за РЛ обмежена. Тому критеріями КТ, що дає можливість запідозрити метастазування в лімфатичну систему, є розмір ЛВ та накопичення контрастної речовини у ЛВ.

На наступному етапі ми досліджували ЛВ відповідно до системи картування ЛВ IASLC, за якою ЛВ грудної порожнини поділяють на наступні 14 станцій: нижні шийні, надключичні (станція 1); верхні паратрахеальні вузли (станція 2); превакулярні та ретротрахеальні вузли (станція 3); нижні паратрахеальні вузли (станція 4); субаортальні лімфатичні вузли (станція 5); парааортальні вузли (станція 6); субкаринальні вузли (станція 7); параезофагеальні вузли (станція 8); вузли легеневої зв'язки (станція 9); вузли кореня легень (воріт легень) (станція 10); міждольові вузли (станція 11); лобарні вузли (станція 12); сегментарні вузли (станція 13) і субсегментарні вузли (станція 14). Дослідження цих ЛВ видається досить важливим, оскільки класифікація TNM відповідно до карти ЛВ IASLC безпосередньо пов'язана з лікуванням і прогнозом РЛ.

Оскільки характерним для раку легень є лімфогенне метастазування, то нами досліджено частоту виявлення збільшених лімфовузлів у різних групах – вузлів верхньої паратрахеальної групи, нижньої паратрахеальної групи, біфуркаційної групи та вузлів кореня легень.

Результати проведення діагностичних досліджень за допомогою КТ дали змогу виявити у значної частини пацієнтів збільшення ЛВ розміром понад 1,0 см, локалізованих у верхній та нижній зонах середостіння. Так, найбільша кількість пацієнтів виявилася зі збільшенням нижніх паратрахеальних ЛВ, що знаходяться праворуч – 4R. Таких пацієнтів було

36,6% (41) (рис. 3.4a). Друге місце серед паратрахеальних груп за частотою збільшених ЛВ посіли верхні паратрахеальні ЛВ, що знаходяться праворуч – 2R, які на томограмах виявилися збільшеними у 21,6% (24) пацієнтів (рис. 3.4a). Також виявлено ураження лімфовузлів, що знаходяться ліворуч у верхньому середостінні (рис. 3.4a).

У 17,9% (20) пацієнтів з РЛ спостерігалось збільшення нижніх паратрахеальних вузлів, що знаходяться ліворуч – 4L, а у 10,7% (12) пацієнтів спостерігалось збільшення розмірів верхніх паратрахеальних вузлів, що знаходяться ліворуч (2L) (рис. 3.4a).

Враховуючи те, що у великій кількості пацієнтів виявляється збільшення ЛВ верхнього середостіння, то можна припустити, що метастазування від верхніх доль легень далі іде у паратрахеальні лімфовузли, оскільки пацієнтів, у яких новоутворення виявлено у верхній долі правої та лівої легень, найбільше (рис. 3.2).

Отже, для лікування та подальшої діагностики РЛ встановлені результати дають розуміння щодо використання карти ЛВ на практиці з подальшим використанням біопсії для визначення типу та стадії РЛ. Відсутність знань щодо анатомії ЛВ та їх метастатичного ураження за РЛ може призвести до помилок в лікуванні.

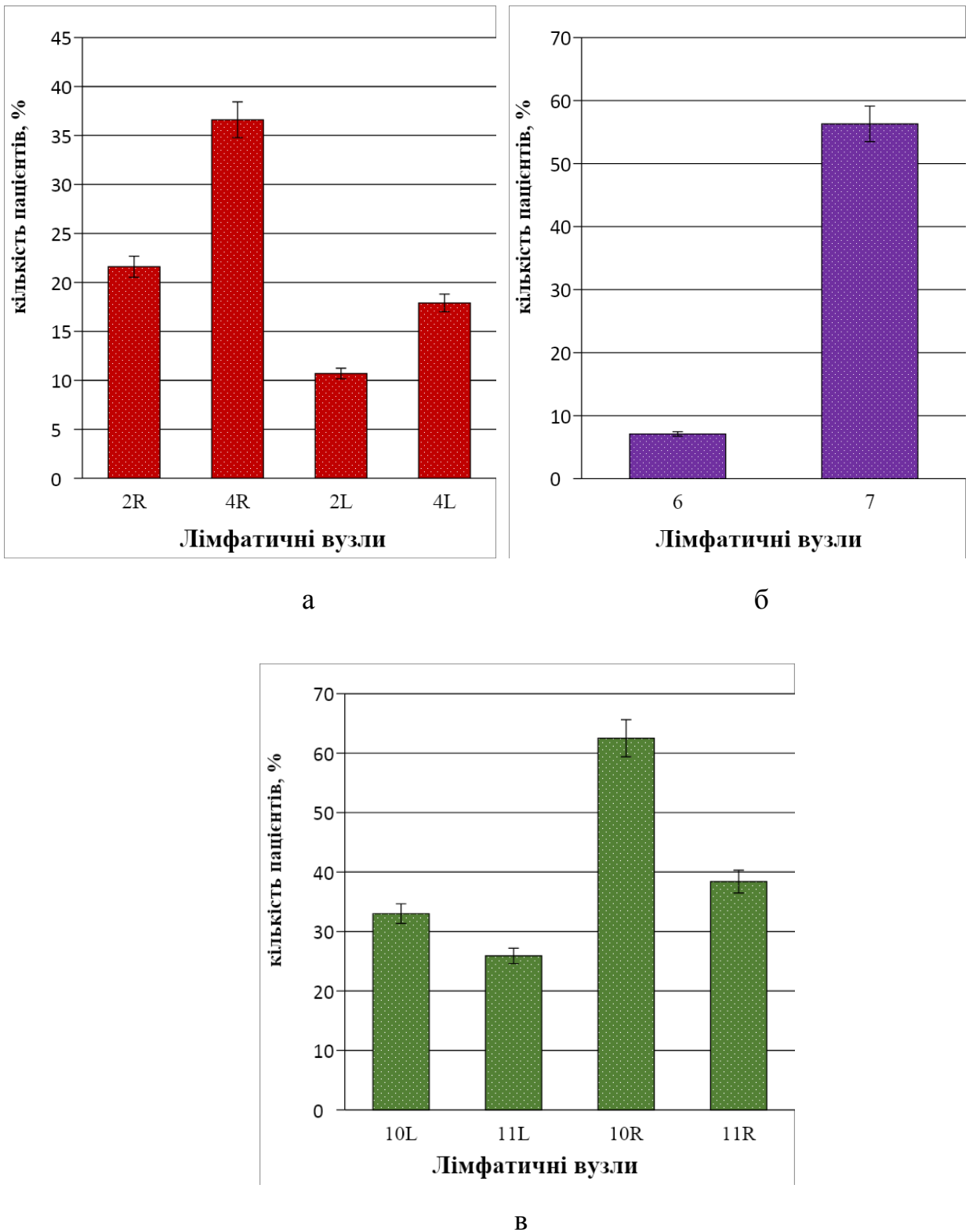


Рис. 3.4. Частота виявлення пацієнтів, хворих на рак легень, у яких візуалізувалися збільшені розміри лімфатичних вузлів під час КТ-діагностики

Примітка: а – верхні та нижні паратрахеальні лімфовузли верхнього середостіння; б – нижні вузли середостіння й аортальні вузли; в – вузли пригрудної/міждольової зони

Метод КТ також показав, що у значної кількості пацієнтів збільшувалися розміри ЛВ субкаринальної зони (станція 7) – у 56,3% (63) пацієнтів (рис. 3.4б).

На томограмах у незначної кількості пацієнтів – 7,1% (8) було виявлено збільшення парааортальних лімфовузлів (станція 6) (рис. 3.4б).

У наших дослідженнях за допомогою КТ також виявлено збільшення ЛВ кореня легені (воріт легень) (станція 10) та міждольових (інтерлобарних) ЛВ (станція 11). Так, у 33,9% (38) пацієнтів виявлено збільшені розміри ЛВ 10L, а у 62,5% (70) пацієнтів виявлено збільшені розміри ЛВ 10R (рис. 3.4в). Станції 10L і 10R – це вузли, які безпосередньо суміжні до головного бронха та судин кореня легені, у тому числі проксимальні частини легеневої вен і легеневої артерії зі станцією 10R праворуч і станцією 10L ліворуч, що необхідно враховувати під час подальшого проведення біопсії. Верхня межа станції 10R є нижнім краєм непарної вени, а верхньою межею станції 10L є верхній край легеневої артерії ліворуч. Нижніми межами станцій 10R і 10L є міждольові ділянки білатерально.

У 25,9% (29) пацієнтів виявлено збільшені розміри ЛВ 11L (рис. 3.4в). У значної частини пацієнтів – у 38,4% (43) виявлено збільшення міждольових ЛВ 11R (станція 11) (рис. 3.4в).

Отже, КТ відіграє важливу роль у діагностиці РЛ, а ідентифікація анатомії медіастинальних і внутрішньогрудних ЛВ значною мірою вплине на вибір методу біопсії, оскільки збільшені ЛВ можуть бути не завжди доступні для того чи іншого методу біопсії. Безсумнівно, КТ діагностика є першим етапом діагностики РЛ, який надає можливість обрати правильний інвазивний метод діагностики: ШМ чи EBUS-TBNA.

Аналіз результатів досліджень показав, що в усіх пацієнтів, у яких візуалізувалися збільшені розміри ЛВ, можна було визначити конкретні розміри ЛВ за допомогою КТ. Лімфатичні вузли вимірювали за короткою віссю та порівнювали з показниками норми.

Вимірювання верхніх і нижніх паратрахеальних лімфовузлів верхнього середостіння показали, що розміри ЛВ 2R становили за короткою віссю $23,6 \pm 1,89$ мм, що статистично істинно перевищувало розміри лімфовузлів у нормі ($p \leq 0,05$) (табл. 3.1). Поряд із цим, подібна ситуація спостерігалася й у випадку інших вузлів середостіння. Так, розміри 4R були $23,3 \pm 2,01$ мм, що у 2,1 раза перевищувало показник норми ($p \leq 0,05$). Розміри 2L були $18,1 \pm 1,09$ мм, що у 1,9 раза перевищувало показники норми ($p \leq 0,05$). Розміри 4L були $23,3 \pm 2,01$ мм, що у 2,3 раза перевищувало показник норми ($p \leq 0,05$) (табл. 3.1).

Щодо парааортальних (секція 6) та субкаринальних (секція 7) ЛВ, то їхні розміри також значно перевищували показники норми. Встановлено, що розміри парааортальних вузлів становили $18,4 \pm 1,12$ мм. Розміри субкаринальних ЛВ становили $24,8 \pm 1,98$ мм, що у 2,5 раза перевищувало показник норми ($p \leq 0,05$) (табл. 3.1).

Таблиця 3.1

Середні розміри збільшених лімфатичних вузлів у пацієнтів, хворих на рак легень, досліджених за допомогою комп'ютерної томографії ($M \pm m$)

Лімфатичні вузли	Розмір ЛВ у пацієнтів, хворих на рак легень, мм	Розмір ЛВ у нормі, мм
<i>Верхні та нижні паратрахеальні лімфовузли верхнього середостіння</i>		
2R	$23,6 \pm 1,89^*$	$8,54 \pm 0,703$
4R	$23,3 \pm 2,01^*$	$11,1 \pm 0,992$
2L	$18,1 \pm 1,09^*$	$9,34 \pm 0,809$
4L	$23,3 \pm 2,01^*$	$10,1 \pm 1,103$
<i>Парааортальні та субкаринальні лімфатичні вузли</i>		
6	$18,4 \pm 1,12^*$	$5,98 \pm 0,531$
7	$24,8 \pm 1,98^*$	$10,09 \pm 1,03$

Продовження таблиці 3.1

Лімфатичні вузли	Розмір ЛВ у пацієнтів, хворих на рак легень, мм	Розмір ЛВ у нормі, мм
<i>Лімфатичні вузли пригрудної/міждольової зони</i>		
10R	23,1±1,89*	
11R	21,1±2,01*	
10L	26±1,98*	
11L	15,8±1,09*	

Примітка: * – статистично істинна різниця проти показників норми, $p \leq 0,05$

Збільшення ЛВ станцій 10 та 11 було наступним: 10R мали розміри 23,1±1,89 мм, що у 2,5 раза перевищувало показник норми ($p \leq 0,05$); 10L мали розміри 26±1,98 мм, що у 2,5 раза перевищувало показник норми ($p \leq 0,05$); 11L мали розміри 15,8±1,09 мм, що у 2,5 раза перевищувало показник норми ($p \leq 0,05$) (табл. 3.1).

Як видно з результатів дослідження, КТ дає змогу виявити великі розміри змінених (збільшених) ЛВ – від 15,8 мм (табл. 3.1), що може вказувати на недостатність використання цього методу для ранньої діагностики РЛ з інвазивними процесами у ЛВ, які мають невеликі розміри. Це може призвести до неправильного N-стадіювання та/або пропущенню потенційно злоякісних вузлів, що призводить до неправильної тактики лікування.

Часто за РЛ уражається не один, а декілька ЛВ. За допомогою методу КТ ми визначили частоту різних комбінацій досліджуваних груп ЛВ.

Аналіз частоти виявлення пацієнтів з комбінацією груп збільшених ЛВ за РЛ показав, що таких пацієнтів було 77,6% (87), причому збільшені ЛВ могли корелювати в поєднанні від двох до п'яти та знаходитися в різних ділянках грудної порожнини. Встановлено, що найчастіше зустрічалися комбінації з трьох збільшених медіастинальних ЛВ та ЛВ кореня легень (4R, 10R, 7) – у 16,1% (14) пацієнтів, (2R, 4R, 7) – у 12,6% (11) пацієнтів, (4R, 7,

4L) – у 10,3% (9) пацієнтів (табл. 3.2). Досить часто зустрічалось збільшення комбінації двох груп медіастинальних ЛВ (2R, 4R) – у 23,0% (20) пацієнтів, (4R, 7) – у 13,8% (12) пацієнтів, (4R, 4L) – у 12,6% (11) пацієнтів (табл. 3.2). Ці результати комбінації ЛВ необхідно враховувати на подальших етапах проведення біопсії.

Зовсім рідко діагностика за допомогою КТ виявляла наступні комбінації збільшення ЛВ: (2R, 4R, 2L, 7); (2R, 4R, 10L, 7); (2R, 4R, 4L, 10L, 7); (10R, 10L); (4R, 4L, 10R, 10L); (4R, 4L, 10R, 10L, 7) та інші (табл. 3.1). Такі комбінації зустрічалися поодинокі (лише в 10 з 87 пацієнтів – 11,6%).

Як правило, відповідно до результатів КТ вузли мали нерегулярну структуру з шорсткою фактурою. Проте низька частота візуалізації ЛВ за РЛ за допомогою КТ може вказувати на низьку специфічність та чутливість цього методу до визначення розмірів та типів ураження ЛВ, особливо на ранніх етапах розвитку метастатичного ураження.

Таблиця 3.2

Частота виявлення пацієнтів з комбінацією груп збільшених лімфатичних вузлів в разі захворювання на рак легень, досліджених за допомогою комп'ютерної томографії

Комбінація груп лімфатичних вузлів	Кількість пацієнтів	
	%	Абс. к-сть
4R, 10R, 7	16,1	14
2R, 4R, 7	12,6	11
4R, 7, 4L	10,3	9
2R, 4R	23,0	20
4R, 7	13,8	12
4R, 4L	12,6	11
2R, 4R, 2L, 7	1,1	1
2R, 4R, 10L, 7	1,1	1
2R, 4R, 4L, 10L, 7	1,1	1
10R, 10L	1,1	1

Продовження таблиці 3.2

Комбінація груп лімфатичних вузлів	Кількість пацієнтів	
	%	Абс. к-сть
4R, 4L, 10R, 10L, 7	1,1	1
Інші комбінації	5,7	5
Всього	99,6	87

Слід зауважити, що КТ-діагностика РЛ є однією з найскладніших. Це пов'язано з тим, що рентгенолог може визначити, чи є ЛВ метастатичними, опираючись тільки на їхню форму, текстуру та розміри, що часто призводить як до хибно позитивних, так і хибно негативних результатів.

Отже, за допомогою КТ за наявності РЛ виявлені наступні прояви цієї патології: 1) наявність пухлини в легені; 2) медіастинальна лімфаденопатія; 3) переважне ураження верхніх та нижніх паратрахеальних ЛВ верхнього середостіння (2R, 4R, 2L, 4L) та субкаринарної зони середостіння (7 (субкаринарний)); 4) з нижчою частотою, за даними КТ, уражалися аортальні вузли (6 (парааортальний)).

Як видно з встановлених нами результатів КТ, збільшення ЛВ потрібно підтверджувати біопсією з морфологічним дослідженням. Іншою проблемою є те, що здебільшого у хворих на РЛ ЛВ середостіння маленькі і їхні розміри не визначаються методом КТ. Тому щоб визначити чутливість, специфічність та точність КТ у діагностиці РЛ та визначенні стадій РЛ, ми провели біопсію ЛВ з наступним гістологічним дослідженням тканин. На наступному етапі нами оцінена діагностична цінність іншого метода – ШМ проти КТ.

У групу пацієнтів, яким під час діагностики РЛ та дослідження медіастинальних ЛВ застосовували метод ШМ, ввійшло 89 хворих з РЛ.

Ідентифікацію стадії РЛ проводили через визначення анатомічного розміру двох компонентів пухлини: первинної пухлини (Т), лімфатичних вузлів (N) і наявності метастазів (M). Оцінення цих показників дало змогу згрупувати пацієнтів за стадіями раку, що є важливим для вибору

правильного лікування та прогнозу пацієнтів з різними типами РЛ (NSCLC та SCLC).

У 37 пацієнтів (41,1%) діагноз був верифікований, а ШМ проводилася для визначення статусу N. Результати проведених досліджень показали, що у 52 пацієнтів (58,9%) у процесі дослідження лімфовузлів середостіння методом ШМ вдалося верифікувати діагноз РЛ з визначенням статусу N. Водночас вдалося визначити стадію РЛ.

Так, пацієнтів, у яких не виявлялося метастазів у регіонарних ЛВ – статус N0, було 15,7% (14) (рис. 3.5). Метастази в іпсилатеральних перибронхіальних та/або іпсилатеральних кореневих ЛВ або метастази у внутрішньолегеневих ЛВ виявлялися у 12,4% (11) пацієнтів, що вказувало на N1-статус у визначенні стадії РЛ (рис. 3.5). Найбільше хворих з РЛ було з N2-статусом – 55,1% (49) пацієнтів, що вказувало на метастази в іпсилатеральних медіастинальних та/або субкаринальних ЛВ (рис. 3.5).

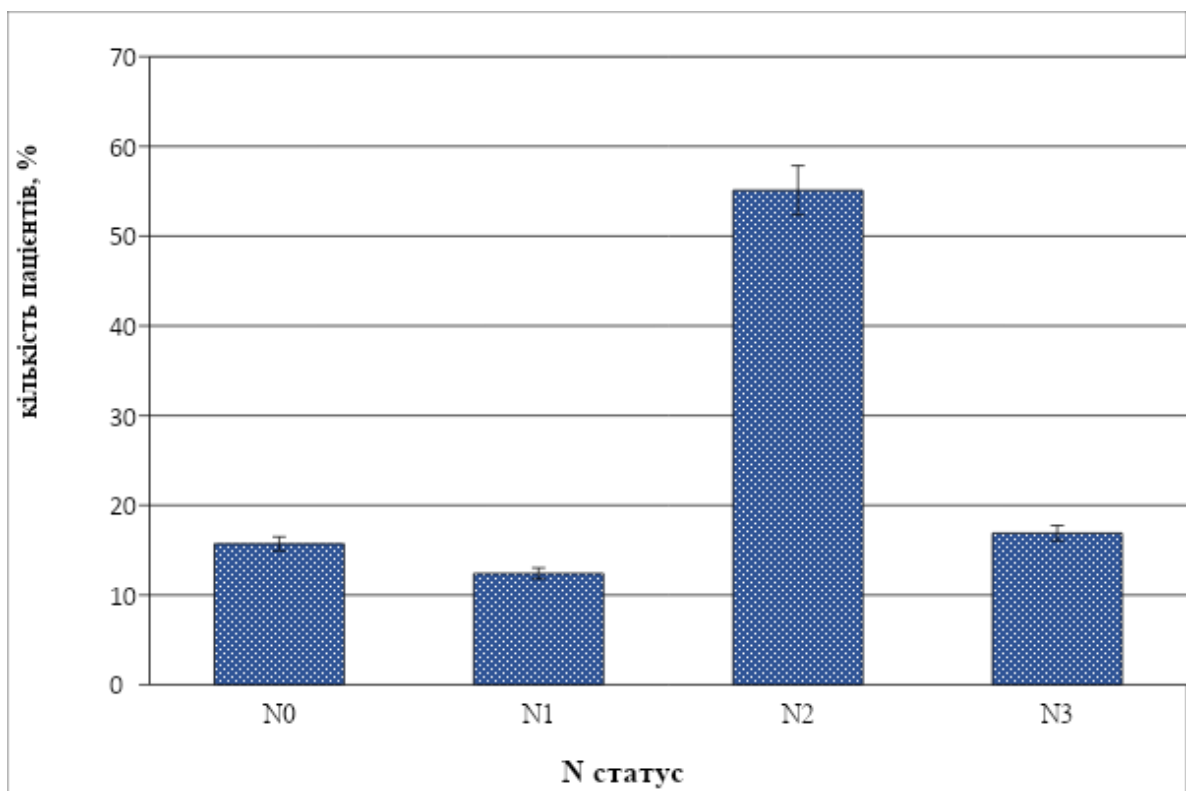


Рис. 3.5. Частота виявлення пацієнтів з різним ураженням лімфатичних вузлів, досліджених за допомогою методу шийної медіастиноскопії

Пацієнтів зі статусом N3 за захворювання на РЛ було 16,9% (15) (рис. 3.5), що вказувало на локалізацію метастазів у контралатеральних медіастинальних, контралатеральних ЛВ кореня легені.

За результатами ШМ впливає, що найбільш метастатично ураженими ЛВ у хворих РЛ були: нижні паратрахеальні, субкаринальні. Дослідження з використанням ШМ дало можливість із високою точністю встановити стадії РЛ у пацієнтів. Встановлено, що найбільше пацієнтів було з III стадією РЛ – 65,2% (58) пацієнтів. Причому IIIA стадію мали 24,7% (22 пацієнти: 2,2% – T1N2M0; 18% – T2N2M0; 3,4% – T3N1M0; 1,1% – T4N0M0), стадію IIIB мали 38,4% пацієнтів (10,2% – T2N3M0; 20,3% – T3N2M0; 7,9% – T4N2M0), стадію IIIC мали 2,2% пацієнтів (1,1% – T3N3M0; 1,1% – T4N3M0). На другому місці за частотою стрівальності РЛ була стадія II – у 21,4% (19) пацієнтів, з них стадію IIA (T2bN0M0) мали 7,9%, а стадію IIB мали 13,5% пацієнтів (9% – T2N1M0; 4,5% – T3N0M0) (табл. 3.3).

Найменше пацієнтів було зі стадією I (IA) – 2,2% (2) (табл. 3.3), що вказувало на відсутність метастатичного ураження у ЛВ та інші органи, а також невеликі розміри новоутворення.

У значної частини хворих на РЛ виявлена патологія метастазувала не лише в лімфатичні вузли, але й у віддалені органи, про що свідчить IV стадія РЛ у 11,2% (10) пацієнтів за результатами проведення ШМ (табл. 3.3). Причому розподіл за TNM класифікацією РЛ був наступним: 4,5% пацієнтів мали T2N2M1; 1,1% – T2N3M1; 1,1% – T3N3M1; 1,1% – T3N2M1; 1,1% – T4N2M1; 2,2% – T4N3M1.

Отже, ШМ має важливе значення для визначення стану лімфовузлів середостіння та планування найбільш ефективного лікування для пацієнтів з РЛ. ШМ дає змогу підтвердити чи спростувати ураження ЛВ, які попередньо виявлені під час КТ і, можливо, ПЕТ-КТ. Надалі стадія раку підтверджувалася гістологічно.

Таблиця 3.3

**Частота виявлення пацієнтів з різними стадіями раку відповідно до
результатів методу шийної медіастиноскопії**

Стадія раку		TNM	Кількість пацієнтів		Всього, % (абс. к-сть)
			%	Абс. к-сть	
I	IA	T1N0M0	2,2	2	2,2 (2)
	II	IIA	T2bN0M0	7,9	
IIB		T2N1M0	9	8	
		T3N0M0	4,5	4	
III	IIIA	T1N2M0	2,2	2	65,2 (58)
		T2N2M0	18	16	
		T3N1M0	3,4	3	
		T4N0M0	1,1	1	
	IIIB	T2N3M0	10,2	9	
		T3N2M0	20,3	18	
		T4N2M0	7,9	7	
		IIIC	T3N3M0	1,1	
T4N3M0	1,1		1		
IV		T2N2M1	4,5	4	11,2 (10)
		T2N3M1	1,1	1	
		T3N3M1	1,1	1	
		T3N2M1	1,1	1	
		T4N2M1	1,1	1	
		T4N3M1	2,2	2	

Після оцінення регіонарних ЛВ з використанням ШМ, яке дало можливість із високою ймовірністю оцінити метастатичний процес у ЛВ, нами проаналізовано розміри пухлини відповідно до Т-класифікації.

Як видно з рис. 3.6, найчастіше констатовано ураження з поширенням процесу в межах T2. Таких пацієнтів виявлено 50,6% (45) (рис. 3.6). Такі пухлини зазвичай у межах розмірів від > 3 см до ≤ 5 см або пухлини будь-якого розміру, що уражають вісцеральну плевру, поширюються на головний бронх незалежно від відстані до киля трахеї, але без інвазії останньої. Може спостерігатися ателектаз або обструктивний пневмоніт, що поширюється на корінь легені. Здебільшого пухлини цього статусу були в межах T2b $= > 4-5$ см, а менше – T2a $= > 3-4$ см.

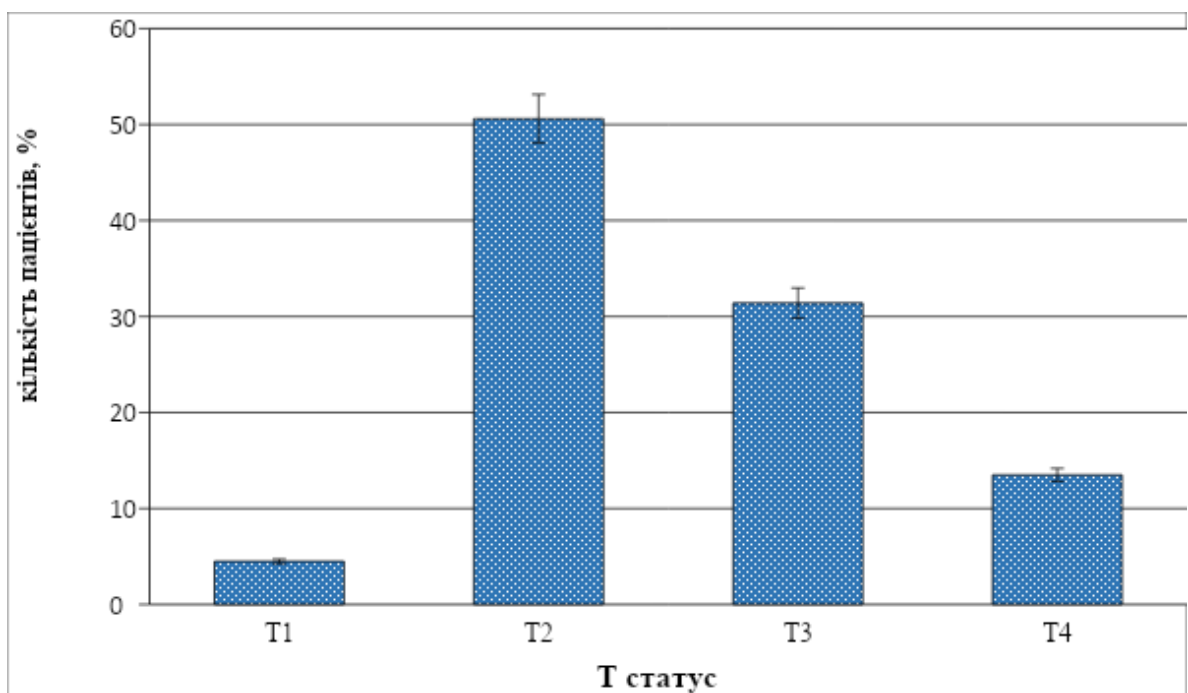


Рис. 3.6. Частота виявлення пацієнтів з раком легень із різним T-статусом згідно з сучасною класифікацією

З меншою частотою за РЛ у досліджуваних пацієнтів зустрічалися стадії з T3 статусом – у 31,4% (28) пацієнтів (рис. 3.6). Такі пухлини мають розмір від > 5 см до 7 см або окремих вузол у цій долі, або інвазують грудну стінку, перикард, діафрагмальний нерв.

Пухлини зі статусом T4 виявлені у 13,5% (12) пацієнтів (рис. 3.6). Розміри таких пухлин > 7 см. Вони або мають окремих вузол у

іпсилатеральній долі, або інвазують діафрагму, серце, середостіння, стравохід, біфуркацію трахеї, тіло хребця.

Отже, дослідження стадії РЛ за допомогою методу ШМ є досить ефективним, оскільки за допомогою цього методу у деяких випадках можна візуально оцінити інвазію біфуркації трахеї та головних бронхів. Для визначення стадії РЛ аналізуються ЛВ відповідно до карти IASLC. Діапазон дослідження включає всі станції регіонарних ЛВ для РЛ.

Діагностичне оцінення пацієнтів із підозрою на РЛ містить не лише функціональне оцінення пацієнта, клініко-рентгенологічну діагностику, але й морфологічне вивчення пухлини.

Для прийняття правильних прогностичних рішень РЛ класифікують як дрібноклітинний рак або недрібноклітинний рак. Тому для подальшої диференціації раку використовували поділ РЛ за мікроскопічним дослідженням гістологічних зразків, що дає змогу виділити основні гістологічні класи двох типів РЛ.

Результати проведених гістологічних досліджень показали, що зі всіх проаналізованих лімфатичних вузлів, отриманих за допомогою ШМ, NSCLC виявлено в 76,9% (68) пацієнтів (рис. 3.7). Водночас в іншій частині досліджених лімфовузлів пацієнтів, хворих на РЛ, виявлений SCLC – у 23,6% випадків (21 пацієнта) (рис. 3.7).

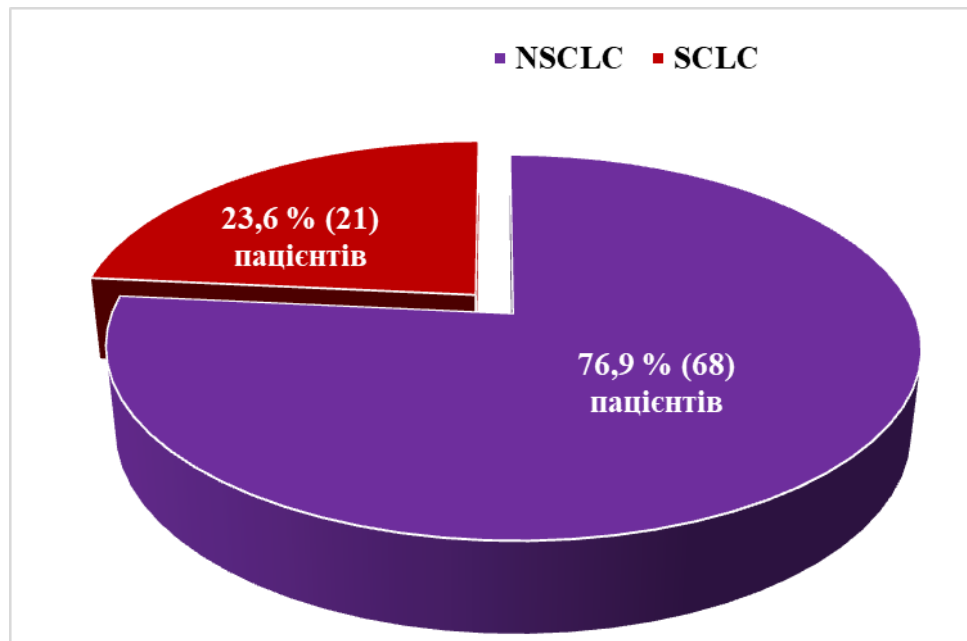


Рис. 3.7. Частота виявлення в пацієнтів недрібноклітинного та дрібноклітинного раку легень за допомогою гістологічного аналізу зразків лімфатичних вузлів

Дослідження гістологічних класів недрібноклітинного та дрібноклітинного РЛ у пацієнтів з онкопатологією показало, що найчастіше серед пацієнтів з NSCLC зустрічалися аденокарциноми – у 59,6% (53) пацієнтів. Плоскоклітинний рак як різновид NSCLC виявлений у 11,2% (10) пацієнтів, що у 5,3 раза менше, ніж частота стрівальності аденокарцином у пацієнтів з РЛ ($p \leq 0,05$) (рис. 3.8). Встановлено, що плоскоклітинний рак – це переважно центрально розташоване бронхіальне новоутворення, тому клінічно може проявлятися кровохарканням. Оскільки плоскоклітинний рак зазвичай метастазує на пізній стадії перебігу захворювання, на відміну від аденокарцином, тому і частота його стрівальності рідша. Крупноклітинний рак зустрічався у 5,6% (5) пацієнтів, що у 10,6 раза рідше виявляється, ніж аденокарциноми ($p \leq 0,05$) (рис. 3.8).

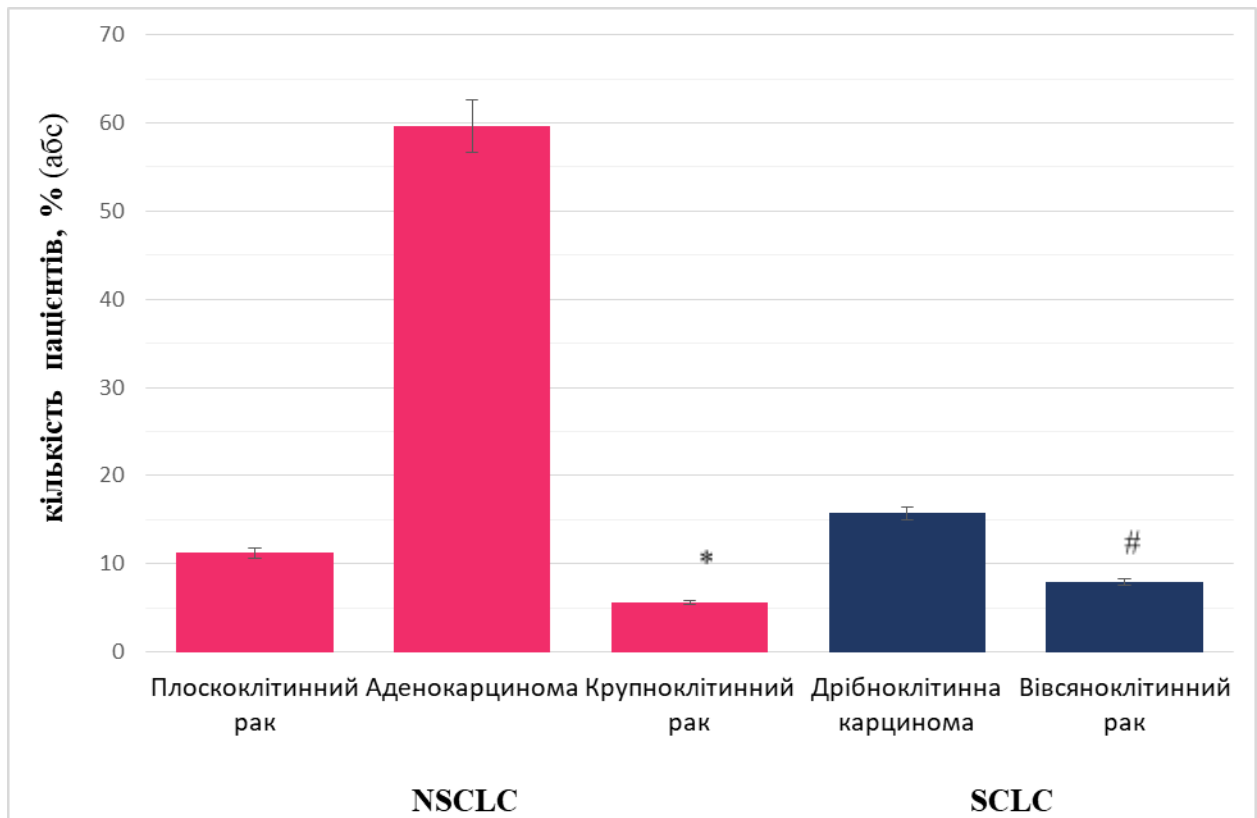


Рис. 3. 8. Частота виявлення у пацієнтів гістологічних класів недрібноклітинного та дрібноклітинного раку легень

Примітка: * – статистично істинна різниця проти пацієнтів, у яких виявлено аденокарциноми, $p \leq 0,05$; # – статистично істинна різниця проти пацієнтів, у яких виявлено дрібноклітинні карциноми, $p \leq 0,05$

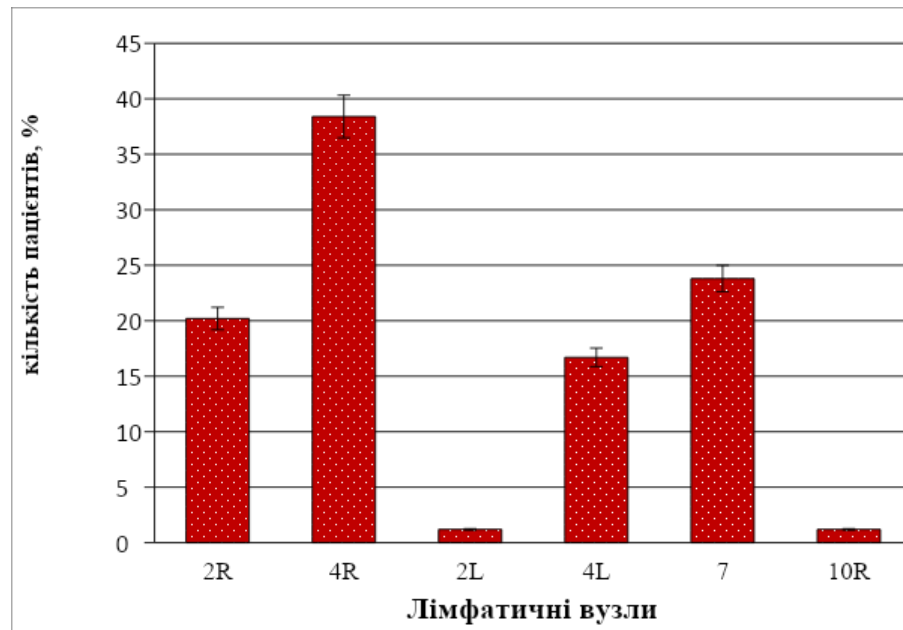
Аналіз результатів гістологічного дослідження ЛВ у пацієнтів з SCLC показав, що основними гістологічними класами цього типу РЛ були: дрібноклітинна карцинома та вівсяноклітинний рак. Так, дрібноклітинна карцинома виявлена у 15,7% (14) пацієнтів з РЛ, яким проводили ШМ, а вівсяноклітинний рак виявлений у 7,9% (7) пацієнтів, що у 2 рази рідше, ніж дрібноклітинна карцинома ($p \leq 0,05$) (рис. 3.8). Методами візуальної діагностики встановлено, що дрібноклітинні карциноми зазвичай розташовані в центрі з інвазією середостіння. Ці пухлини пов'язані з ранніми екстраторакальними метастазами, у тому числі паранеопластичний синдром. Вважається, що дрібноклітинний рак є клінічно агресивнішим, ніж різновиди NSCLC. Попри чутливість до хімієтерапії, дрібноклітинний рак на момент

встановлення діагнозу часто є занедбаним, тому пацієнти мають поганий прогностичний результат.

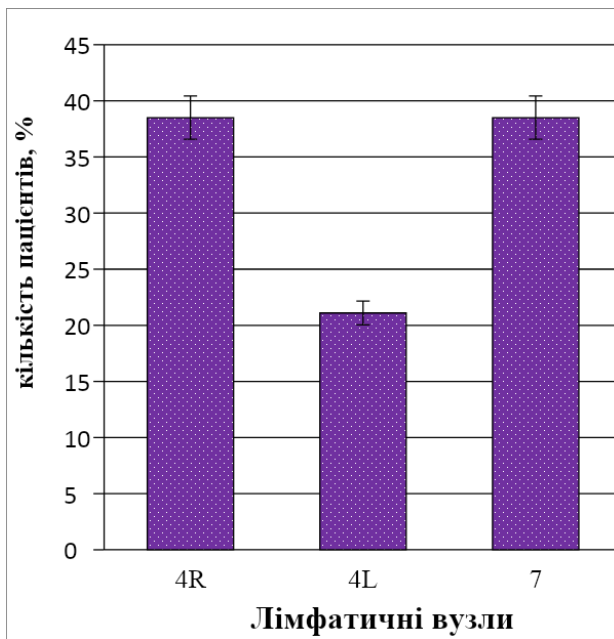
Отже, РЛ представлений різними гістологічними типами, які об'єднують у два види РЛ – NSCLC і SCLC, що мають різний показник виживаності та різні підходи щодо лікування. Тому на наступному етапі нами досліджено частоту ураження різних ЛВ у пацієнтів з різними підтипами NSCLC і SCLC.

У пацієнтів з діагностованою аденокарциномою для дослідження було відібрано 84 зразки різних ЛВ. За результатами гістологічного дослідження встановлено, що найчастіше метастатичне ураження у цих пацієнтів спостерігалось в нижніх паратрахеальних вузлах праворуч (4R) – у 38,4% (32) зразків і в субкаринальних (станція 7) ЛВ – у 23,8% (20) зразків (рис. 3.9а). Ці результати схожі з результатами діагностики КТ, які показали найбільші розміри саме цих ЛВ (рис. 3.4а, б). Значна частина метастатичного ураження виявлена й у верхніх паратрахеальних вузлах праворуч (2R) – у 20,2% (17) зразків та в нижніх паратрахеальних вузлах ліворуч (4L) – у 16,7% (14) зразків (рис. 3.9). Найнижча кількість метастатичного ураження ЛВ виявлена у верхніх паратрахеальних вузлах ліворуч (2L) – у 1,2% (1) зразків і вузлах кореня легені праворуч (10R) – у 1,2% (1) зразків (рис. 3.9а).

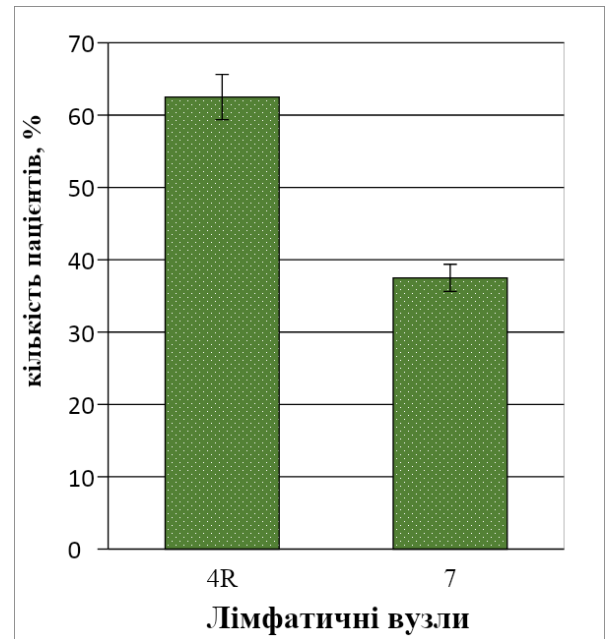
Гістологічний аналіз ЛВ у пацієнтів з плоскоклітинним РЛ показав, що цей підвид NSCLC найбільше метастазував у нижні паратрахеальні вузли праворуч (4R) та субкаринальні ЛВ, оскільки серед усіх зразків метастатичне ураження цих ЛВ виявлено у 38,5% (5) зразків кожного типу (рис. 3.9б). Ураження нижніх паратрахеальних вузлів ліворуч (4L) виявлено з меншою частотою – у 21,1% (3) зразків (рис. 3.9б).



а



б



в

Рис. 3.9. Частота виявлення метастатично уражених лімфатичних вузлів у пацієнтів з недрібноклітинним раком легень

Примітка: а – пацієнти з гістологічно підтвердженою аденокарциномою легень; б – пацієнти з гістологічно підтвердженим плоскоклітинним раком; в – пацієнти з гістологічно підтвердженим крупноклітинним раком

Пацієнтів з крупноклітинним РЛ було найменше, проте цей тип онкогенезу метастазував у два типи ЛВ – у нижні паратрахеальні вузли

праворуч (4R) – у 62,7% (5) результатів з усіх зразків пацієнтів з крупноклітинним РЛ та у субкаринальні ЛВ – у 37,5% (3) результатів з усіх зразків пацієнтів з крупноклітинним РЛ (рис. 3.9в).

Дослідження ЛВ у пацієнтів з SCLC показало, що у хворих з дрібноклітинною карциномою відібрано 26 зразків ЛВ, серед яких найбільше метастазування виявлено у субкаринальні ЛВ – у 30,8% (8 зразках) (рис. 3.10а). Після цих ЛВ однаковою мірою уражалися ЛВ 4R та 4L – у 26,9% (7 зразках). З найнижчою частотою метастатичне ураження виявлено у 2R ЛВ (рис. 3.10а).

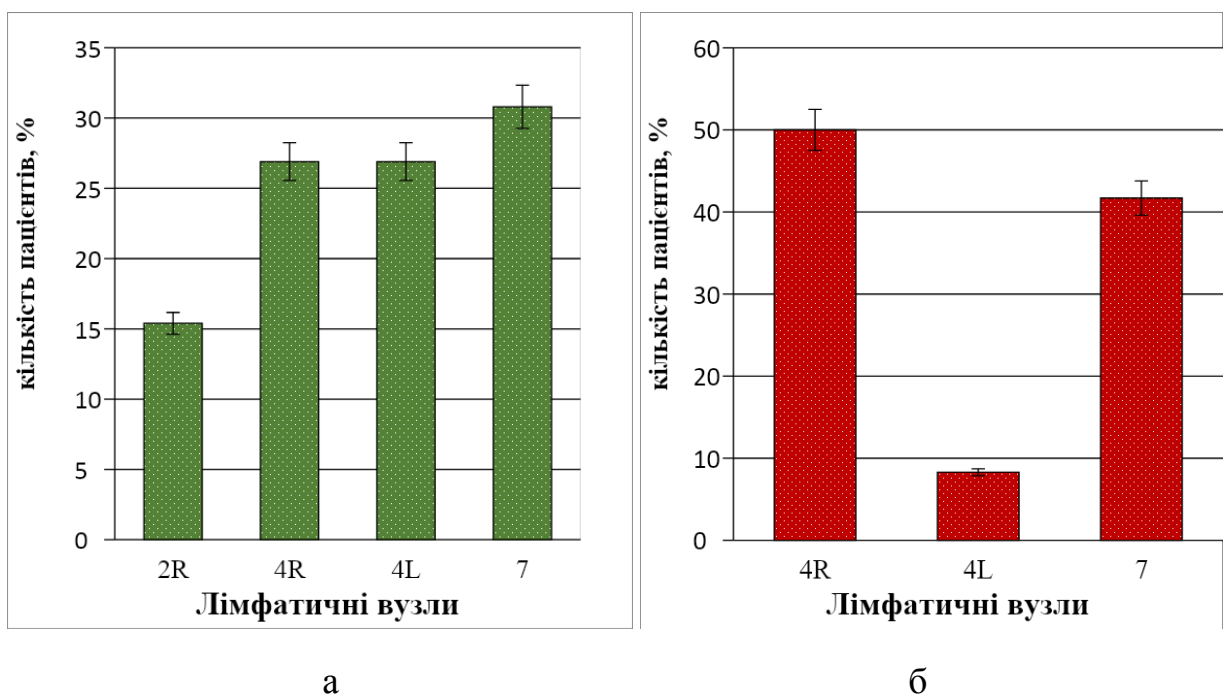


Рис. 3.10. Частота виявлення метастатично уражених лімфатичних вузлів у пацієнтів з дрібноклітинним раком легень

Примітка: а – пацієнти з гістологічно підтвердженою дрібноклітинною карциномою; б – пацієнти з гістологічно підтвердженим віссяноклітинним раком

У пацієнтів з віссяноклітинним раком виявлено метастатичне ураження у 12 зразках ЛВ, з яких у 50% (6) зразків виявлено ураження нижніх паратрахеальних вузлів праворуч (4R), у 41,7% (5) зразків – субкаринальних (станція 7) ЛВ та у 8,3% (1) зразків – нижніх паратрахеальних вузлах ліворуч (4L) (рис.3.10б).

Для встановлення одночасного ураження кількох ЛВ у пацієнтів з різними підтипами NSCLC і SCLC нами проаналізовано комбінації ураження ЛВ у цих пацієнтів.

Аналіз частоти виявлення пацієнтів з комбінацією груп збільшених ЛВ за захворювання на РЛ показав, що найбільше ЛВ в одного пацієнта уражалося за аденокарциноми. Таких комбінацій ураження ЛВ виявлено 12. Найчастіше зустрічалося ураження сукупності (2R, 4R) вузлів – 20,6% та комбінація (4R, 4L, 7) – 17,6% (табл. 3.4). Також часто зустрічалися комбінації (2R, 4R, 7) та (2R, 4R, 4L, 7) – 11,9% (табл. 3.4).

Дослідження ЛВ у пацієнтів з плоскоклітинним раком показало, що найбільше пацієнтів зустрічалося із комбінацією метастатично уражених ЛВ (4R, 7) – 28,6% пацієнтів, у яких спостерігався плоскоклітинний рак (табл. 3.4).

За крупноклітинного РЛ майже з однаковою частотою зустрічалися ураження таких ЛВ та комбінацій ЛВ: (4R, 7) – у 60% і (4R) – у 40% пацієнтів з крупноклітинним раком.

Досліджено, що в пацієнтів з SCLC частіше, ніж у пацієнтів з NSCLC, одночасно могли уражатися метастазами понад три групи ЛВ. Встановлено, що з пацієнтів, у яких одночасно уражались 2R, 4R, 4L і 7 ЛВ, було 18,2% хворих з дрібноклітинною карциномою (табл. 3.4). Також досить часто зустрічалося ураження комбінації ЛВ (2R, 4R, 7) – 18,2% пацієнтів та (4L, 7) – 18,2% пацієнтів (табл. 3.4). Менше та однаковою мірою – у 9,1% пацієнтів з дрібноклітинною карциномою уражались лімфовузли в таких комбінаціях: (4R), (4R, 4L), (4R, 4L, 7), (4L) і (7) (табл. 3.4).

Найчастіше зустрічалася комбінація ураження ЛВ (4R, 4L) – у 71,4% пацієнтів з віссяноклітинним раком (табл. 3.4). У інших пацієнтів уражались вузли 4R – 14,3% пацієнтів і 4L – 14,3% пацієнтів ізольовано (табл. 3.4).

Таблиця 3.4

Частота виявлення пацієнтів з комбінацією метастатично уражених ЛВ за недрібноклітинного та дрібноклітинного раку легень

NSCLC		SCLC	
Комбінація груп лімфатичних вузлів	К-сть пацієнтів	Комбінація груп лімфатичних вузлів	К-сть пацієнтів
	% (абс. к-сть)		% (абс. к-сть)
<i>Аденокарцинома</i>		<i>Дрібноклітинна карцинома</i>	
2R, 4R	20,6 (7)	2R, 4R, 7	18,2 (2)
2R, 4R, 7	11,9 (4)	2R, 4R, 4L, 7	18,2 (2)
2R, 4R, 2L	2,9 (1)	4R	9,1 (1)
2R, 4R, 4L, 7	11,9 (4)	4R, 4L	9,1 (1)
2R, 4L, 10R, 7	2,9 (1)	4R, 4L, 7	9,1 (1)
4R	8,8 (3)	4L	9,1 (1)
4R, 4L	5,9 (2)	4L, 7	18,2 (2)
4R, 7	8,8 (3)	7	9,1 (1)
4R, 4L, 7	17,6 (6)		
4R, 10R, 7	2,9 (1)		
4L	2,9 (1)		
4L, 7	2,9 (1)		
<i>Плоскоклітинний рак</i>		<i>Вівсяноклітинний рак</i>	
4R	14,3 (1)	4R	14,3 (1)
4R, 4L	14,3 (1)	4R, 4L	71,4 (5)
4R, 7	28,6 (2)	4L	14,3 (1)
4R, 4L, 7	14,3 (1)		
4L, 7	14,3 (1)		
7	14,3 (1)		
<i>Крупноклітинний рак</i>			
4R	40 (2)		
4R, 7	60 (3)		

Отже, інформація, отримана в результаті біопсії ЛВ середостіння за допомогою ШМ, та подальший гістологічний аналіз дають змогу точно встановити патологічну стадію РЛ та прийняти рішення про подальше лікування. Діагноз захворювання стадії IIIA підтверджує наявність ураження іпсилатеральних груп ЛВ середостіння або субкаринальної групи. Хірургічне втручання за таких випадків можна запропонувати після неоад'ювантної терапії (передбачає схему хімієтерапії на основі платини з/без променевої терапії), або без неоад'ювантної терапії у випадках одиничного метастатичного ураження ЛВ іпсилатеральної групи. Якщо пухлинний процес поширився на контралатеральні ЛВ середостіння, тоді хірургічне втручання пропонується лише за умов наявності невідкладних показань до операції.

Для визначення діагностичної цінності методу КТ та ШМ у пацієнтів з різним видом РЛ нами проведений ретроспективний аналіз застосування КТ та ШМ у групах обстежених хворих. Діагностична цінність цих двох методів оцінювалася за трьома критеріями: чутливість (інформативність), специфічність і точність.

Для розрахунку цих показників під час використання кожної діагностичної методики проводилося порівняння попереднього діагнозу РЛ, сформульованого лікарем-рентгенологом за результатами КТ та за результатами ШМ, з морфологічним діагнозом щодо РЛ, встановленим за результатами гістологічного дослідження біоптатів, отриманих під час ШМ.

Результати аналізу діагностичної цінності КТ оцінювали за критеріями чутливості, специфічності та точності, оскільки точне визначення стадії відіграє важливу роль у виборі лікування та оціненні прогнозу РЛ, особливо операбельних пацієнтів. Нині клінічне визначення стадії N для РЛ залежить здебільшого від якості дослідження; однак точність наявних методів, зокрема КТ, є недостатньою, оскільки цей метод, за нашими дослідженнями, дає досить високі хибно позитивні та хибно негативні показники. Як видно з табл. 3.5, під час визначення стадій РЛ зустрічаються хибно позитивні

результати, які можна спостерігати для стадій РЛ ІІВ та ІVВ, оскільки кількість пацієнтів з цими стадіями раку у 2,5 раза та у 1,5 раза перевищує кількість пацієнтів, яким ставили діагноз після ШМ (табл. 3.5).

Таблиця 3.5

Аналіз диференційної діагностики стадій раку легень до та після проведення шийної медіастиноскопії

Діагноз до медіастиноскопії у пацієнтів з раком легень			Діагноз після медіастиноскопії у пацієнтів з раком легень		
Стадія	%	Абс. к-сть	Стадія	%	Абс. к-сть
ІА	5,4	6	ІА	8,1*	9*
ІВ	4,5	5	ІВ	1,8*	2*
ІІА	23,4	26	ІІА	26,1*	29*
ІІВ	2,7	3	ІІВ	9,9*	11*
-	-	-	ІІС	1,8*	2*
ІVА	0,9	1	ІVА	0,9	1
ІVВ	5,4	6	ІVВ	3,6*	4*
Всього	42,3	47		52,2*	58*

Примітка: * – статистично істинна різниця проти показників, виявлених до проведення шийної медіастиноскопії, $p \leq 0,05$

Водночас для стадій РЛ ІА, ІІА та ІІВ виявлені хибно негативні результати. Так, під час встановлення діагнозу РЛ після проведення ШМ кількість пацієнтів з РЛ зі стадіями ІА, ІІА та ІІВ зростає у 1,5 раза, у 1,2 раза та у 3,7 раза проти пацієнтів до проведення ШМ відповідно (табл. 3.5). Окрім того, після ШМ у 1,8% (2) пацієнтів діагностовано РЛ ІІВ стадії, яка не діагностувалася до проведення ШМ (табл. 3.5).

Результати наших досліджень показали, що частота хибно позитивних результатів КТ щодо діагнозу РЛ може досягати 10,6% за чинних діагностичних критеріїв, враховуючи, що діаметр ЛВ понад 1,5 см свідчить про метастазування у ЛВ. Водночас частота виявлення хибно негативних

результатів оцінення стадії РЛ склала 34,1% пацієнтів, у яких підтверджений клініко-рентгенологічно негативний результат виявився морфологічно позитивними. Це вказує на низьку чутливість і специфічність КТ, які становили 52,8% і 76,5% відповідно (табл. 3.6).

Таблиця 3.6

Аналіз чутливості, специфічності й точності комп'ютерної томографії у визначенні ураження лімфатичних вузлів проти остаточного діагнозу після шийної медіастиноскопії

Комп'ютерна томографія			
(n=112)			
Показники	Чутливість, %	Специфічність, %	Точність, %
	52,8	76,5	64,1

Отже, як видно з результатів, поданих у таблиці 3.6, діагностична цінність методу КТ у діагностиці стадій РЛ і стану ЛВ у пацієнтів за критерієм чутливість (інформативність) складає 52,8%, діагностична цінність методу КТ у діагностиці метастазування у ЛВ за РЛ за критерієм специфічність складає 76,5%, а діагностична цінність методу КТ у діагностиці метастазування у ЛВ за наявності РЛ за критерієм точність складає 64,1% (табл. 3.6).

Отже, попри значну кількість наявних діагностичних методик для визначення стадій РЛ, сьогодні немає чіткого алгоритму діагностичних дій для визначення чи спростування ураження ЛВ середостіння. Немає єдиної думки щодо раціональності та послідовності застосування інвазивних методик. Тому проведене нами оцінення інформативності КТ щодо остаточного діагнозу дослідженого гістологічним аналізом тканин після ШМ дало змогу визначити стадію РЛ через визначення N-статусу. За допомогою досліджуваних методів встановлено, що в структурі РЛ найчастіше розвивається NSCLC, що спричиняє метастатичне ураження різних груп ЛВ середостіння. Діагностична цінність за критеріями чутливість, специфічність

і точність вказує на низьку ефективність методу КТ у визначенні ураження ЛВ середостіння за РЛ, що може призвести до надмірної діагностики або вибору неправильної тактики лікування.

3.2. Показники інформативності позитронно-емісійної комп'ютерної томографії та шийної медіастиноскопії під час діагностики раку легень

Використання КТ-сканерів із ПЕТ, які поєднують КТ та ¹⁸F-фтор-2-дезоксиглюкозу (FDG)-ПЕТ в одній системі, додають візуальну інформацію. Дуже ймовірно, що моделювання, планування лікування та керування терапевтичними чи діагностичними втручаннями з використанням 3D, мультипланарного переформатування (MPR), віртуальної ендоскопії та мультимодальних технологій візуалізації будуть регулярно застосовуватися в найближчому майбутньому. Тому оптимальним методом візуалізації для визначення стадії РЛ з визначенням точної характеристики первинної пухлини (Т), відносно точного оцінення місцевого (N) і віддаленого поширення пухлини (M) може бути ПЕТ-КТ.

Метод ґрунтується на застосуванні інтегрованої емісії позитронів FDG, що дає змогу отримати віртуальну картину організму. Цей метод вважають за неінвазивний метод діагностики РЛ.

Ретроспективні результати проведених досліджень (після виконання ШМ або EBUS) показали, що у пацієнтів, яким проводили діагностику РЛ з використанням ПЕТ-КТ, виявлено як NSCLC – у 88,9% (24) пацієнтів дослідної групи (група II), так і SCLC – у 11,1% (3) пацієнтів дослідної групи (рис. 3.11). За допомогою ПЕТ-КТ оцінювали: гіперметаболічність вогнищ, наявність новоутворення, розмір та його локалізацію (центральне, периферичне), форму та контур пухлини (округла, зірчата, з чіткими контурами чи нечіткими), щільність пухлини (сильне загасання, матове скло, рідина, некроз) та наявність, розмір, щільність, гіперметаболічність ЛВ.

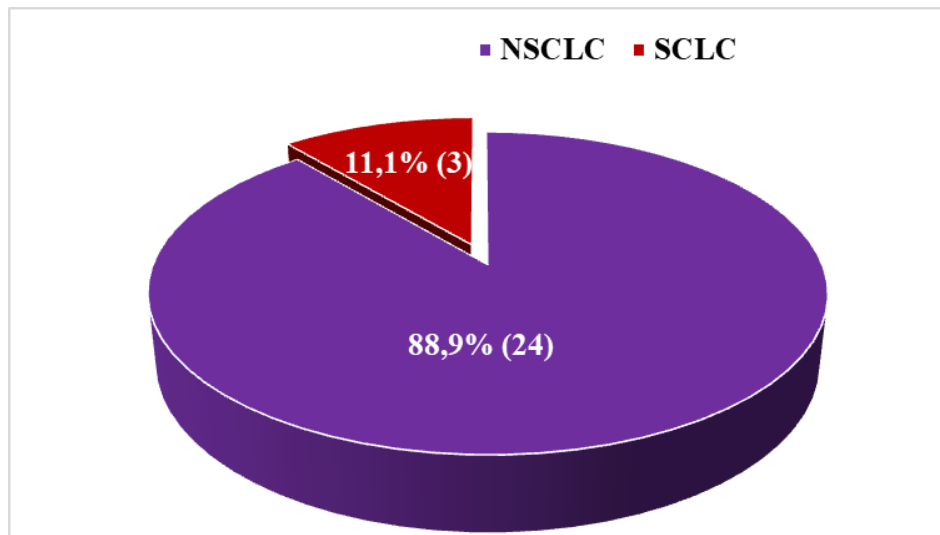


Рис. 3.11. Частота виявлення у пацієнтів недрібноклітинного та дрібноклітинного раку легень за результатами позитронно-емісійної комп'ютерної томографії після ШМ

Чітко відмітили, що доброякісні утворення легень накопичували низький рівень глюкози, оскільки у цих типах новоутворень значно нижча швидкість метаболізму, на відміну від РЛ.

Під час диференційної діагностики SCLC виявлявся високий рівень поглинання FDG. Новоутворення найчастіше візуалізувалося як велика пухлина з метастатичним ураженням ЛВ середостіння. У разі плоскоклітинної карциноми також спостерігався високий рівень накопичення FDG. Однак за плоскоклітинного раку найчастіше спостерігалось центральне або перибронхіальне розташування пухлини.

У пацієнтів з аденокарциномами легень візуалізувався за допомогою ПЕТ-КТ солідний, як правило, периферичний вузол зі значним поглинанням FDG. У деяких випадках аденокарцинома легені була представлена матовим склом.

Серед хворих на РЛ, яким виконувалося ПЕТ-КТ та ШМ, у 66,7% (16) пацієнтів з NSCLC виявлено аденокарциноми, у 25% (6) пацієнтів – плоскоклітинний рак, а у 8,3% (2) пацієнтів – крупноклітинний рак

(рис. 3.12). Водночас у всіх 100% (3) пацієнтів з SCLC дослідної групи виявлена дрібноклітинна карцинома (рис. 3.12).

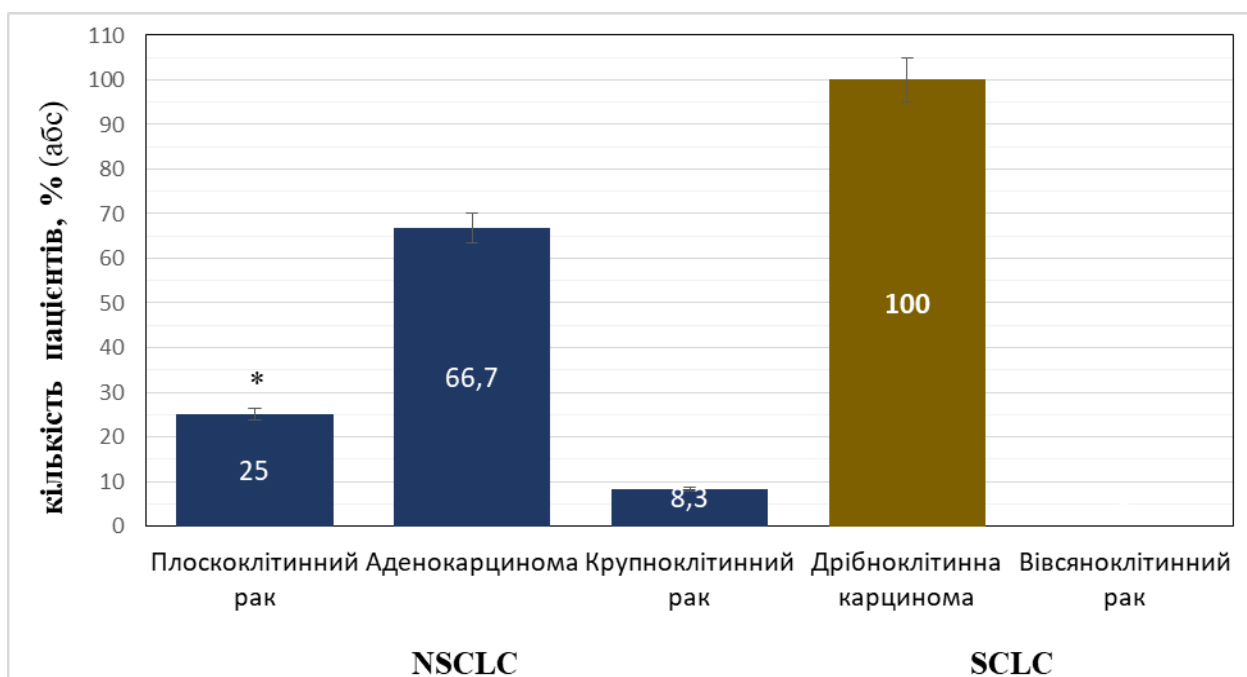


Рис. 3.12. Частота виявлення у пацієнтів підтипів недрібноклітинного та дрібноклітинного раку легень, яким було виконано позитронно-емісійну комп'ютерну томографію та ШМ

Примітка: * – статистично істинна різниця проти пацієнтів, у яких виявлено аденокарциноми, $p \leq 0,05$

Для визначення частоти метастатично уражених ЛВ у хворих на РЛ провели ПЕТ-КТ дослідження та ШМ 27 пацієнтам. Під час дослідження визначали діагностичну точність коефіцієнта максимального стандартизованого рівня накопичення (SUVmax) для первинної пухлини та медіастинальних ЛВ. Значення SUVmax були отримані з використанням трансаксіальних зображень з корекцією введених доз 18-FDG, маси тіла пацієнта та коефіцієнта перехресного калібрування між ПЕТ і калібратором дози.

Результати проведених досліджень показали, що середнє значення SUVmax пацієнтів з РЛ на різних стадіях (T1–T4) зростало зі збільшенням

показника Т ($T1 < T2 < T3 < T4$). Встановлені статистичні відмінності у показнику SUV_{max} чотирьох груп стадії Т (наступної стадії проти попередньої). Так, значення SUV_{max} у пацієнтів зі стадією Т1 було на рівні $5,8 \pm 0,654$ од., тоді як у міру підвищення Т-статусу РЛ досліджуваний показник зростав. На стадії Т2 значення SUV_{max} становило $10,1 \pm 0,654$ од., що у 1,7 раза було вищим за відповідний показник пацієнтів зі стадією Т1 ($p \leq 0,05$) (рис. 3.13). На стадіях Т3 і Т4 показник SUV_{max} становив $14,5 \pm 1,243$ од. та $18,3 \pm 1,564$ од. відповідно, що статистично істинно відрізнялося між цими стадіями та попередніми Т-стадіями РЛ ($p \leq 0,05$) (рис. 3.13).

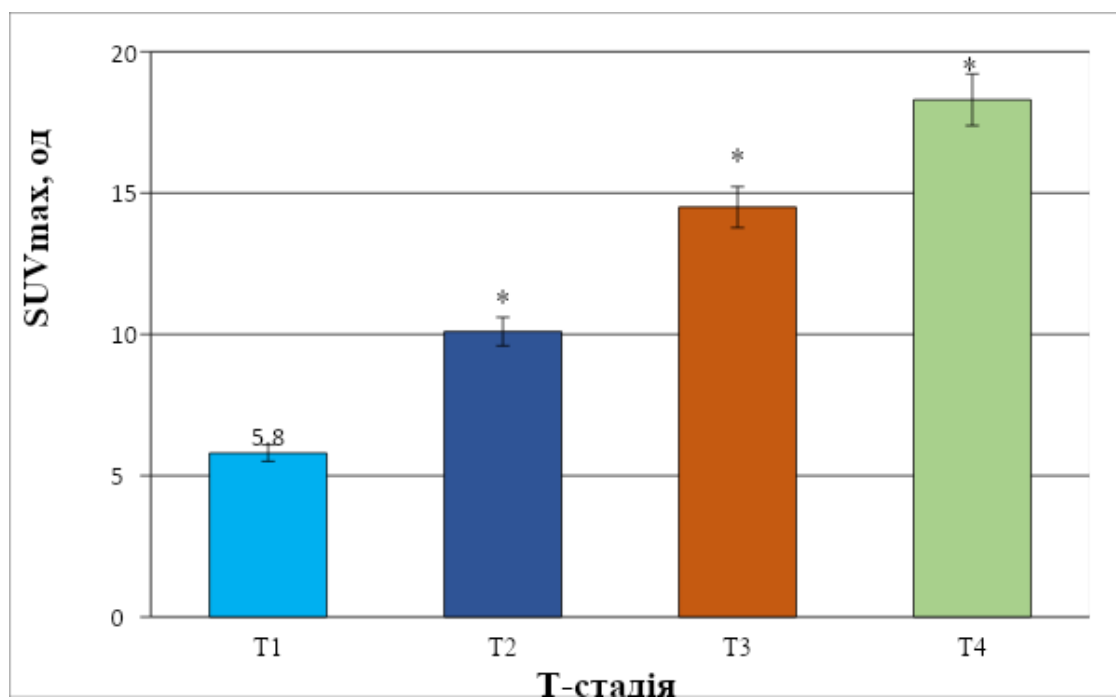


Рис. 3.13. Значення коефіцієнта максимального стандартизованого рівня захоплення за різних стадій раку легень

Примітка: * – статистично істинна різниця проти попередньої стадії, $p \leq 0,05$

Оцінюючи чутливість, специфічність і точність для визначення стадії Т за показником SUV_{max} – критерієм позитивності ПЕТ-КТ, встановлено, що ці значення були на рівні 78,3%, 88,3% та 81,4%.

Після дослідження T-статусу та виключення або підтвердження віддалених метастазів визначали статус ЛВ середостіння, який є важливою детермінантою прогнозу виживаності та тактики лікування. Це має важливе значення, оскільки пацієнтам, що мають клінічну стадію I або II з N0/N1-статусом за РЛ часто пропонують радикальне лікування, у той час як для пацієнтів із підтвердженим ураженням вузлів середостіння (N2) розглядається інша стратегія лікування.

Точне визначення стану ЛВ середостіння має важливе значення під час вибору пацієнтів, які підходять для хірургічного лікування. Хірургія є лікуванням першого вибору для пацієнтів з локалізованим захворюванням без ураження ЛВ або з ураженням ЛВ N1 (перибронхіальних або іпсилатеральних кореня легені). У разі ураження ЛВ N2 (іпсилатеральних середостіння та/або субкаринальних) оперативне втручання є предметом суперечок. Тому доречно оцінювати N статус з використанням КТ, ПЕТ-КТ, ШМ, EBUS.

Аналіз результатів визначення SUVmax для пацієнтів з РЛ та різним статусом N показав, що досліджуваний показник зростав у пацієнтів зі статусом N2 і N3 найбільше. Так, значення SUVmax у пацієнтів із N1 був на рівні $7,9 \pm 0,764$ од., тоді як у пацієнтів зі статусом N2 – на рівні $2,3 \pm 0,764$ од., що було у 3,4 раза нижче ($p \leq 0,05$) (рис. 3.14). Подібні результати спостерігаються й у пацієнтів зі статусом N3, у яких значення SUVmax було на рівні $4,6 \pm 0,389$ од., що було у 1,7 раза нижче за показник пацієнтів, які мали статус N2 ($p \leq 0,05$) (рис. 3.14).

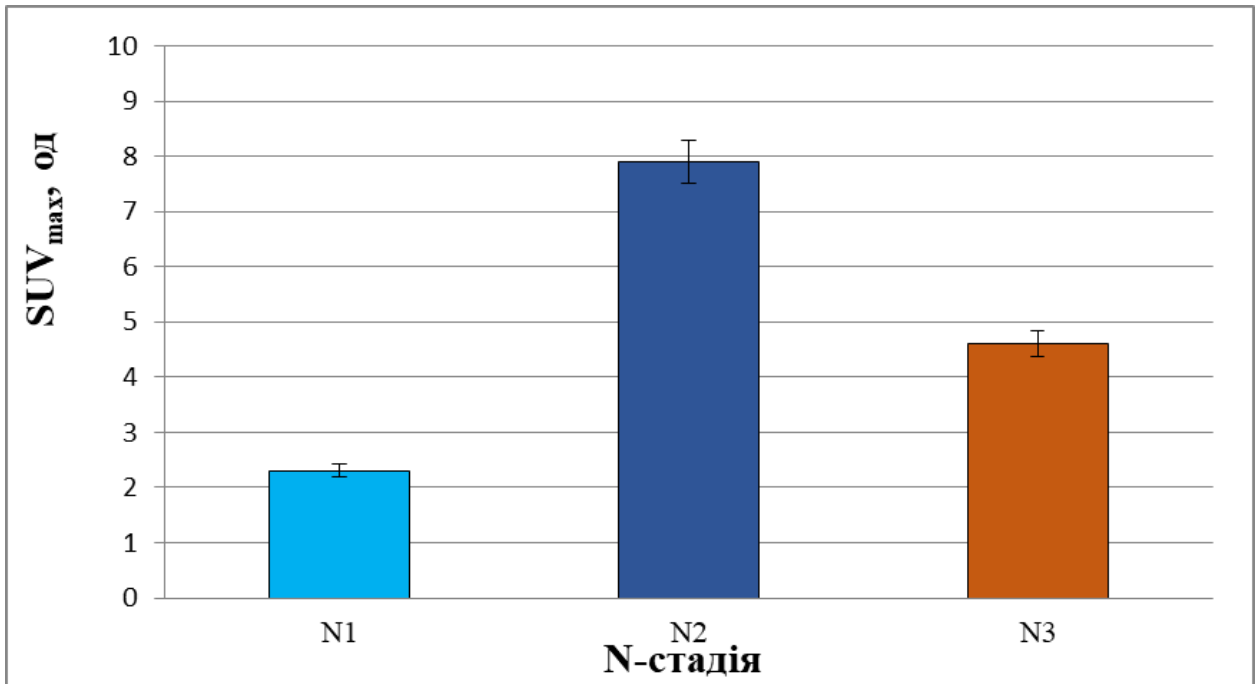


Рис. 3.14. Значення коефіцієнта максимального стандартизованого рівня захоплення у пацієнтів з раком легень

Примітка: * – статистично істинна різниця проти показників пацієнтів зі статусом N2, $p \leq 0,05$

Отже, ПЕТ-КТ є надійним методом дослідження пацієнтів з РЛ та визначення статусу N. Цей метод у пацієнтів з РЛ дає можливість оцінити не лише первинну пухлину, але метастазування у ЛВ. SUV_{max} – це давно встановлене значення в клінічній практиці для кількісного визначення метаболізму ураження новоутворень. Однак, оскільки він заснований на одному значенні вокселя, SUV_{max} може не завжди відображати загальний метаболізм пухлини.

Іншими прогностичними маркерами визначення N-статусу є стан ЛВ та їхні розміри. Дослідження за допомогою ПЕТ-КТ дало змогу визначити розміри різних груп ЛВ. Результати досліджень показали, що в значній частини пацієнтів за даними ПЕТ-КТ спостерігалися розміри ЛВ до 1 см (табл. 3.7). Водночас значна кількість пацієнтів мала розміри ЛВ 1–1,5 см – 14,8% (4) – 2R; 29,6% (8) – 4R; 25,9% (7) – 10R; 40,7% (11) – 7; 18,5% (5) – 4L; 11,1% (3) – 2L; 3,7%(1) – 10L; 3,7% (1) – 11R (табл. 3.7). Як видно з

результатів, найбільше вузлів з розмірами 1–1,5 см було 7, 4R, 10R, 4L. Найбільше ЛВ з розмірами 1,5–2 см було: 22,2% (6) – 4R; 22,2% (6) – 7; 14,8% (4) – 4L (табл. 3.7). Розміри ЛВ 1,5–2 см зустрічалися у 3,7% (1) пацієнтів для ЛВ 2R, 10R і 10 L. Лише у 7,4% (2) пацієнтів виявлені ЛВ розміром більш як 2 см – 2R і 4R (табл. 3.7).

Таблиця 3.7

Розподіл різних груп лімфатичних вузлів за розмірами, досліджених методом позитронно-емісійної комп'ютерної томографії

Лімфатичні вузли	Розміри лімфатичних вузлів			
	до 1 см % (абс. к-сть)	1–1,5 см % (абс. к-сть)	1,5–2 см % (абс. к-сть)	більш як 2 см % (абс. к-сть)
2R	74,1 (20)	14,8 (4)	3,7 (1)	7,4 (2)
4R	40,7 (11)	29,6 (8)	22,2 (6)	7,4 (2)
10R	70,4 (19)	25,9 (7)	3,7 (1)	
7	37,0 (10)	40,7 (11)	22,2 (6)	
2L	88,9 (24)	11,1 (3)		
4L	66,7 (18)	18,5 (5)	14,8 (4)	
10L	92,6 (25)	3,7 (1)	3,7 (1)	
11L	25,9 (7)			
11R	22,2 (6)		3,7 (1)	

Отже, до проведення ШМ за даними ПЕТ-КТ у багатьох пацієнтів відмічалось збільшення однієї чи двох груп ЛВ за незбільшених інших групах ЛВ, що потенційно може вказувати на відсутність метастатичного ураження незбільшених ЛВ у пацієнтів з РЛ. Тому на наступному етапі ми перевірили наявність хибно позитивних і хибно негативних результатів ПЕТ-КТ, порівнюючи з виявленням ураження різних груп ЛВ після ШМ за

результатами гістології. Водночас ми вважали, що пацієнти, у яких за даними ПЕТ-КТ розміри ЛВ були менш як 1 см, не мали ураження ЛВ, а ті ЛВ, які мали розміри 1,1 см та більше, могли мати ураження ЛВ.

Результати проведених досліджень показали, що після проведення ШМ та визначення ураження ЛВ за результатами гістології у пацієнтів, яким для діагностики РЛ використовували ПЕТ-КТ, виявлений значний відсоток хибно негативних результатів (табл. 3.8). Найбільший відсоток хибно негативних результатів виявлений для ЛВ 4L – 40,7% (11 випадків). На другому місці за кількістю виявлення хибно негативних результатів є ЛВ 4R – 18,5% (5 випадків). Менше хибно негативних результатів у разі застосування ПЕТ-КТ для виявлення метастатичного ураження ЛВ у пацієнтів з РЛ виявлено для ЛВ 2R і ЛВ групи 7 – по 14,8% (4 випадки), а також ЛВ 2L – 3,7% (1 випадок) (табл. 3.8).

Таблиця 3.8

Частота виявлення хибно позитивних і хибно негативних результатів дослідження різних груп лімфатичних вузлів методом позитронно-емісійної комп'ютерної томографії

Лімфатичні вузли	Ураження за ПЕТ-КТ, % (абс. к-сть)	Ураження після ШМ за результатами гістології, % (абс. к-сть)	Хибно позитивний, % (абс. к-сть)	Хибно негативний, % (абс. к-сть)
2R	11,1 (3)*	25,9 (7)	-	14,8 (4)
4R	29,6 (8)*	48,1 (13)	-	18,5 (5)
10R	3,7 (1)	3,7 (1)	-	-
7	22,2 (6)*	37,0 (10)	-	14,8 (4)
2L	не уражені	3,7 (1)	-	3,7 (1)
4L	14,8 (4)*	55,6 (15)	-	40,7 (11)
10L	7,4 (2)*	3,7 (1)	3,7 (1)	-
11L	не уражені	не уражені	-	-
11R	3,7 (1)*	не уражені	3,7 (1)	-

Примітка: * – статистично істинна різниця проти показників пацієнтів після ШМ з результатами гістології, $p \leq 0,05$

Окрім хибно негативних результатів, під час ПЕТ-КТ виявляються і хибно позитивні результати – для ЛВ 10L і 11R у 3,7% (1) результатів (табл. 3.8). Встановлені дані дають змогу визначити чутливість, специфічність і точність для ПЕТ-КТ у виявленні уражених ЛВ у пацієнтів з РЛ.

Аналіз показників чутливості показав, що ПЕТ-КТ має високу чутливість – 76,2%, специфічність – 82,2% та точність – 71,9% для виявлення метастазів у ЛВ середостіння (табл. 3.9).

Таблиця 3.9

Аналіз чутливості, специфічності та точності позитронно-емісійної комп'ютерної томографії у визначенні ураження лімфатичних вузлів проти остаточного діагнозу після шийної медіастиноскопії

Позитронно-емісійна комп'ютерна томографія			
(n=27)			
Показники	Чутливість, %	Специфічність, %	Точність, %
	76,2	82,2	71,9

Однак, враховуючи хибно позитивні результати ПЕТ-КТ, потенційним кандидатам на хірургічне втручання необхідно проводити інвазивне N-стадіювання. Тому доречно перевірити ПЕТ-позитивні ураження ЛВ середостіння, зумовлені РЛ, за допомогою ШМ. З іншого боку, також є випадки хибно негативних результатів. У цьому випадку також доречно було б застосовувати інвазивне N-стадіювання у разі великих розмірів пухлини, центрально розташованих пухлин та сумнівних ЛВ, навіть якщо ПЕТ-КТ не вказує на ураження ЛВ середостіння, оскільки ризик прихованого ураження ЛВ є відносно високим.

Отже, оцінення метаболізму злюкисних клітин, який зазвичай вищий за анатомічного-фізіологічний в організмі, дала змогу за допомогою ПЕТ-КТ визначити стан ЛВ і виявити приховані метастатичні ураження краще, ніж КТ. Отже, чутливість, специфічність та точність ПЕТ-КТ (табл. 3.9) були

вищими за значення чутливості, специфічності та точності, визначених для КТ (табл. 3.6) для дослідження ураження ЛВ.

Проте незрозуміло, чи поступаються ці методи EBUS-TBNA, який є інвазивним методом для визначення N-статусу, оскільки, шлях для виконання пункційної біопсії часто обмежений анатомічним розташуванням. Отже, ПЕТ-КТ є більш гнучкою та неінвазивною у клінічному застосуванні, ніж мінімально інвазивне EBUS-TBNA для пацієнтів із невизначеним N-статусом. Проте діагностичну ефективність цього методу у визначенні уражень ЛВ ще слід перевірити.

3.3. Порівняльна характеристика трансbronхіальної голкової аспірації під контролем ендобронхіального УЗД та неінвазивних методів дослідження

До сучасних малоінвазивних методів біопсії ЛВ можна віднести трансbronхіальну біопсію під ультразвуковим контролем (EBUS-TBNA – endobronchial ultrasound transbronchial needle aspiration). Для забору біологічного матеріалу під час EBUS-TBNA використовують ультразвуковий контроль, який суттєво полегшує та робить безпечнішою процедуру проведення біопсії. За допомогою EBUS-TBNA можна виконати біопсію ЛВ різних груп (2R, 2L, 4R, 4L, 7, 10R, 10L, 11R, та 11L), що є досить перспективним у діагностиці РЛ. З іншого боку, залишається відкритим питання щодо інформативності EBUS-TBNA.

У нашому дослідженні оцінено результати застосування EBUS-TBNA як нового та малотравматичного способу біопсії ЛВ у пацієнтів з РЛ, що виконується з використанням ультрасонографічного фібробронхоскопа, через робочий канал якого вводиться біопсійна аспіраційна голка. З технічних питань ця методика виконувалась в умовах клінічної лікарні «Феофанія», м. Київ. Усім хворим процедура проводилась під седацією.

Для дослідження використовували результати 23 пацієнтів (100%), яким до проведення EBUS-TBNA рентгенологічно встановлений діагноз РЛ

(рис. 3.15). Розподіл між Т-стадіями був наступний: Т1 спостерігалось у 21,7% (5) пацієнтів, зі стадією Т2 було 52,2% (12) пацієнтів та пацієнтів зі стадією Т4 – 13% (3). Водночас кількість пацієнтів зі стадією Т3 становила 13% (3) (рис. 3.15).

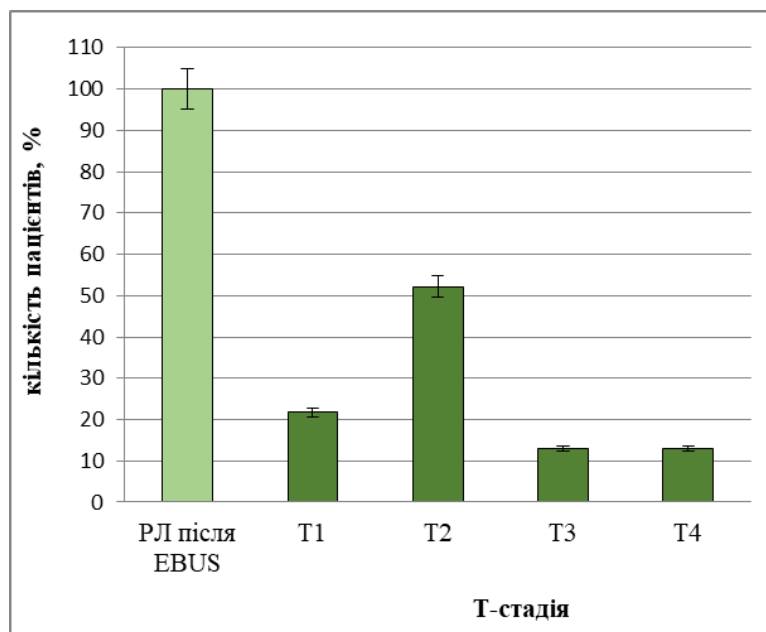


Рис. 3.15. Частота виявлення пацієнтів з різними Т-стадіями раку легень після проведення трансbronхіальної голкової аспірації під контролем ендобронхіального УЗД

Примітка: * – статистично істинна різниця проти показників пацієнтів після проведення EBUS-TBNA $p \leq 0,05$

Розподіл між стадіями за класифікацію TNM суттєво відрізнявся до та після проведення EBUS-TBNA здебільшого через зміну N-статусу. Клініко-рентгенологічно діагностовано наступні стадії РЛ: у 4,3% (1) пацієнтів діагностована стадія I; у 4,3% (1) пацієнтів – стадія ІА; у 17,4% (4) пацієнтів – стадія ІВ; у 47,8% (11) пацієнтів – стадія ІІА; у 17,4% (4) пацієнтів – стадія ІІВ; у 4,3% (1) пацієнтів – стадія ІІС; у 4,3% (1) – стадія ІV; (рис. 3.16).

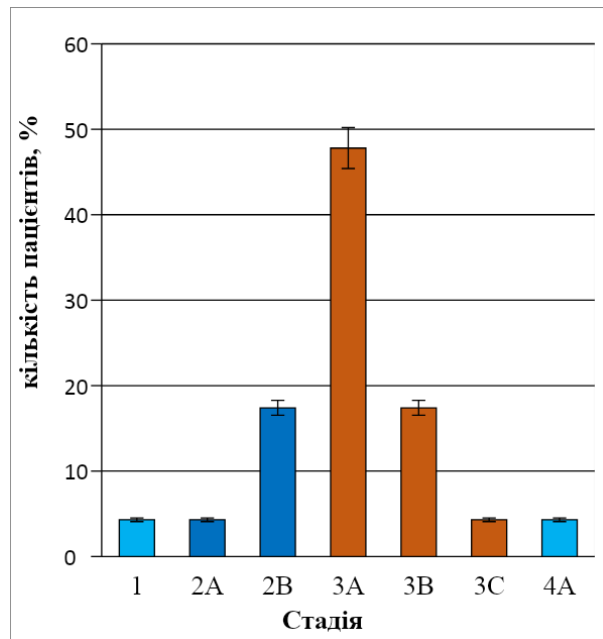


Рис. 3.16. Частота пацієнтів з різними стадіями раку легень діагностованих клініко-рентгенологічно

Виявлена різниця клініко-рентгенологічного дослідження та EBUS-TBNA не лише дає змогу діагностувати та визначити стадію РЛ, але й оцінити неопластичне ураження медіастинальних і внутрішньогрудних лімфатичних вузлів.

Результати рентгенологічного дослідження показали, що до проведення EBUS-TBNA у 8,7% (2) пацієнтів діагностувався N0-статус РЛ, у 17,4% (4) пацієнтів – N1-статус, у 52,2% (12) пацієнтів – N2-статус та у 21,7% (5) пацієнтів – N3-статус (рис. 3.17а).

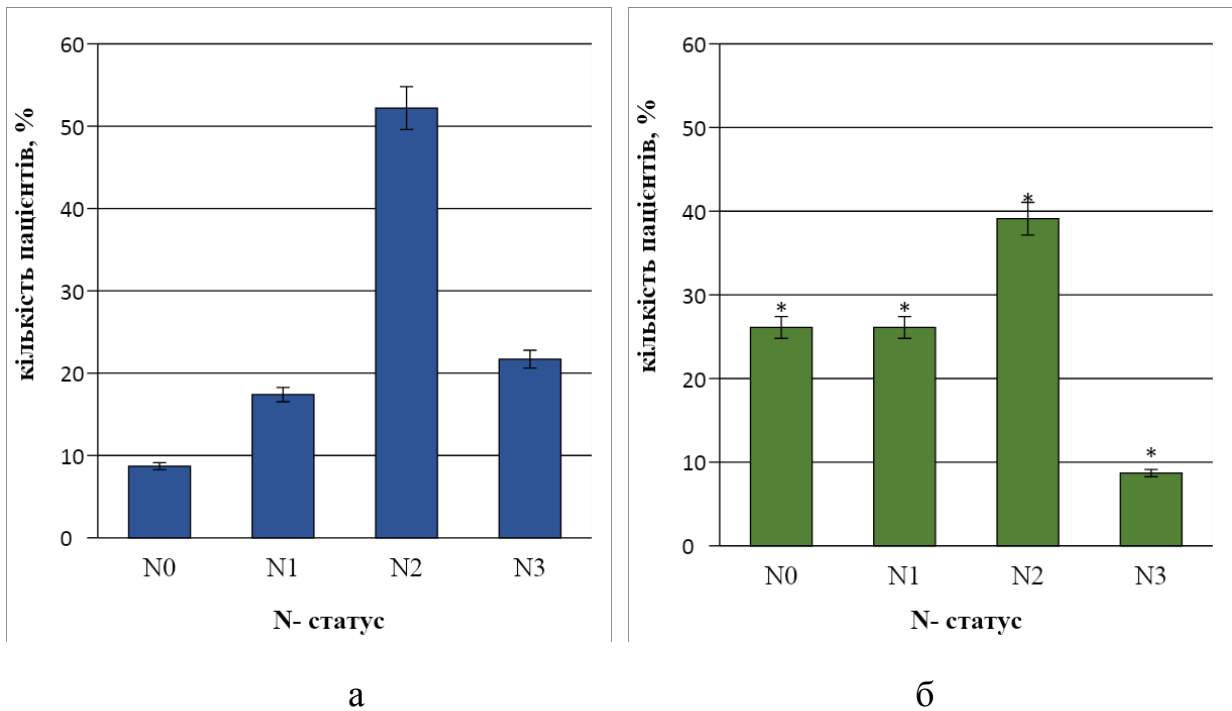


Рис. 3.17. Частота виявлення пацієнтів з різним N-статусом раку легень до (а) та після (б) проведення трансбронхіальної голкової аспірації під контролем ендобронхіального УЗД

Примітка: * – статистично істинна різниця проти показників пацієнтів до проведення EBUS-TBNA (рис.а), $p \leq 0,05$

Після проведення EBUS-TBNA виявлена статистично істинна різниця у N-статусі у пацієнтів з РЛ проти клініко-рентгенологічних досліджень ($p \leq 0,05$) (рис. 3.17). Так, збільшилася кількість пацієнтів зі стадією N₀ – до 26,1% (б) пацієнтів та стадією N₁ – до 26,1% (б) пацієнтів з одночасним зниженням кількості пацієнтів зі стадією N₂ – до 39,1% (9) і стадією N₃ – до 8,7% (2) (рис. 3.17б). З результатів випливає, що EBUS-TBNA дає можливість оцінити розповсюдження пухлини трахеобронхіальним деревом за РЛ та розрізнити інвазію дихальних шляхів від компресії пухлиною ззовні, що важливо для планування хірургічного втручання. Водночас роль EBUS-TBNA у діагностиці РЛ все ще є суперечливою, оскільки схема лікування залежить від конкретного гістологічного підтипу, а малий зразок тканини пухлини не завжди може бути достатнім для отримання такої інформації.

Для виявлення частоти поширення злоякісного процесу в різні групи ЛВ у пацієнтів з РЛ проведена біопсія 51 (32,6%) зі 156 (100%) досліджених нами рентгенологічно ЛВ за допомогою EBUS-TBNA. Тому далі розрахунок проводили з кількості цих ЛВ.

Серед досліджених рентгенологічно ЛВ біопсію проводили для: 7,1% (11) ЛВ 4R; 7,7% (12) ЛВ секції 7; 8,3% (13) ЛВ 10R; 1,9% (3) ЛВ 10L; 2,5% (4) ЛВ 11L; 4,4% (7) ЛВ 11R та 0,6% (1) ЛВ 4L (рис. 3.18).

Як видно з результатів дослідження, серед досліджених ЛВ найбільше було нижніх паратрахеальних вузлів праворуч (4R), ЛВ кореня легені праворуч (10R) та субкаринальних ЛВ (станція 7). Водночас найменше досліджувалося нижніх паратрахеальних вузлів ліворуч (4L) (рис. 3.18).

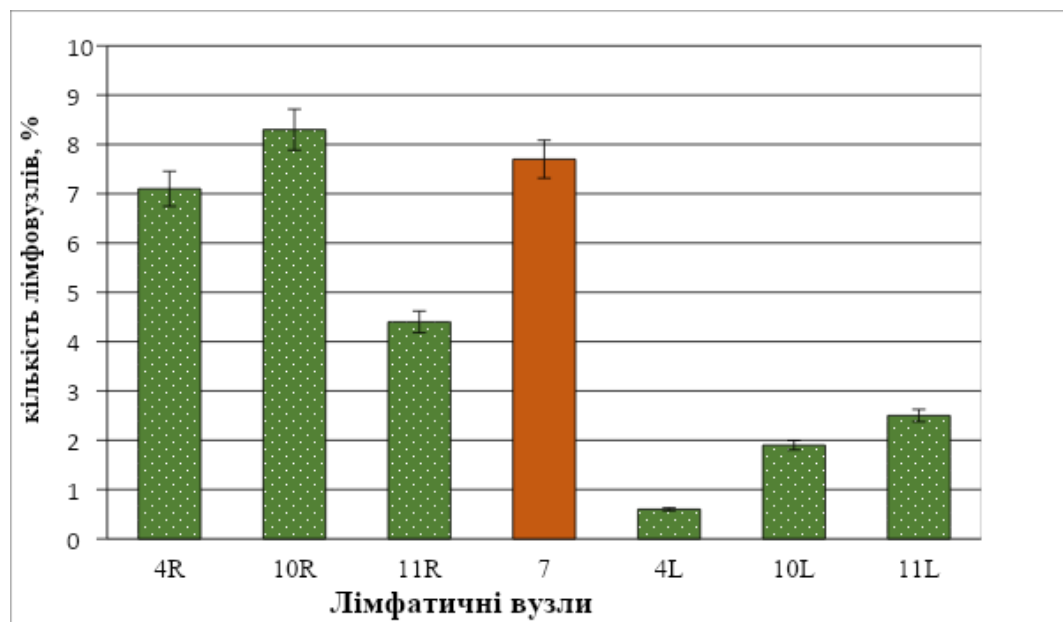


Рис. 3.18. Кількість лімфатичних вузлів, яким була виконана біопсія методом EBUS-TBNA з наступним гістологічним дослідженням, у пацієнтів з РЛ

Гістологічне дослідження ЛВ, яким виконувалася біопсія EBUS-TBNA, показало, що у 45,5% 4R ЛВ, у 61,5% 10R ЛВ, у 83,3% ЛВ секції 7, у 50% 11L ЛВ та у 71,4% 11R ЛВ виявлено ураження. Водночас ураження в такі ЛВ, як 4L і 10L не виявлено (табл. 3.10).

Для визначення чутливості, специфічності та точності методів ПЕТ-КТ та КТ нами проведений порівняльний аналіз визначення відсотка виявлення ураження різних типів ЛВ на ПЕТ-КТ та КТ проти відсотка ураження ЛВ після EBUS-TBNA за результатами гістології. Аналіз результатів показав, що під час проведення ПЕТ-КТ виявляється значний відсоток хибно негативних результатів, який найбільше спостерігався під час дослідження ЛВ 11R – 67,7%, групи 7 – 61,1%, 10R – 57,8%, 11L – 50%. Незначний відсоток хибно негативних виявлений під час діагностики 4R ЛВ – 15,9% (табл. 3.10).

Імовірно, хибно негативне поглинання FDG виникає через технологічні обмеження ПЕТ-КТ і властивості, притаманні новоутворенням. Ураження, що містять невелику кількість активних клітин, новоутворення з низьким метаболізмом і високодиференційовані пухлини також можуть призвести до хибно негативних результатів.

Таблиця 3.10

Частота виявлення хибно позитивних і хибно негативних результатів дослідження різних груп лімфатичних вузлів методом позитронно-емісійної комп'ютерної томографії проти EBUS-TBNA за результатами гістології

Лімфатичні вузли	Ураження після EBUS-TBNA за результатами гістології, %	Ураження за ПЕТ-КТ, %	Хибно позитивний, %	Хибно негативний, %
4R	45,5	29,6*	-	15,9
10R	61,5	3,7*	-	57,8
7	83,3	22,2*	-	61,1
4L	неуражені	14,8*	14,8	-
10L	неуражені	7,4*	7,4	-
11L	50	неуражені	-	50
11R	71,4	3,7*	-	67,7

Примітка: * – статистично істинна різниця проти показника пацієнтів після EBUS-TBNA за результатами гістології, $p \leq 0,05$

Поряд з цим під час аналізу ураження ЛВ у разі проведення ПЕТ-КТ виявлені й хибно позитивні результати – 14,8% для 4L та 7,4% для 10L (табл. 3.10). Виявлені результати дають змогу визначити чутливість, специфічність і точність для ПЕТ-КТ у виявленні уражень ЛВ.

Аналіз показників чутливості показав, що ПЕТ-КТ має чутливість приблизно 78,1%, специфічність – приблизно 85,7% та точність – приблизно 74,9% для виявлення метастазів у ЛВ середостіння (табл. 3.11).

Таблиця 3.11

Аналіз чутливості, специфічності та точності позитронно-емісійної комп'ютерної томографії у визначенні ураження лімфатичних вузлів проти остаточного діагнозу після EBUS-TBNA

Позитронно-емісійна комп'ютерна томографія			
(n=27)			
Показники	Чутливість, %	Специфічність, %	Точність, %
	78,1	85,7	74,9

Порівняльний аналіз ураження ЛВ після EBUS-TBNA за результатами гістології та збільшення ЛВ на КТ у пацієнтів з РЛ дав змогу визначити відсоток хибно позитивних і хибно негативних результатів під час КТ (табл. 3.12). Слід зауважити, що ураженими ЛВ за результатами КТ вважали ті, які мали розміри більші за 1 см.

Таблиця 3.12

Частота виявлення хибно позитивних і хибно негативних результатів дослідження різних груп лімфатичних вузлів методом комп'ютерної томографії проти EBUS-TBNA за результатами гістології

Лімфатичні вузли	Ураження після EBUS-TBNA за результатами гістології, %	Ураження за КТ, %	Хибно позитивний, %	Хибно негативний, %
4R	45,5	31*	-	14,5
10R	61,5	3,6*	-	57,9
7	83,3	33,6*	-	49,7
4L	неуражені	1,8*	1,8	-
10L	неуражені	7,1*	7,1	-
11L	50	0,6*	-	49,4
11R	71,4	1,8*	-	69,6

*Примітка: * – статистично істинна різниця проти показника пацієнтів після EBUS-TBNA за результатами гістології, $p \leq 0,05$*

Аналіз результатів показав, що на КТ найбільший відсоток хибно негативних результатів виявлений для ЛВ 11R – 69,6%, 10R – 57,9%, групи 7 – 49,7%, 11L – 49,4%. Під час діагностики 4R ЛВ виявлено 14,5% хибно негативних результатів (табл. 3.12). Результати також показали, що під час аналізу ураження ЛВ на КТ виявлені й хибно позитивні результати – 1,8% для 4L та 7,1% для 10L (табл. 3.12).

Хибно позитивні результати збільшення вузлів можуть бути наслідком реактивної гіперплазії або інших незлоякісних захворювань.

Враховуючи результати КТ і результати ураження ЛВ після EBUS-TBNA за допомогою гістологічного дослідження, ми визначили чутливість, специфічність і точність для КТ у виявленні уражень ЛВ. У результаті аналізу встановлено, що чутливість методу становила 56,1%, специфічність – 78,9%, точність – 66,8% для виявлення ураження ЛВ середостіння у пацієнтів з РЛ (табл. 3.13).

Таблиця 3.13

Аналіз чутливості, специфічності та точності комп'ютерної томографії у визначенні ураження лімфатичних вузлів проти остаточного діагнозу після EBUS-TBNA

Комп'ютерна томографія (n=112)			
Показники	Чутливість, %	Специфічність, %	Точність, %
	56,1	78,9	66,8

Отже, результати проведених досліджень продемонстрували, що інтегрована ПЕТ-КТ є точнішою, ніж КТ. Окрім того, візуально корельована ПЕТ-КТ надає краще оцінення статусу TNM.

Порівняльна характеристика неінвазивних методів КТ і ПЕТ-КТ з результатами гістологічного дослідження після ШМ та EBUS-TBNA показала, що ПЕТ-КТ дає точно визначити не лише розташування первинної пухлини, але й надає кращу інформацію про інвазію середостіння, грудної стінки та дає можливість провести диференціацію між пухлиною та перитуморальним ателектазом. Це вказує на те, що ПЕТ-КТ є кращим неінвазивним методом візуалізації для точного прогнозування стадії РЛ, ніж КТ. Щодо точності КТ для визначення стадії N, то цей метод залишається обмеженим, оскільки розмір ЛВ використовується як єдиний критерій для визначення метастатичного ураження. ЛВ з діаметром короткої осі понад 1,0 см вважається предиктором метастазування. Однак за наявності постобструктивного пневмоніту є незначна кореляція між розміром ЛВ та його ураженням. Імовірно, це пояснює той факт, що нами виявлено як хибно позитивні, так і хибно негативні результати в ураженні ЛВ під час гістологічного дослідження після ШМ та EBUS-TBNA.

Переваги ПЕТ-КТ проти КТ для визначення N-стадії, очевидно, полягають у помірному підвищенні специфічності та позитивній прогностичній цінності додаткової точної анатомічної інформації. Завдяки

доданню інформації про метаболізм лімфатичних вузлів ПЕТ-КТ підвищує точність проти КТ [123]. Нашими дослідженнями продемонстрована вища чутливість, специфічність і точність ПЕТ-КТ для виявлення метастатичних ЛВ – 78,1%, 85,7%, 74,9% відповідно проти 56,1%, 78,9%, 66,8% відповідно для КТ. Результати порівнювали за ураження ЛВ після EBUS-TBNA за результатами гістології.

РОЗДІЛ 4. ДОСЛІДЖЕННЯ ЧАСТОТИ МЕТАСТАТИЧНОГО УРАЖЕННЯ НЕЗМІНЕНИХ ТА ЗМІНЕНИХ МЕДІАСТИНАЛЬНИХ ЛІМФАТИЧНИХ ВУЗЛІВ ЗА ДАНИМИ КОМП'ЮТЕРНОЇ ТОМОГРАФІЇ ТА ШИЙНОЇ МЕДІАСТИНОСКОПІЇ

4.1. Оцінення ефективності комп'ютерної томографії та шийної медіастиноскопії у виявленні частоти метастатичного ураження незбільшених медіастинальних лімфатичних вузлів у хворих на рак легень

Як виявлено нашим дослідженням, КТ дає змогу здійснити детальне візуалізаційне оцінення розміру пухлини, розповсюдженості пухлини, наявності чи відсутності віддалених метастазів (TNM) у пацієнтів хворих на РЛ. Однак, попри безперервний процес удосконалення КТ-сканування, у якому сучасні КТ-сканери поєднують швидке виконання, швидку реконструкцію даних і високу деталізацію, ця техніка має важливі обмеження.

У деяких випадках КТ може досить точно показати розмір пухлини та поширення за межі легені. Однак питання про те, чи інвазує пухлина стінку грудної порожнини, магістральні судини або середостіння, часто залишається без відповіді. Крім того, єдиною відносною ознакою ураження лімфовузлів за допомогою КТ є їхнє збільшення. Тому незрозумілими залишаються питання ефективності КТ у виявленні частоти метастатичного ураження незбільшених медіастинальних ЛВ вузлів за наявності РЛ.

Аналіз частоти метастатичного ураження незбільшених медіастинальних лімфовузлів за РЛ показав, що у групі хворих на РЛ, яким проводили КТ, цей показник був на рівні 21,4% (24) зі 100% (112 пацієнтів) дослідної групи (рис. 4.1). Встановлений факт вказує на те, що за даними КТ у пацієнтів з незбільшеними ЛВ встановлюється статус N0-1 хибно негативно.



Рис. 4.1. Частота виявлення пацієнтів із незбільшеними медіастинальними лімфатичними вузлами за наявності раку легень за допомогою комп'ютерної томографії

Досить часто зустрічаються пацієнти з незбільшеними лімфовузлами на КТ, що може призвести до упущення метастатичного ураження ЛВ та призвести до вибору неправильної тактики лікування у пацієнтів з РЛ. Точне визначення стадії, безсумнівно, важливе та безпосередньо впливає на показник виживаності.

Традиційно розмір цільового ЛВ є основним показником його ураження, тобто ЛВ, менші за 1 см діаметром короткої осі, вважаються нормальними. Цей висновок ґрунтується на припущенні, що злоякісні вузли будуть більшими.

Дослідження кількості незбільшених ЛВ за визначеною локалізацією показало, що серед верхніх та нижніх паратрахеальних ЛВ середостіння найбільша кількість лімфовузлів розмірами до 10 мм була серед верхніх паратрахеальних ЛВ, що знаходяться праворуч – 2R, які на томограмах виявлялися у 5,3% (6) пацієнтів (рис. 4.2). Окрім того, 4,4% (5) пацієнтів мали

розміри до 10 мм нижніх паратрахеальних вузлів, що знаходяться ліворуч – 4L, у 2,7% (3 пацієнтів) такі розміри мали нижні паратрахеальні ЛВ, що знаходяться праворуч – 4R та лише у 0,9% (1 пацієнта) до 10 мм були нижні паратрахеальні вузли, що знаходяться ліворуч – 4L (рис. 4.2).

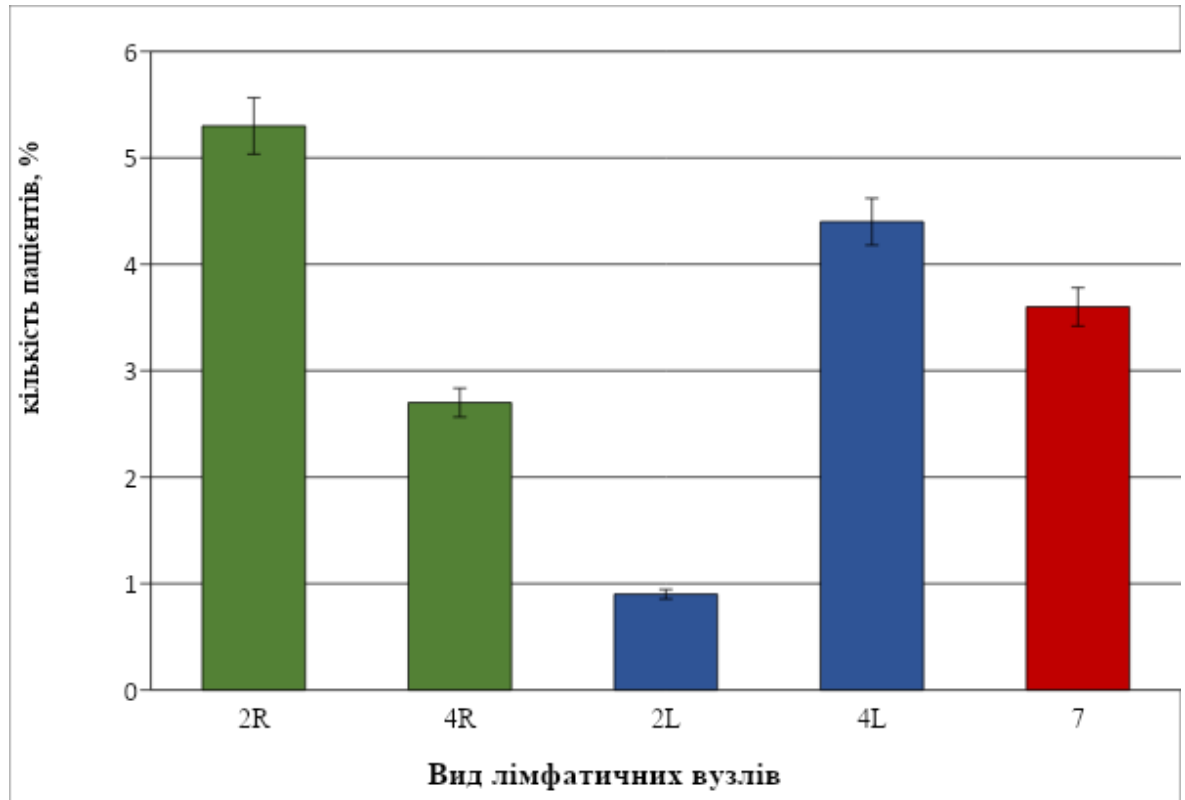


Рис. 4.2. Частота виявлення пацієнтів з раком легень із незбільшеними розмірами верхніх і нижніх паратрахеальних лімфовузлів і субкаринальних вузлів за даними комп'ютерної томографії

Отже, спостерігалися пацієнти, які хворіли на РЛ, але за даними КТ у них не виявлялося збільшення верхніх і нижніх паратрахеальних ЛВ. Це може вказувати на статус N0-1 у цих пацієнтів.

Дослідження субкаринальних вузлів (станція 7) за даними КТ показало, що 3,6% (4) пацієнтів не мали збільшених розмірів вузлів середостіння. Так, у цих пацієнтів розміри ЛВ були до 10 мм (рис. 4.2).

Результати наших досліджень показали, що найменше пацієнтів з незміненими розмірами ЛВ станції 10 та 11 (10R, 10L, 11L) виявилися з розмірами до 10 мм – у 0,9% (1 пацієнта) (рис. 4.3).

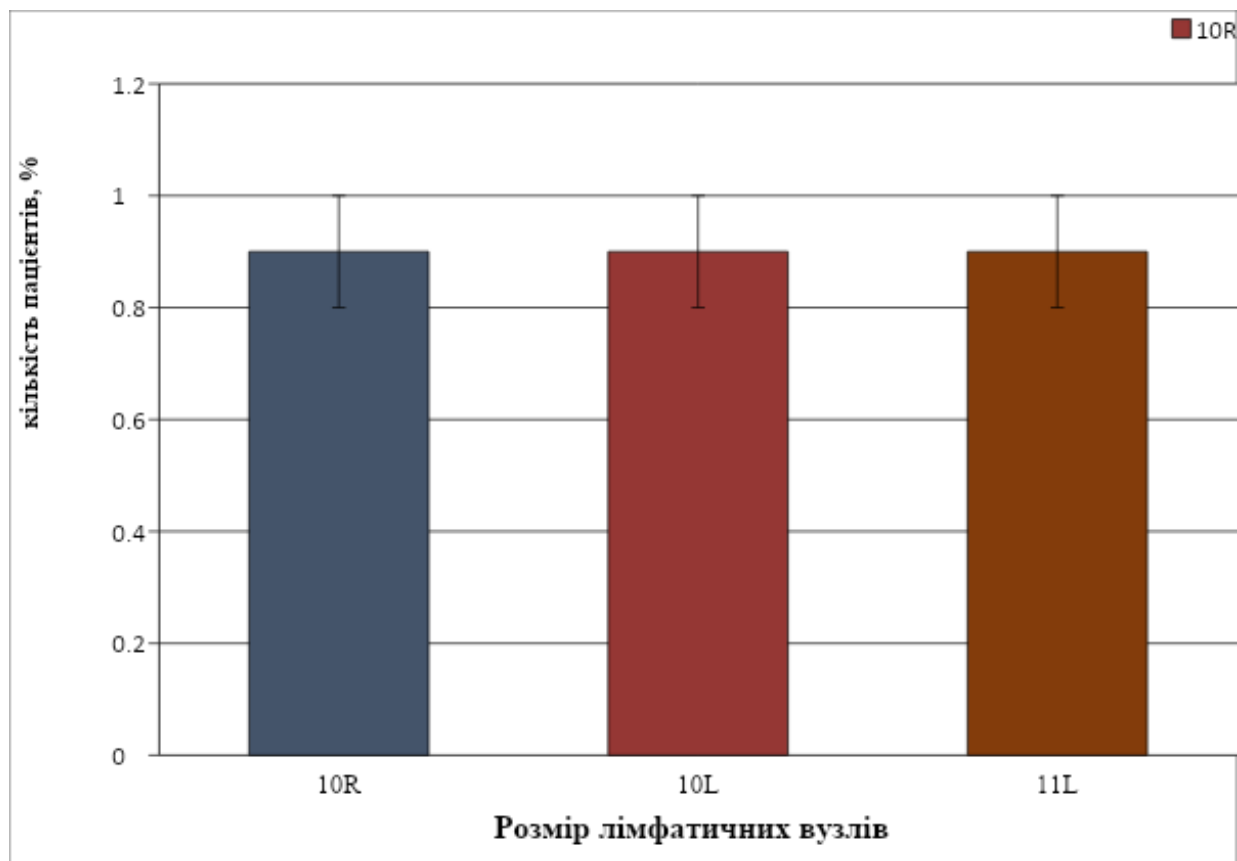


Рис. 4.3. Частота виявлення пацієнтів з раком легень, у яких візуалізувалися незбільшені розміри вузлів станції 10 та 11 за даними комп'ютерної томографії

Отже, за даними КТ були хворі на РЛ, які мали незмінені ЛВ, що могло вказувати на відсутність метастатичного ураження ЛВ у цих пацієнтів. Щоб підтвердити або спростувати результати КТ щодо метастазування у ЛВ, нами проведено метод ШМ – метод прямого візуального дослідження органів середостіння, за допомогою якого ми проводили біопсію внутрішньогрудних ЛВ та оцінювали їхній стан.

Застосування методу ШМ дало змогу нам зробити огляд ЛВ середостіння і з допомогою біопсійних щипців відібрати матеріал для гістологічного дослідження.

Нашими дослідженнями встановлено, що під час застосування медіастиноскопії для біопсії внутрішньогрудних ЛВ не спостерігалось інтраопераційних ускладнень. Водночас виявлений низький рівень післяопераційних ускладнень, оскільки у 3,4% (3) пацієнтів були сероми післяопераційної рани. У 12,5% (14) пацієнтів спостерігалася середня інтраопераційна крововтрата до 10 мл (табл. 4.1). Середня тривалість оперативного втручання переважно становила до 30 хвилин (табл. 4.1).

Таблиця 4.1

Рівень інтраопераційних і післяопераційних ускладнень під час застосування шийної медіастиноскопії

Показник		Кількість пацієнтів (n=89)	
		%	Абс. к-сть
Інтраопераційне ускладнення		-	-
Післяопераційне ускладнення		3,4	3
Середня інтраопераційна крововтрата (до 10 мл)		12,5	14
Тривалість оперативного втручання	до 30 хв	100	89

Слід звернути увагу на швидку реабілітацію пацієнтів після проведення ШМ, оскільки середній термін перебування в стаціонарі в післяопераційному періоді становив 1 добу. Усі ці результати свідчать про безпечність ШМ з біопсією внутрішньогрудних лімфатичних вузлів за наявності РЛ.

Використовуючи метод ШМ, було підраховано та проаналізовано ЛВ, які за даними КТ не були збільшені у розмірах, на наявність метастатичного ураження через виконання гістологічного дослідження. Частота

метастатичного ураження була розрахована та співвіднесена з розміром ЛВ, отриманим під час КТ.

Для гістологічного дослідження методом ШМ було відібрано 237 ЛВ середостіння різної локалізації та різних розмірів, які вважалися за 100%. Серед цих досліджених ЛВ 13,5% (32) ЛВ за даними КТ були незбільшеними та мали розміри 5–10 мм (рис. 4.4).

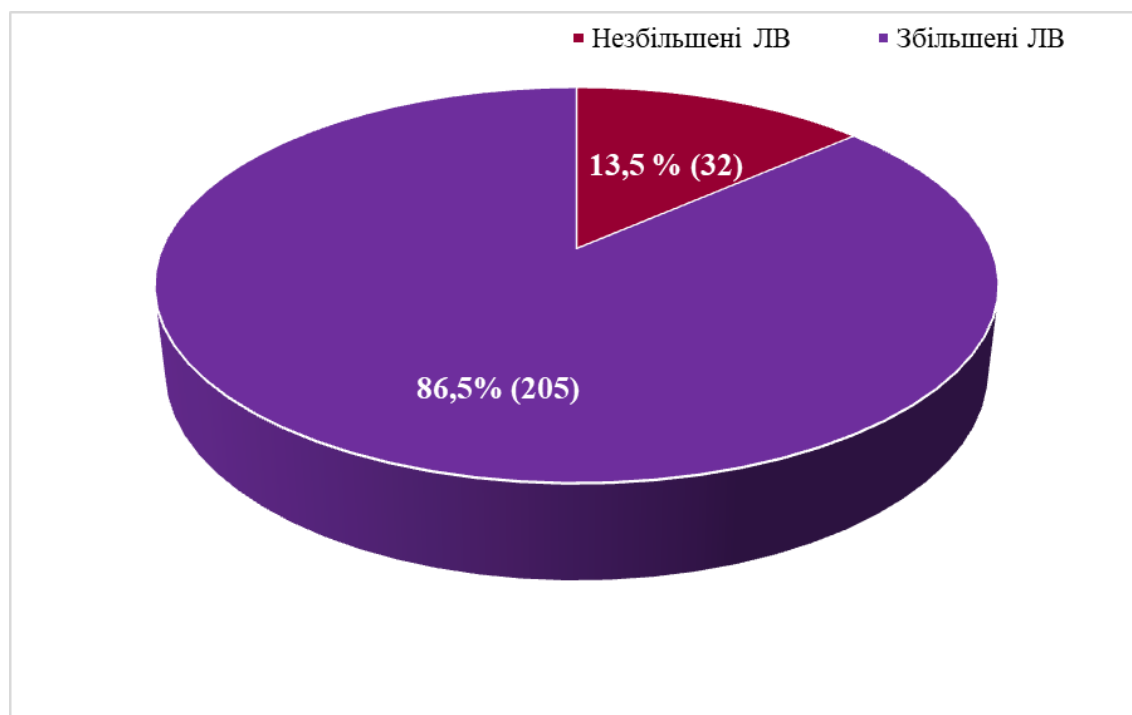


Рис. 4.4. Кількість лімфовузлів, взятих для гістологічного дослідження методом шийної медіастиноскопії

Диференційний аналіз ЛВ розміром до 10 мм, взятих для аналізу, показав, що верхніх паратрахеальних вузлів було: 2R (праворуч) – 3% (7); 2L (ліворуч) – 0,84% (2) розміром до 10 мм (рис. 4.5). У аналіз була відібрана наступна кількість нижніх паратрахеальних вузлів: 4R (праворуч) – 1,3% (3); 4L (ліворуч) – 2,1% (5) розміром до 10 мм (рис. 4.5).

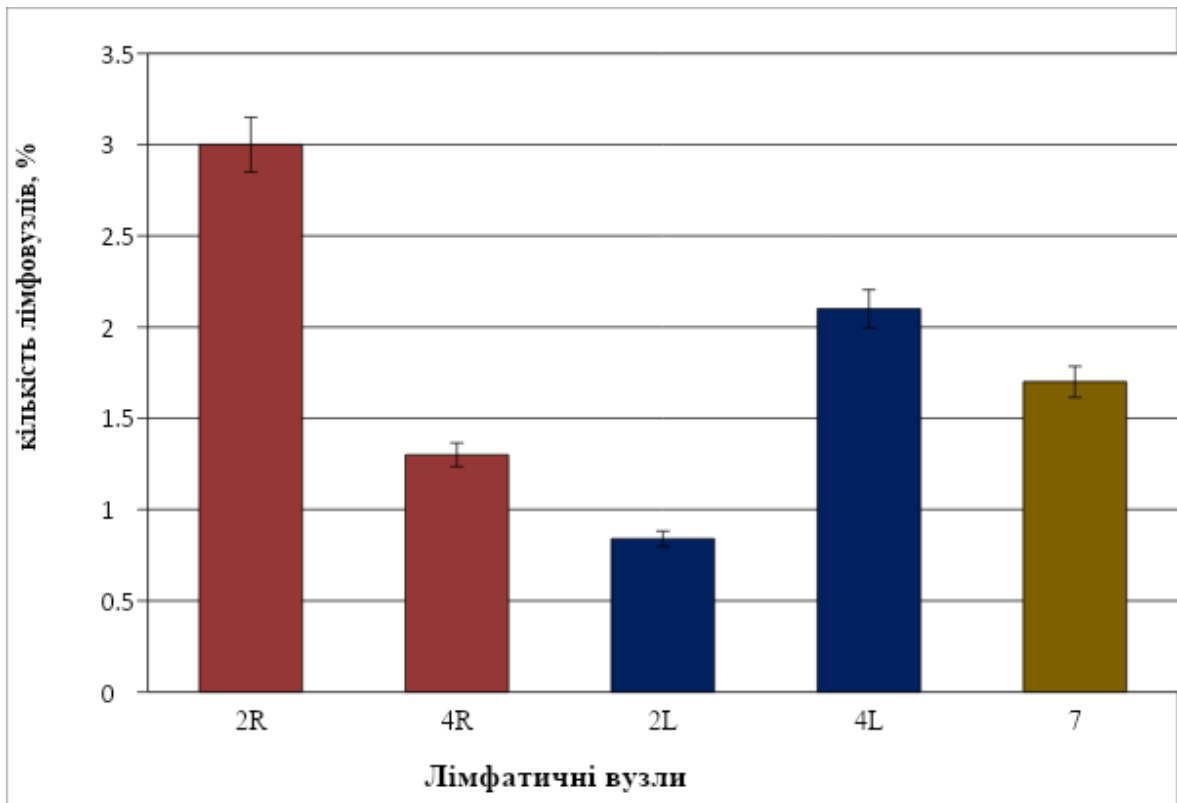


Рис. 4.5. Кількість незбільшених верхніх і нижніх паратрахеальних і субкаринальних лімфатичних вузлів у пацієнтів з раком легень, досліджених методом шийної медіастиноскопії

Частота дослідження незбільшених субкаринальних вузлів (станція 7) розміром до 10 мм у пацієнтів із підтвердженим РЛ за допомогою методу КТ становила 1,7% (4) (рис. 4.5).

Ми проводили гістологічне дослідження зрізів відібраних ЛВ незбільшених розмірів для виявлення їх метастатичного ураження у пацієнтів з РЛ. Надалі це дасть змогу визначити чутливість, специфічність та точність для інших неінвазивних методів діагностики. Це посідає чільне місце у діагностиці ураження ЛВ у пацієнтів з РЛ, оскільки КТ не завжди дає змогу диференціювати метастатичне ураження і незмінену тканину ЛВ, особливо в разі їхніх незбільшених розмірів.

Також методом ШМ відбиралися вузли групи 10 та групи 11 з наступним гістологічним дослідженням.

Таких ЛВ розміром до 10 мм аналізувалася така кількість: 10R – 1,7% (4); 10L – 1,7% (4); 11L – 1,3% (3) (рис. 4.6).

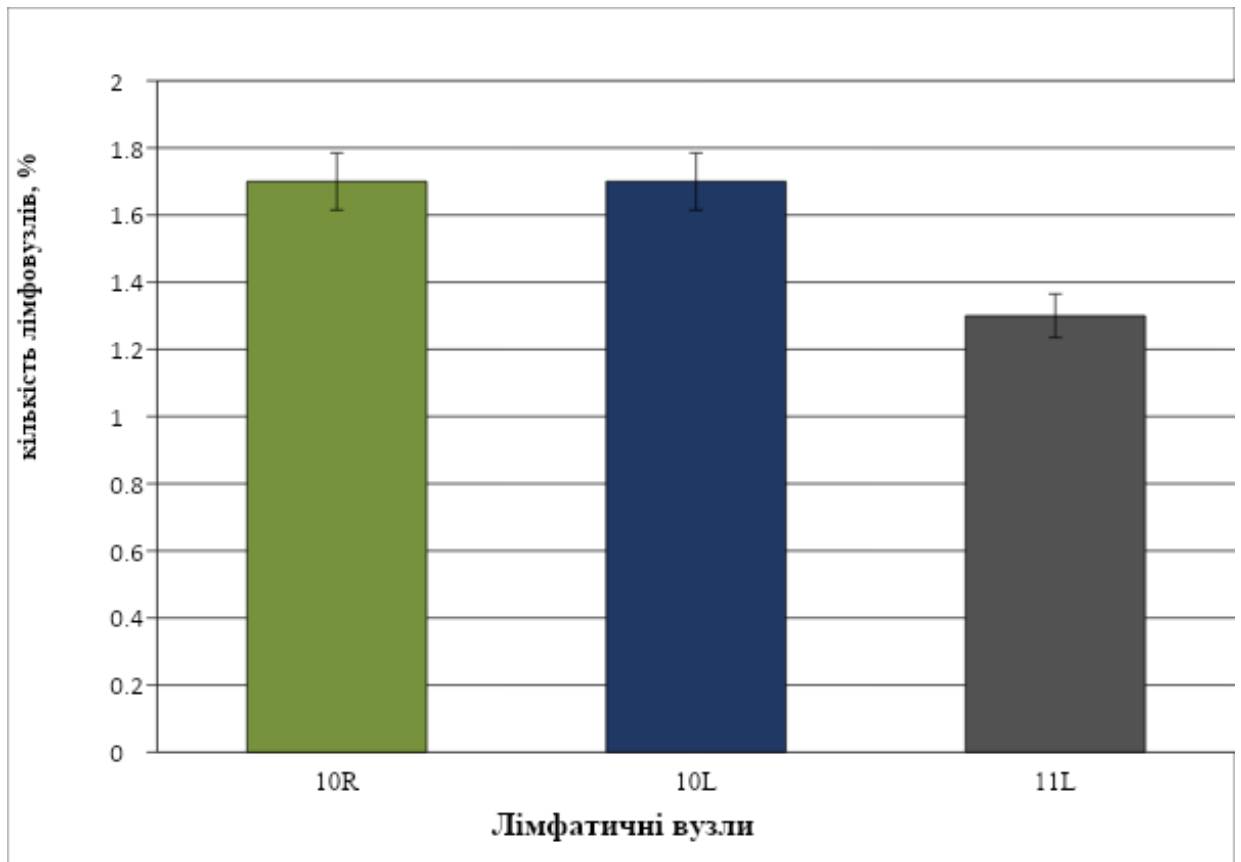


Рис. 4.6. Кількість незбільшених лімфатичних вузлів станції 10 і 11 у пацієнтів з раком легень, досліджених методом шийної медіастиноскопії

Гістологічне дослідження незбільшених ЛВ, відібраних методом ШМ, дає змогу визначити рівень точності N-стадії. Гістологічний аналіз тканини показав, що серед досліджених 32 ЛВ розміром до 10 мм у 7 вузлах (21,9%) виявлено метастатичне ураження у хворих на РЛ. Водночас у 25 ЛВ (78,1%) метастатичний процес не виявлений (рис. 4.7).

Отже, більше, ніж 20% ЛВ були метастатичними незалежно від нормальних розмірів за даними КТ, що вказує на хибно негативний результат КТ. Водночас 78,1% ЛВ були інтактними. Імовірно, під час застосування КТ проблема з використанням розміру ЛВ як єдиного критерію метастатичного ураження вузлів полягає в тому, що незбільшені вузли не завжди можуть

вказувати на відсутність метастатичного ураження в них, що підтверджує ШМ.

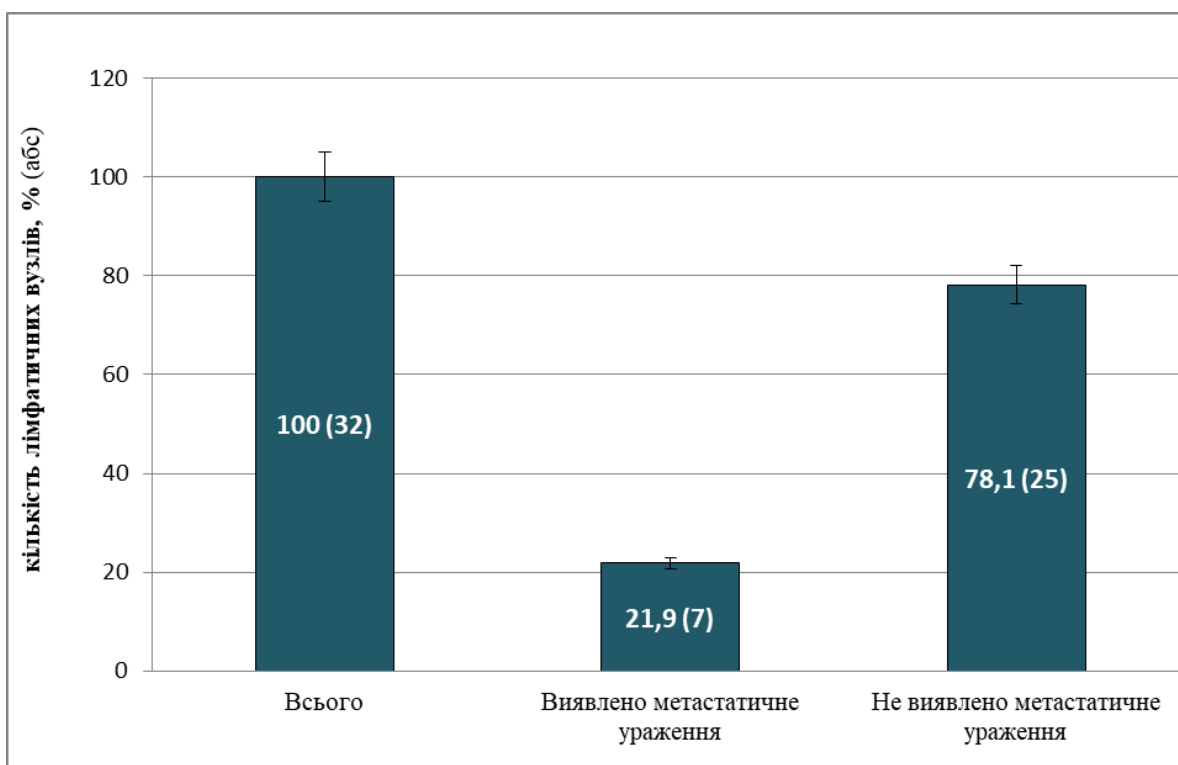


Рис. 4.7. Кількість незбільшених вузлів, у яких виявлено метастатичне ураження після застосування методу шийної медіастиноскопії з наступним гістологічним дослідженням

ЛВ 2R, 2L, 4R, 4L, 7, 10R, 10L, 11R, 11L були в діагностичному діапазоні як під час КТ у пацієнтів з РЛ, так і під час ШМ, що дало можливість порівняти результативність діагностики незбільшених ЛВ (до 10 мм на КТ).

Результати виявлення хибно позитивних і хибно негативних результатів під час КТ проти гістологічних досліджень після ШМ мали високі рівні, і була виявлена статистична відмінність у різних ЛВ, що дало змогу визначити чутливість, специфічність і точність діагностики КТ для метастатичного ураження різних ЛВ з різними розмірами, які за даними КТ були в межах норми.

У декількох випадках під час КТ ураженими вважали ЛВ з високим накопиченням контрасту з розмірами до 10 мм. Гістологічний аналіз після ШМ верхніх і нижніх паратрахеальних лімфовузлів верхнього середостіння показав, що діагностика ураження ЛВ під час КТ мала низький рівень хибно позитивних результатів. Так, хибно позитивний результат був виявлений у ЛВ 2R розміром до 10 мм у 3,1% (1 результаті) та у ЛВ 4L – у 3,1% (1 результаті) (табл. 4.2).

Таблиця 4.2

Частота хибно позитивних і хибно негативних результатів пухлинного ураження незмінених лімфатичних вузлів у пацієнтів з раком легень, досліджених за допомогою комп'ютерної томографії

Лімфатичні вузли (n=32)	Лімфатичні вузли розміром до 10 мм за даними КТ		
	Хибно позитивний % (абс. к-сть)	Хибно негативний % (абс. к-сть)	Істинно негативні % (абс. к-сть)
<i>Верхні та нижні паратрахеальні лімфовузли верхнього середостіння</i>			
2R (n=7)	3,1 (1)	6,3 (2)	12,4 (4)
4R (n=3)	-	3,1 (1)	6,3 (2)
2L (n=2)	-	-	6,3 (2)
4L (n=5)	3,1 (1)	6,3 (2)	6,3 (2)
<i>Субкаринальні лімфатичні вузли</i>			
7 (n=4)	-	-	12,4 (4)
<i>Лімфатичні вузли кореня легені та міждольової зон</i>			
10R (n=4)	-	3,1 (1)	9,4 (3)
10L (n=4)	-	3,1 (1)	9,4 (3)
11L (n=3)	-	-	9,4 (3)
Всього	6,2 (2)	21,9 (7)	71,9 (23)

Нашими дослідженнями встановлений досить високий відсоток хибно негативних результатів для верхніх і нижніх паратрахеальних лімфовузлів верхнього середостіння. Так, відсоток хибно негативних результатів на КТ для ЛВ розміром до 10 мм становив: 6,3% (2) – для 2R; 3,1% (1) – для 4R; 6,3% (2) – для 4L. (табл. 4.2). Як видно з результатів, найвищий відсоток хибно негативних результатів був для ЛВ 4L і 4R (нижніх паратрахеальних вузлів ліворуч і праворуч) (табл. 4.2).

Аналіз хибно позитивних і хибно негативних результатів для ЛВ станції №7 показав, що всі результати були істинно негативні, що підтверджувалося методом ШМ. Можна припустити, що середній діаметр неметастатичних ЛВ становив здебільшого до 10 мм (табл. 4.2).

Статистичний аналіз хибно позитивних і хибно негативних результатів для ЛВ станції 10 і 11 показав, що хибно позитивні результати на КТ проти гістологічного дослідження після ШМ були відсутніми (табл. 4.2). Щодо кількості хибно негативних результатів, то вони виявлені для 10L ЛВ розміром до 10 мм – у 3,1% (1 результаті). Водночас хибно негативні та хибно позитивні результати для ЛВ 11L не виявлено, оскільки всі результати були істинно негативні (табл. 4.2).

Отже, КТ для визначення ураження ЛВ розміром до 10 мм показує великий відсоток хибно негативних результатів – 21,9% та незначний відсоток хибно позитивних результатів – 6,2%, що може знижувати чутливість, специфічність і точність для цих груп ЛВ.

Аналіз чутливості, специфічності й точності КТ у визначенні ураження незмінених ЛВ розміром до 10 мм в порівнянні з остаточним діагнозом після шийної медіастиноскопії показав на досить низькі значення цих показників.

Результати досліджень показали, що чутливість, специфічність і точність визначення метастазування у ЛВ розміром до 10 мм у пацієнтів з РЛ становлять 41,9%, 58,1% та 46,8% відповідно (табл. 4.3). Встановлені показники вказують на низький відсоток ефективності застосування КТ у визначенні метастатичного ураження медіастинальних ЛВ у пацієнтів з РЛ,

що вказує на необхідність застосування інвазивних методів діагностики, зокрема ШМ.

Таблиця 4.3

Аналіз чутливості, специфічності та точності комп'ютерної томографії у визначенні ураження незмінених лімфатичних вузлів в порівнянні з остаточним діагнозом після шийної медіастиноскопії

Показники	Чутливість, %	Специфічність, %	Точність, %
ЛВ розміром до 10 мм	41,9	58,1	46,8

Отже, оцінюючи діагностичну цінність параметрів КТ і результатів ШМ для виявлення метастазів у незмінених ЛВ за наявності РЛ, можна зробити висновок, що КТ є малоінформативною під час виявлення частоти метастатичного ураження незбільшених медіастинальних ЛВ.

4.2. Аналіз частоти метастатичного ураження змінених медіастинальних лімфовузлів за даними комп'ютерної томографії та шийної медіастиноскопії

Дискутабельним залишається питання щодо вибору тактики лікування (хірургічне чи хіміотерапевтичне) хворих на РЛ із N2. Дослідження показують [124], що неoad'ювантна хіміотерапія може збільшити довгострокову виживаність пацієнтів із N2-статусом. Тому точне передопераційне визначення N-стадії залишається важливим аспектом для вибору тактики лікування пацієнтів на РЛ. КТ як перший етап діагностики дає змогу оцінити розмір ЛВ. Однак, якщо вузли нормального розміру можуть містити мікроскопічні метастази, то збільшення ЛВ середостіння може бути спричинене кількома чинниками: 1) доброякісні причини (наприклад, реактивна гіперплазія пухлини або пов'язана з нею пневмонія, або ателектаз, саркоїдоз, туберкульоз та інші.); 2) метастатичне ураження ЛВ,

що часто спостерігається за наявності РЛ. Епідеміологічні дані показують, що незлоякісні збільшені ЛВ спостерігаються частіше у популяціях, де такі захворювання, як гістоплазмоз або грибові захворювання, є ендемічними [125].

Щодо метастатичного ураження ЛВ середостіння у хворих на РЛ, то вони частіше уражаються за таких гістологічних типів пухлин, як аденокарцинома або недиференційовані пухлини легень, які є значно агресивнішими [126]. Тому гістологічне вивчення ЛВ є критичним прогностичним чинником.

Аналіз результатів показав, що різні підвиди NSCLC і SCLC та показник T були значущими чинниками збільшення ЛВ середостіння. Так, здебільшого пацієнти з аденокарциномою – 19,6% (22) та плоскоклітинним раком – 10,7% (12) за NSCLC мали розміри лімфовузлів більш як 20 мм (рис. 4.8). Поряд із цим такі розміри мали й 14,3% (16) пацієнтів з дрібноклітинною карциномою за SCLC (рис. 4.8). Однаково низькі показники спостерігалися у пацієнтів з розмірами ЛВ 10–15 мм – 1,8% (2) з аденокарциномою, 2,7% (3) з плоскоклітинним раком та 2,7% (3) з дрібноклітинним РЛ (рис. 4.8).

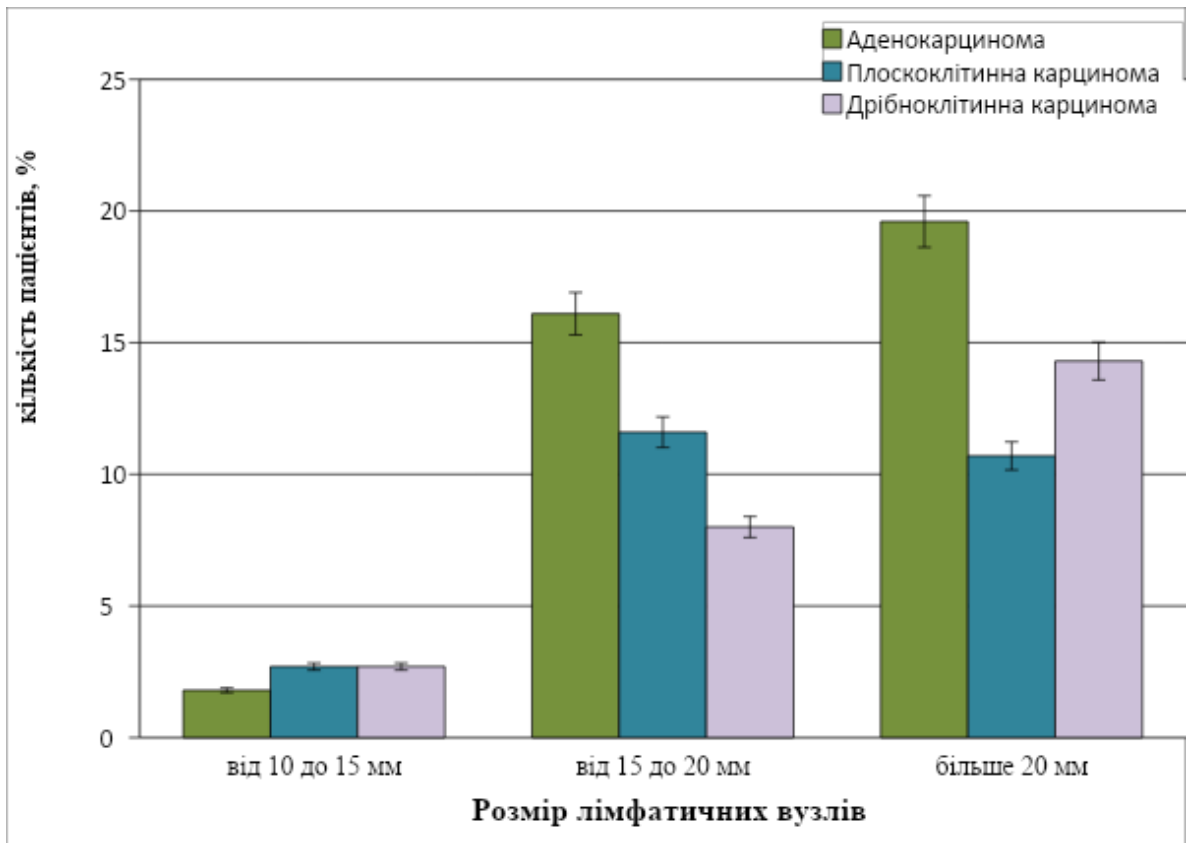


Рис. 4.8. Кількість пацієнтів зі збільшеними лімфатичними вузлами за наявності різних типів раку легень

Отже, дослідження показали, що найчастіше метастазує у ЛВ середостіння аденокарцинома, плоскоклітинна карцинома і дрібноклітинна карцинома.

Аналіз результатів показав, що збільшені ЛВ найчастіше зустрічалися в правих паратрахеальних групах у хворих на РЛ, порівнюючи з іншими групами. Так, пацієнтів з 2R і 4R ЛВ розмірами 15–20 мм було 5,4% (6) і 7,1% (8) пацієнтів відповідно, а розмірами 20–30 мм було 11,6% (13) і 15,2% (17) пацієнтів відповідно (рис. 4.9).

Щодо лівих паратрахеальних груп ЛВ, то кількість пацієнтів зі збільшенням цих ЛВ була значно меншою. Встановлено, що кількість пацієнтів з розмірами 15–20 мм 2L і 4L ЛВ була 3,6% (4) та 2,7% (3) відповідно (рис. 4.9). Кількість пацієнтів з розмірами більш як 20 мм 2L і 4L ЛВ становила 4,5% (5) та 6,3% (7) відповідно (рис. 4.9).

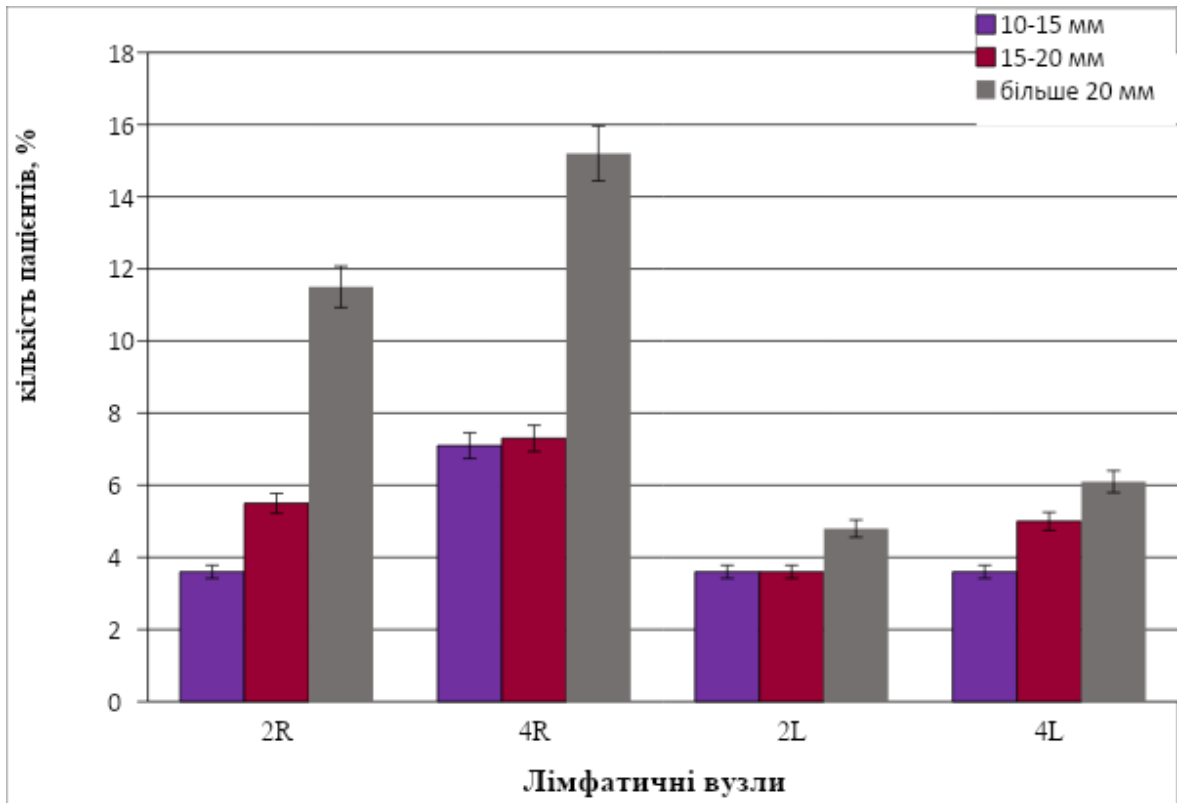


Рис. 4.9. Частота виявлення пацієнтів з раком легень зі збільшеними розмірами верхніх і нижніх паратрахеальних лімфовузлів, досліджених методом комп'ютерної томографії

Відсоток пацієнтів, у яких на томограмах ЛВ мали розміри 10–15 мм, також визначався. Так, найбільше пацієнтів було з розмірами 10–15 мм нижніх паратрахеальних ЛВ, що знаходяться праворуч – 4R: таких пацієнтів було 7,1% (8) (рис. 4.9). Кількість 2R, 4L та 2L ЛВ розміром 10–15 мм була однаковою мірою – у 3,6% (4) пацієнтів (рис. 4.9).

Під час дослідження субкаринальних ЛВ методом КТ виявлено значну кількість пацієнтів зі збільшеними ЛВ станції 7 – 7,1% (8) з розмірами ЛВ 10–15 мм, 8% (9) з розмірами ЛВ 15–20 мм та 16,9% (19) з розмірами 20–30 мм (рис. 4.10).

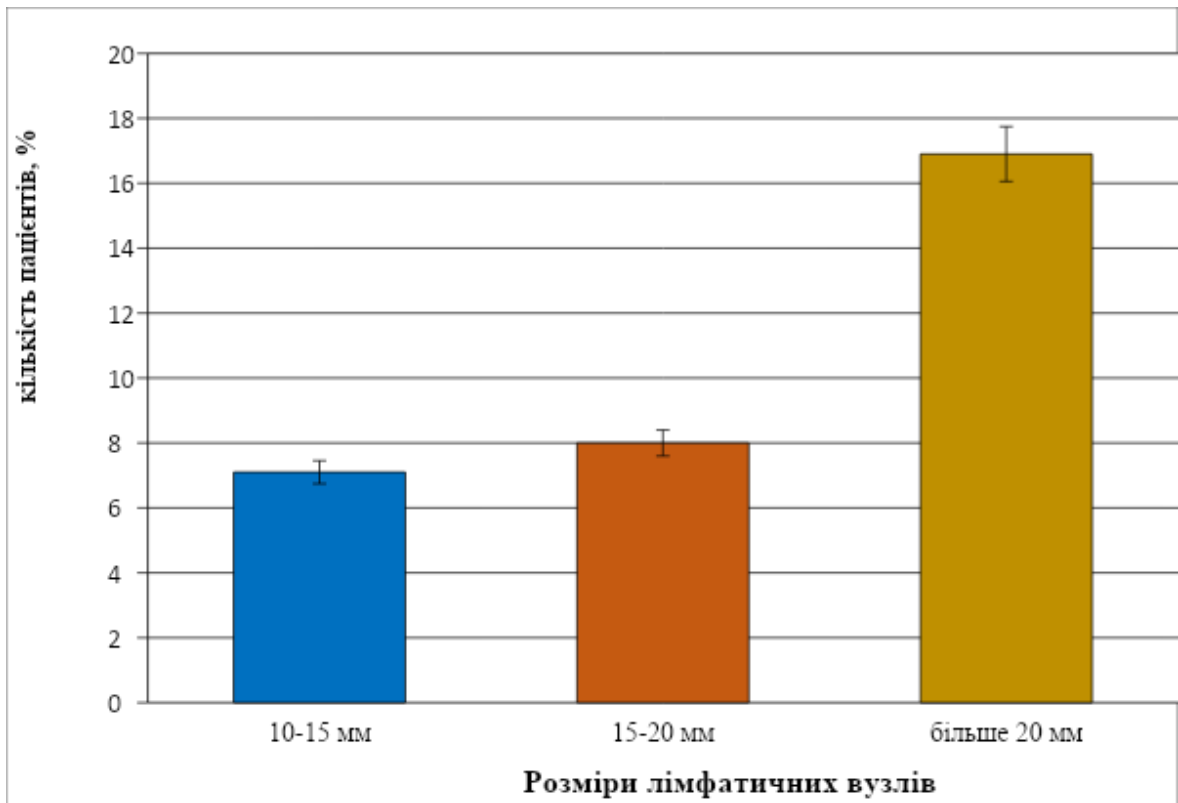


Рис. 4.10. Частота виявлення пацієнтів з раком легень зі збільшеними розмірами субкаринальних лімфатичних вузлів, досліджених методом комп'ютерної томографії

Імовірно, субкаринальні ЛВ чутливі до метастатичного ураження у пацієнтів з РЛ, на що вказують результати КТ.

Дослідження розмірів ЛВ кореня легені показало, що найбільше пацієнтів виявлено зі збільшеними ЛВ 10R розмірами більш як 20 мм – 6,3% (7) пацієнтів (рис. 4.11). Менше пацієнтів виявлено зі збільшеними ЛВ 10L та 11L розмірами більш як 20 мм – 5,4% (6) пацієнтів та 4,5% (5) пацієнтів відповідно (рис. 4.15). Щодо розмірів 15–10 мм ЛВ кореня легені, то відсоток таких пацієнтів був наступний: 2,7% (3) зі збільшеними розмірами ЛВ 10R; 3,6% (4) – 10L ЛВ та 1,8% (2) – 11L ЛВ (рис. 4.11).

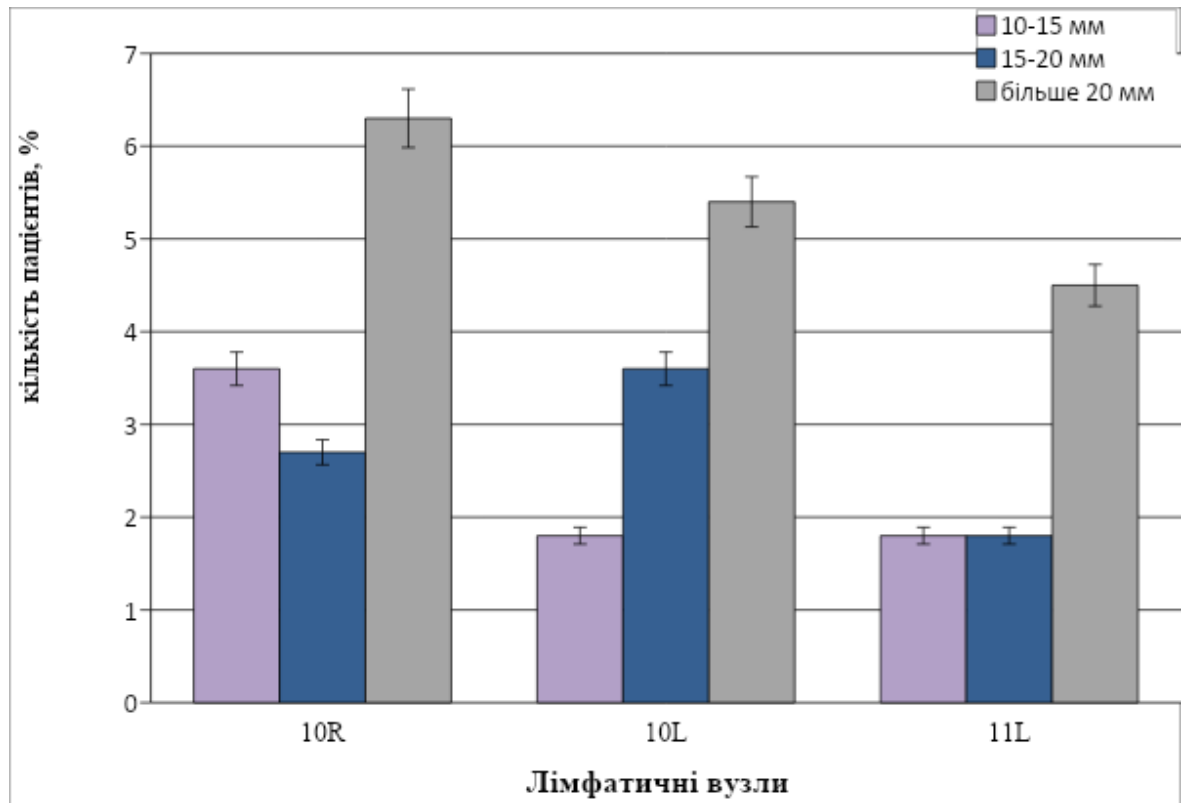


Рис. 4.11. Частота виявлення пацієнтів з раком легень зі збільшеними розмірами лімфатичних вузлів кореня легені та інтерлобарних лімфовузлів, досліджених методом комп'ютерної томографії

Пацієнтів з розмірами ЛВ 10–15 мм було: 3,6% (4) з ЛВ 10R; 1,8% (2) з ЛВ 10L; 1,8% (2) з ЛВ 11L (рис. 4.11).

Збільшення ЛВ, виявлене методом КТ, імовірно, вказує на метастатичне ураження ЛВ у пацієнтів з РЛ, проте це є досить суперечливим. Окрім того, стадія Т не завжди корелює зі збільшенням ЛВ, за нашими даними. Тому для диференційного аналізу різних груп та розмірів ЛВ середостіння та морфологічного вивчення ЛВ у пацієнтів з РЛ 89 пацієнтам проводили ШМ з наступним гістологічним дослідженням 205 збільшених ЛВ (із загальної кількості досліджених 237 ЛВ) за даними КТ. Розподіл за розмірами збільшених ЛВ був наступним: 16,9% (40) ЛВ розмірами 10–15 мм, 41,8% (99) ЛВ розмірами 15–20 мм та 27,8% (66) ЛВ розмірами більш як 20 мм (рис. 4.12).

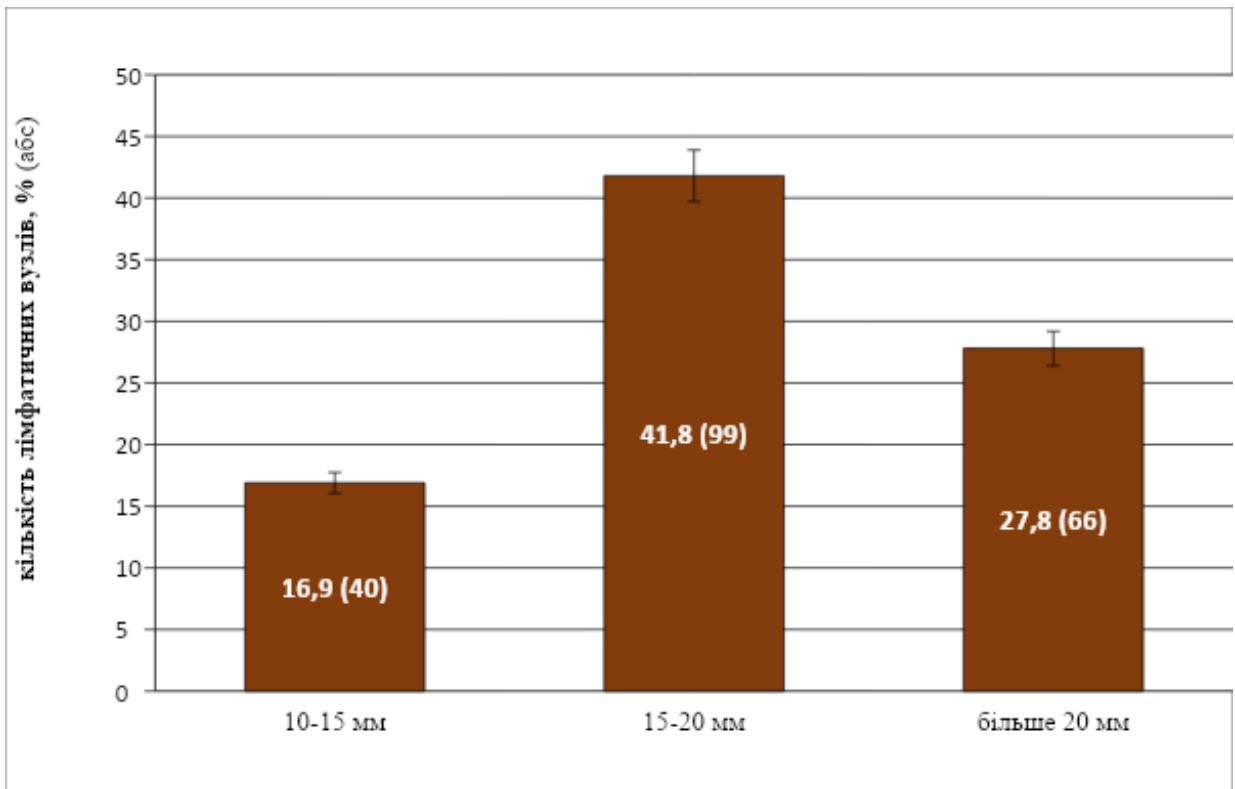


Рис. 4.12. Кількість збільшених вузлів, що підлягали біопсії за допомогою методу шийної медіастиноскопії з наступним гістологічним дослідженням

Серед ЛВ розміром 10–15 мм, які були взяті для дослідження, найбільше було верхніх і нижніх ЛВ паратрахеальної зони, що загалом становило 8,5% (20) ЛВ: 2R – 1,7% (4); 4R – 3,4% (8); 2L – 1,7% (4); 4L – 1,7% (4) (рис. 4.13). Кількість субкаринальних ЛВ (секція 7), скринінг яких проводили методом ШМ, становила 5,1% (12) ЛВ (рис. 4.13). Найменше аналізувалося ЛВ секцій 10 і 11: 10R – 1,7% (4); 10L – 0,8% (2); 11L – 0,8% (2) (рис. 4.13).

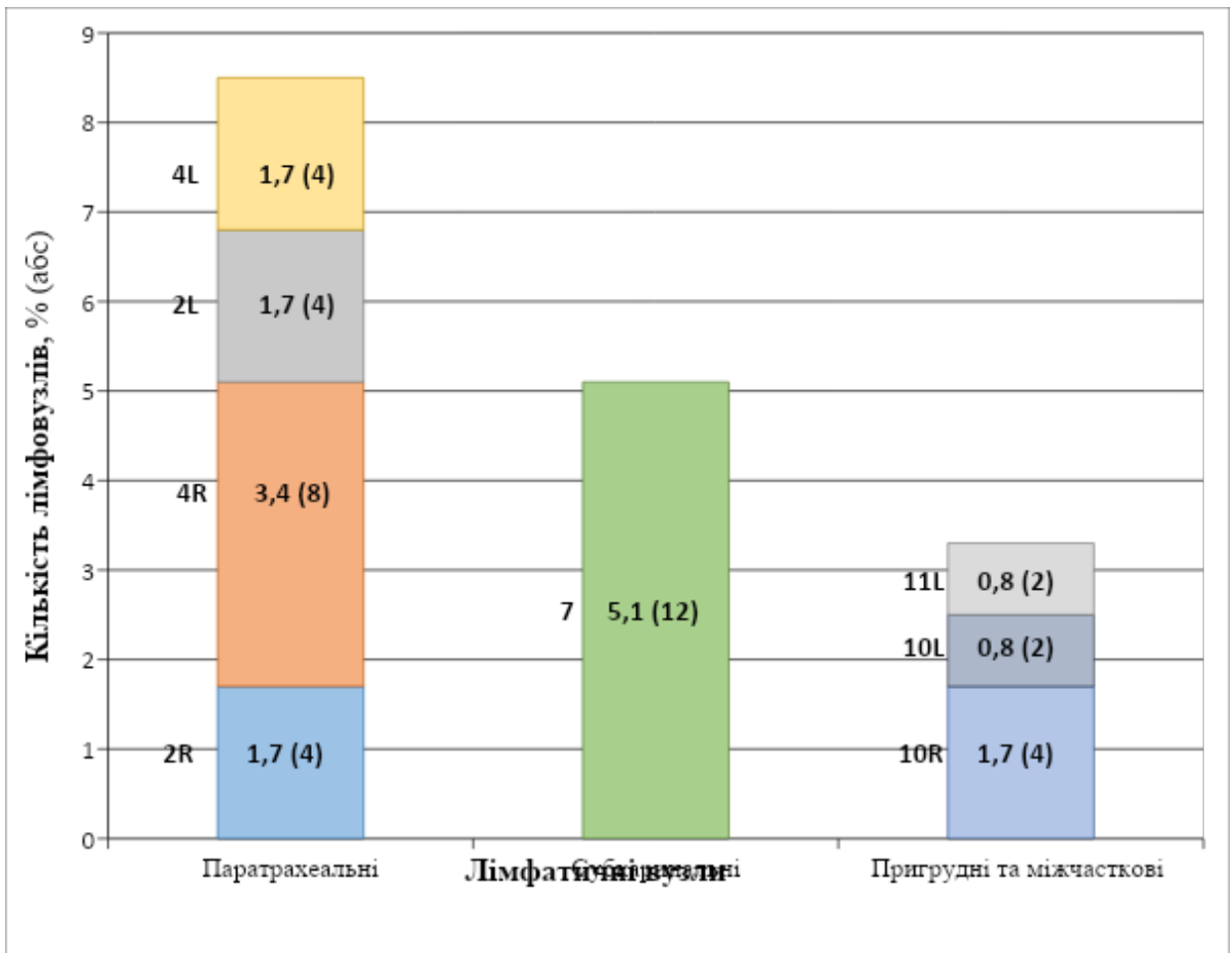


Рис. 4.13. Кількість лімфатичних вузлів розміром 10–15 мм у пацієнтів з раком легень, взятих для дослідження методом шийної медіастиноскопії

Для дослідження методом ШМ також було виконано біопсію ЛВ розміром 15–20 мм. Найбільше також було верхніх і нижніх ЛВ паратрахеальної зони – 21,9% (52) ЛВ: 2R – 8,9% (21); 4R – 5,9% (14); 2L – 4,6% (11); 4L – 2,5% (6) (рис. 4.14). Кількість субкаринальних ЛВ становила 11,8% (28) (рис. 4.14). Найменше аналізувалося ЛВ кореня легені та міждольових ЛВ: 10R – 2,5% (6); 10L – 2,1% (5); 11L – 3,4% (8) (рис. 4.14).

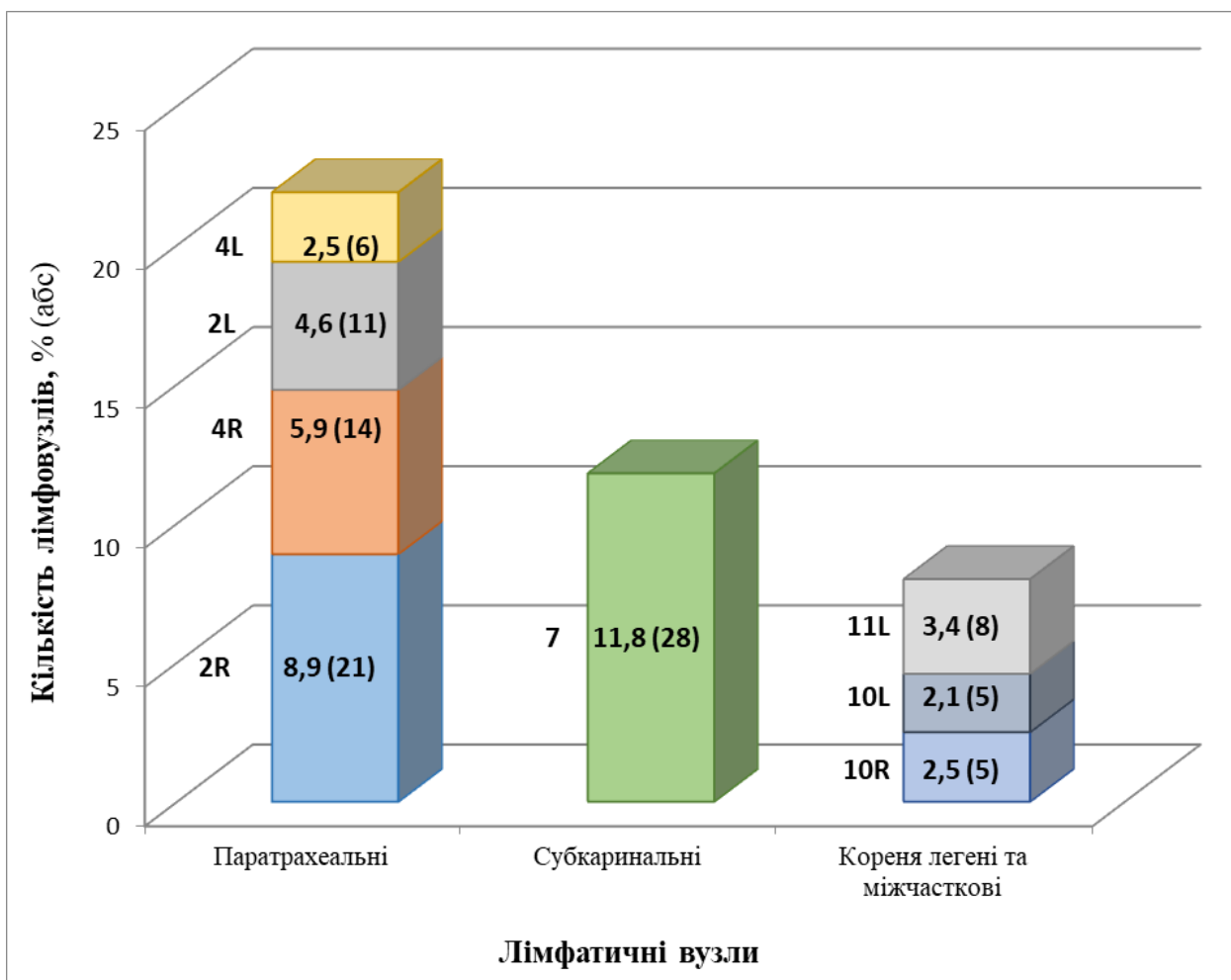


Рис. 4.14. Кількість лімфатичних вузлів розміром 15–20 мм у пацієнтів з раком легень, взятих для дослідження методом шийної медіастиноскопії

Подібна тенденція в аналізі ЛВ за ШМ спостерігалася і для ЛВ розміром від 20 мм. Так, кількість ЛВ паратрахеальної зони була найбільшою і становила 15,6% (37). Розподіл між ЛВ був наступним: 2R – 5,9% (14); 4R – 4,6% (11); 2L – 3,4% (8); 4L – 1,7% (4) (рис. 4.15).

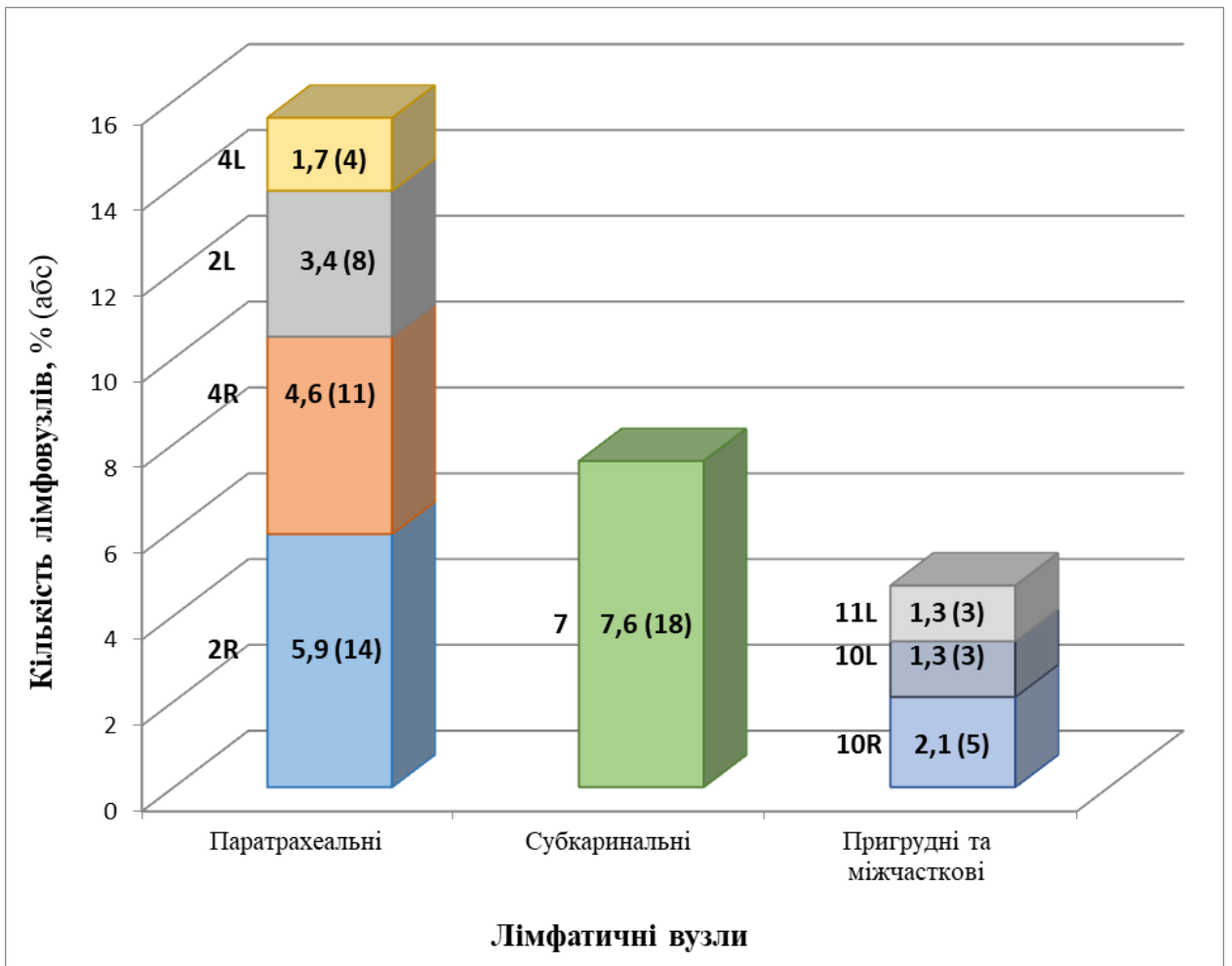


Рис. 4.15. Кількість лімфатичних вузлів розміром 20–30 мм у пацієнтів з раком легень, взятих для дослідження методом шийної медіастиноскопії

Для гістологічного аналізу субкаринальних ЛВ методом ШМ аналізувалося 7,6% (18) ЛВ, що мали розміри більш як 20 мм (рис. 4.16). Для скринінгу ЛВ групи 10 і 11 відбирали 2,1% (5) 10R ЛВ, 1,3% (3) ЛВ 10L та 1,3% (3) ЛВ 11L (рис. 4.15).

Ураження ЛВ середостіння вказує на дуже негативний прогностичний чинник як для операбельності, так і для середньої виживаності. Тому ШМ відіграє важливу роль у стадіюванні РЛ, оскільки пацієнти з ураженими ЛВ, які діагностовані під час ШМ, за умов відсутності відповідного лікування можуть мати низький відсоток резектабельності та низький відсоток п'ятирічної середньої виживаності.

Після гістологічного аналізу ЛВ визначали частоту метастатичного ураження цих вузлів. Встановлено, що з 205 (100%) досліджених ЛВ метастатичне ураження виявлено в 166 (81%) ЛВ (рис. 4.16).

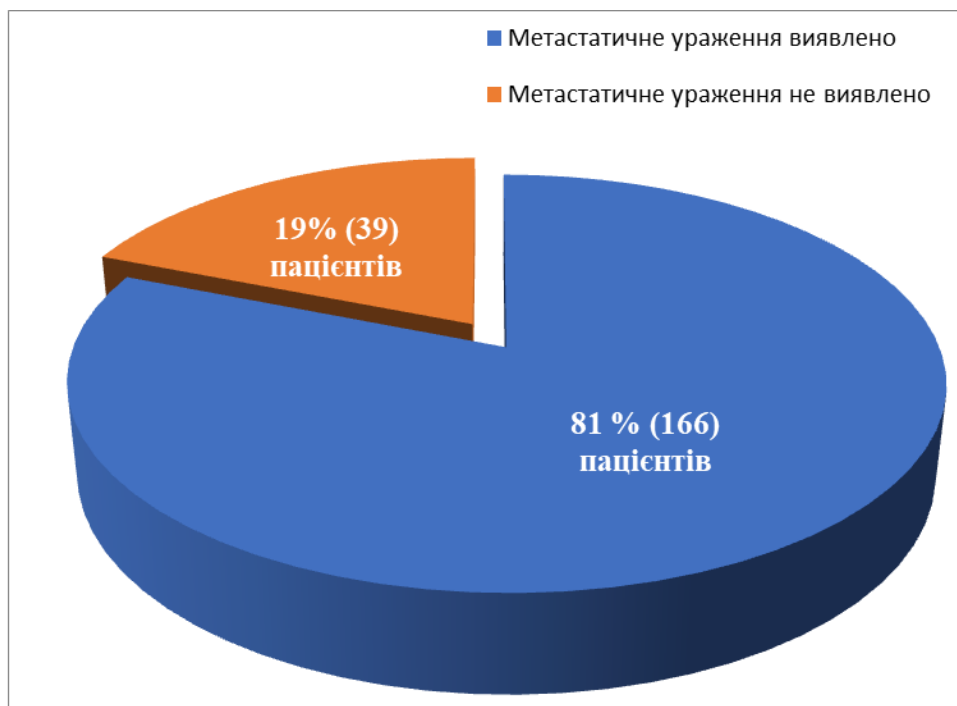


Рис. 4.16. Частота виявлення метастатично уражених лімфатичних вузлів у пацієнтів після шийної медіастиноскопії та гістологічного аналізу зразків

Гістологічне дослідження отриманих 205 зразків збільшених ЛВ показало, що здебільшого ураження вузлів середостіння спостерігається за наявності аденокарциноми у пацієнтів з NSCLC. Так, гістологічний аналіз зразків ЛВ, отриманих під час ШМ, показав, що у пацієнтів, у яких за даними КТ розміри ЛВ становили 10–15 мм, найбільше уражалися метастатичним процесом 4R ЛВ – 2% (4) (табл. 4.4). Серед ЛВ розміром 15–20 мм частота ураження ЛВ наступна: у 3,4% (7) випадках уражені 4R ЛВ; у 6% (12) ураження виявляється в субкаринарних вузлах; у 1% (2) ЛВ виявлено ураження 4L; у 3% (6) виявлено ураження 2L ЛВ (табл. 4.4).

У пацієнтів з розмірами ЛВ більш як 20 мм ураження ЛВ наступне: 3,4% (7) – 4R ЛВ; 6,3% (13) – субкаринальні ЛВ; 3% (6) – 2L; 3,4% (7) – 2R (табл. 4.4).

Таблиця 4.4

Частота виявлення метастатичного ураження лімфатичних вузлів за різних підтипів недрібноклітинного раку легень

Розмір ЛВ за КТ	Лімфатичні вузли	NSCLC		
		Плоскоклітинна карцинома	Аденокарцинома	Крупноклітинний рак
		% (абс. к-сть)	% (абс. к-сть)	% (абс. к-сть)
10–15 мм	2R	0,5 (1)	1 (2)	
	4R	1 (2)	1 (2)	
	2L	1 (2)	1 (2)	
	4L	0,5 (1)		
	7	2 (4)	2 (4)	
	10R	1 (2)		
15–20 мм	2R	3 (6)	2 (4)	
	4R	1 (2)	3,4 (7)	
	2L	3 (6)	3 (6)	
	4L		1 (2)	
	7	3 (6)	6 (12)	
	10R	2,4 (5)	0,5 (1)	
Більш як 20 мм	2R	3 (6)	3,4 (7)	0,5 (1)
	4R	1,3 (2)	3,4 (7)	0,5 (1)
	2L	2 (4)	3 (6)	0,5 (1)
	4L	0,5 (1)	0,5 (1)	
	7	1,4 (3)	6,3 (13)	0,5 (1)
	10R		2,4 (5)	

За наявності плоскоклітинної карциноми в пацієнтів з NSCLC уражається менша кількість ЛВ, ніж за аденокарциноми. Проте слід зазначити, що найчутливішими до метастатичного ураження були субкаринальні ЛВ. Їх ураження спостерігалось у 2% (4) ЛВ розміром 10–15 мм, у 6% (12) випадків з розміром ЛВ за даними КТ 15–20 мм, та у 6,3% (13) випадках з розміром ЛВ за даними КТ 20–30 мм (табл. 4.4).

Однаковою мірою уражалися ЛВ 4R розміром 15–20 мм – у 3,4% (7) зразків та ЛВ 2R та 4R розміром більш як 20 мм – у 3,4% (7) зразків (табл. 4.4.). Виявлені поодинокі випадки ураження ЛВ 2R, 4R, 2L і 7 за наявності крупноклітинного РЛ (табл. 4.4).

Гістологічний аналіз ЛВ за дрібноклітинної карциноми у пацієнтів з SCLC показав, що за цього різновиду РЛ уражаються такі ЛВ: 2R – 0,5% (1); 4R – 1% (2); 4L – 1,4% (3) та 7 – 3% (6) у пацієнтів, у яких за даними КТ розміри ЛВ були 10–15 мм (табл. 4.5).

У пацієнтів, у яких за даними КТ розміри ЛВ були 15–20 мм, уражалися такі ЛВ: 2R – 3,9% (8); 4R – 2% (4); 4L – 2% (4) та 7 – 4,4% (9) (табл. 4.5).

Відсоток виявлення ураження ЛВ середостіння у пацієнтів з розмірами ЛВ 20–30 мм за дрібноклітинної карциноми був наступний: 2R – 0,5% (1); 4R – 1% (2); 4L – 1% (2) та 7 – 1% (2) (табл. 4.5).

Таблиця 4.5

Частота виявлення метастатичного ураження лімфатичних вузлів за різних підтипів дрібноклітинного раку легень

Розмір ЛВ за КТ	ЛВ	SCLC	
		Дрібноклітинна карцинома	Вівсяноклітинний рак
		% (абс. к-сть)	% (абс. к-сть)
10–15 мм	2R	0,5 (1)	
	4R	1 (2)	
	4L	1,4 (3)	
	7	3 (6)	
15–20 мм	2R	3,9 (8)	0,5 (1)
	4R	2 (4)	0,5 (1)
	4L	2 (4)	0,5 (1)
	7	4,4 (9)	0,5 (1)
Більш як 20 мм	2R	0,5 (1)	
	4R	1 (2)	
	4L	1 (2)	
	7	1 (2)	

Отже, саме гістологічний аналіз ЛВ після ШМ у пацієнтів з недрібноклітинним та дрібноклітинним РЛ може визначати подальшу схему лікування цих пацієнтів (хірургічне видалення пухлини, променева терапія, хіміотерапія, таргетна терапія чи імунотерапія). Це вказує на те, що у досвідчених руках своєчасне виконання ШМ може виявити метастатичні процеси у ЛВ середостіння та сприяти своєчасному ефективному лікуванню та підвищенню надалі середньої виживаності. З результатів випливає, що підтверджене метастатичне ураження ЛВ середостіння за допомогою КТ

вимагає провести таким пацієнтам медіастиноскопію та довести морфологічно ураження вузлів.

Аналіз діагнозу КТ до та після ШМ показав, що у пацієнтів найчастіше виявлялися хибно позитивні результати за менших розмірів ЛВ, і такі пацієнти зазвичай мали гістологічний діагноз аденокарциноми. Так, хибно позитивний результат спостерігався для розмірів ЛВ 10–15 мм – у 17,5% (7) зразків, 15–20 мм – у 15% (15) випадків та для ЛВ розмірами більш як 20 мм – у 12% (8) випадків (табл. 4.6).

Таблиця 4.6

Частота хибно позитивних і хибно негативних результатів пухлинного ураження збільшених лімфатичних вузлів у пацієнтів з раком легень, досліджених за допомогою комп'ютерної томографії

ЛВ	Лімфатичні вузли розміром 10–15 мм за даними КТ (n=40)		Лімфатичні вузли розміром 15–20 мм за даними КТ (n=99)		Лімфатичні вузли розміром більш як 20 мм за даними КТ (n=66)	
	Хибно позитивний % (абс. к-сть)	Хибно негативний % (абс. к-сть)	Хибно позитивний % (абс. к-сть)	Хибно негативний % (абс. к-сть)	Хибно позитивний % (абс. к-сть)	Хибно негативний % (абс. к-сть)
Верхні та нижні паратрахеальні лімфовузли верхнього середостіння						
2R		2,5 (1)	2 (2)	1 (1)	3 (2)	4,5 (3)
4R	2,5 (1)		2 (2)	3 (3)	4,5 (3)	1,5 (1)
2L	2,5 (1)		3 (3)	-	-	-
4L	2,5 (1)	2,5 (1)	-	3 (3)	1,5 (1)	1,5 (1)
Субкаринальні лімфатичні вузли						
7	7,5 (3)	5 (2)	5 (5)	1 (1)	3 (2)	1,5 (1)

Продовження таблиці 4.5

ЛВ	Лімфатичні вузли розміром 10–15 мм за даними КТ (n=40)		Лімфатичні вузли розміром 15–20 мм за даними КТ (n=99)		Лімфатичні вузли розміром більш як 20 мм за даними КТ (n=66)	
	Хибно позитивний % (абс. к-сть)	Хибно негативний % (абс. к-сть)	Хибно позитивний % (абс. к-сть)	Хибно негативний % (абс. к-сть)	Хибно позитивний % (абс. к-сть)	Хибно негативний % (абс. к-сть)
<i>Лімфатичні вузли кореня легені</i>						
10R	2,5 (1)	2,5 (1)	3 (3)	1 (1)	-	1,5 (1)
Всього	17,5 (7)	12,5 (5)	15 (15)	9 (9)	12 (8)	10,5 (7)

Хибно негативний коефіцієнт КТ під час оцінення вузлів середостіння досягав 12,5% (5) випадків для ЛВ розміром 10–15 мм, 9% (9) – для вузлів розміром 15–20 мм та 10,5% (7) випадків для ЛВ понад 20 мм. Отже, у разі зниження розмірів вузлів кількість хибно негативних результатів зростає (табл. 4.6).

Найбільше хибно негативних результатів за даними КТ було для верхніх та нижніх паратрахеальних лімфовузлів середостіння розміром 15–20 мм за даними КТ (табл. 4.6).

Зі збільшенням розмірів ЛВ знижувалася кількість хибно позитивних результатів – з 17,5% до 12%, також знижувалася кількість хибно негативних результатів за даними КТ (табл. 4.6).

Результати досліджень чутливості, специфічності та точності у визначенні метастазування у ЛВ з різними збільшеними розмірами показали, що зі збільшенням розмірів ЛВ підвищувалися значення цих показників. Так, для вивчення ЛВ розміром 10–15 мм значення чутливості, специфічності та точності становили 38,6%, 65,7% та 47,7% відповідно (табл. 4.7).

Таблиця 4.7

Аналіз чутливості, специфічності та точності комп'ютерної томографії у визначенні ураження змінених лімфатичних вузлів у порівнянні з остаточним діагнозом після шийної медіастиноскопії

Показники	Чутливість, %	Специфічність, %	Точність, %
ЛВ розміром 10–15 мм	38,6	65,7	47,7
ЛВ розміром 15–20 мм	46,4	68,3	51,2
ЛВ розміром більш як 20 мм	57,8	72,3	58,5

Для визначення метастазування у ЛВ розміром 15–20 мм результати чутливості, специфічності та точності для КТ становили 46,4%, 68,3% і 51,2% відповідно (табл. 4.7). Водночас для ЛВ розміром понад 20 мм значення чутливості, специфічності та точності становили 57,8%, 72,3% та 58,5% відповідно (табл. 4.7).

Отже, частота хибно негативних результатів КТ зростає зі зменшенням розмірів ЛВ, а також може бути вищою за захворювання на аденокарциному, порівнюючи з плоскоклітинним раком та дрібноклітинною карциномою. Це можна враховувати для точного вивчення N-стадії, що стає все більш і більш необхідним, оскільки передопераційна індукційна хіміотерапія та променева терапія успішно використовуються для покращення виживаності пацієнтів у деяких випадках.

Отже, результати наших досліджень показали, що результати КТ (збільшення ЛВ) мають бути підтверджені біопсією та гістологічним дослідженням. Окрім того, це стосується також хворих на РЛ, у яких за результатами КТ незбільшені ЛВ середостіння, оскільки чутливість, специфічність і точність КТ для незмінених ЛВ у пацієнтів з РЛ досить низькі: 41,9%, 58,1% і 46,8% відповідно для ЛВ розміром до 10 мм. Метод

ШМ є досить перспективним і може з мінімальною травматизацією і поодинокими ускладненнями (підтверджено нашими дослідженнями) сприяти скринінгу незмінених ЛВ у пацієнтів з РЛ в окремих, індивідуальних випадках. Тому, оскільки КТ має низьку специфічність у визначенні ураження збільшених та незбільшених вузлів, перш ніж пацієнту буде скасовано або рекомендовано хірургічне втручання, необхідно підтвердити ураження ЛВ за допомогою біопсії. Хоча, за нашими результатами, роль КТ обмежена у визначенні метастатичного ураження незмінених або змінених ЛВ, вона важлива, оскільки цей метод нетравматично дає можливість візуально оцінити ЛВ, первинну пухлину та віддалені метастази.

Отже, підсумовуючи власні дослідження, можна стверджувати, що застосування ШМ є важливим методом у діагностиці ураження медіастинальних ЛВ у пацієнтів із РЛ, що доповнює неінвазивні методи діагностики та має суттєве прогностичне значення. Отримані дані розширюють уявлення про морфологічну діагностику РЛ та прогноз даного захворювання, що суттєво вплине на вибір методів лікування.

РОЗДІЛ 5. ОСОБЛИВОСТІ ПРОГНОСТИЧНИХ КРИТЕРІЇВ СТАНУ МЕДІАСТИНАЛЬНИХ ЛІМФОВУЗЛІВ У ПАЦІЄНТІВ З РАКОМ ЛЕГЕНЬ ПІСЛЯ ШИЙНОЇ МЕДІАСТИНОСКОПІЇ АБО ІНТРАОПЕРАЦІЙНОГО ВИДАЛЕННЯ

Як показують результати наших досліджень, у пацієнтів з РЛ і відсутністю віддалених метастазів найважливішою прогностичною інформацією є неопластичні ураження ЛВ середостіння. Тому точне медіастинальне визначення стадії є обов'язковим для оцінення прогнозу та вибору плану лікування. Пацієнти з метастазами у ЛВ середостіння мають розглядатися як кандидати на мультимодальне лікування, яке може містити або не містити хірургічне втручання. За нашими результатами, використання КТ та ПЕТ-КТ краще за інші неінвазивні методи. Однак обидва мають обмежену чутливість і специфічність, тому інвазивне визначення рекомендовано для всіх пацієнтів із медіастинальною лімфаденопатією та потенційно резектабельним РЛ.

Серед інвазивних методів визначення N-стадії РЛ медіастиноскопію можна вважати золотим стандартом. Запровадження ендоскопічних методів, таких, як EBUS-TBNA та тонкоголкова аспірація під контролем ультразвуку (EUS-FNA), також є одним із підходів до визначення N-стадії РЛ. І ці методи також можна рекомендувати як перший вибір для інвазивного визначення N-стадії.

Одним із завдань нашого дослідження було порівняння чутливості, специфічності та точності двох інвазивних методів дослідження – EBUS-TBNA та ШМ у визначенні ураження ЛВ.

Під час проведення хірургічного втручання не було обмежень щодо таких характеристик пацієнта, як стать і вік. Попри значну кількість наявних інвазивних діагностичних методик біопсії ЛВ, у літературі немає єдиної думки щодо ефективності їх застосування. Не проведене порівняльне оцінення чутливості, специфічності та точності методик забору біопсійного матеріалу.

У нашій роботі досліджуваними різновидами втручань були EBUS-TBNA та медіастиноскопія. Для порівняння двох методів використовували результат хірургічного втручання з видалення первинної пухлини з дисекцією ЛВ середостіння. Абсолютні числа розділені на істинно позитивні, істинно негативні, хибно позитивні та хибно негативні. Показниками остаточних результатів були чутливість, специфічність, точність. Окрім того, було проаналізовано частоту ускладнень для кожної процедури.

За допомогою EBUS-TBNA отримували зразки біопсії в режимі реального часу з ЛВ 4R, 10R, ЛВ станції 7, ЛВ 11R, 4L, 10L і 11L, які є відповідними станціями для визначення N-стадії РЛ. Після виконання EBUS-TBNA 11 пацієнтам з РЛ, зокрема з NSCLC, проводили хірургічне лікування, переважно лобектомію, яку здійснювали 54,5% (6) пацієнтів (табл. 5.1).

Таблиця 5.1

Різновиди хірургічного лікування після EBUS-TBNA

Хірургічне лікування після EBUS-TBNA	Кількість пацієнтів	
	Абс. к-сть	%
Атипова резекція легені	1	9,1
Лобектомія	6	54,5
Білобектомія	2	18,2
Пневмонектомія	1	9,1
Різновиди трахео-бронхопластичних операцій	1	9,1

Окрім того, 18,2% (2) пацієнтів проводили білобектомію, 9,1% (1) пацієнтів – атипову резекцію легені, 9,1% (1) пацієнтів – пневмонектомію та 9,1% (1) пацієнтів – трахео-бронхопластичну операцію (табл. 5.1). Усім пацієнтам з РЛ як після виконання EBUS-TBNA, так і після хірургічного

лікування, проводили гістологічне дослідження для визначення ураження ЛВ середостіння.

Результати проведених досліджень показали, що частота ураження паратрахеальних і субкаринальних ЛВ у пацієнтів з РЛ, яким виконувалася EBUS-TBNA, була наступною: у 27,3% (3) пацієнтів уражалися нижні паратрахеальні ЛВ, що знаходяться праворуч (4R), та у 45,5% (5) випадків – субкаринальні ЛВ (станція 7) (рис. 5.1).

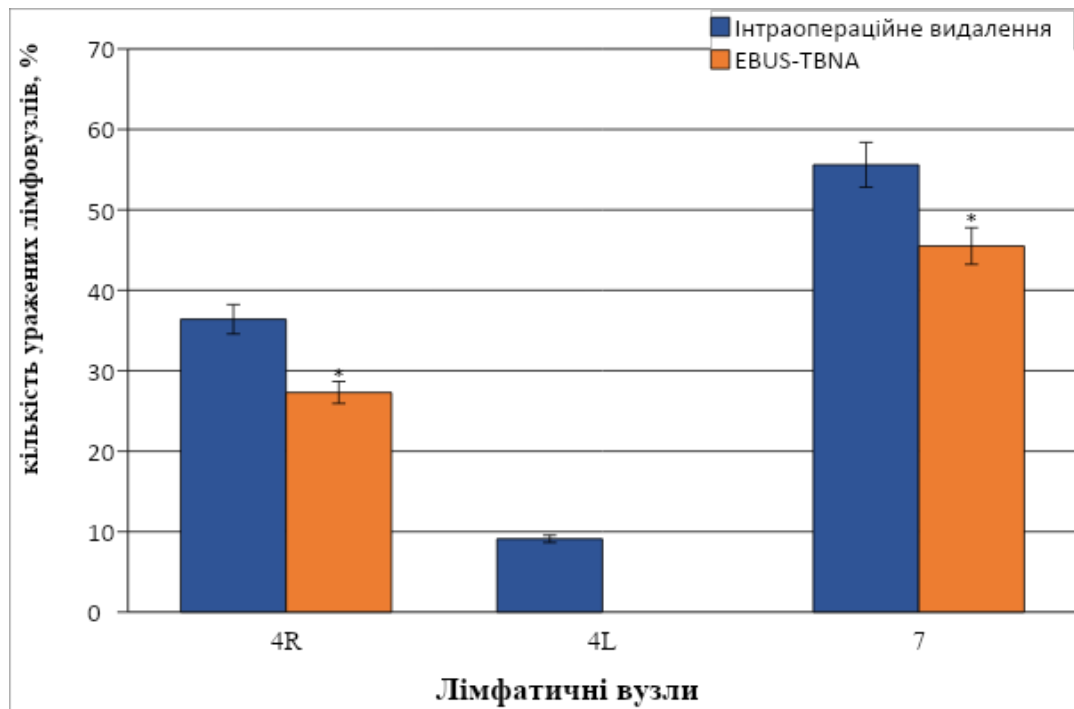


Рис. 5.1. Частота ураження паратрахеальних і субкаринальних лімфатичних вузлів, видалених інтраопераційно, у пацієнтів з раком легень, попередньо яким виконувалася EBUS-TBNA

Примітка: * – статистично істинна різниця проти показників після інтраопераційного видалення лімфатичних вузлів, $p \leq 0,05$

Не виявлено метастатичного ураження нижніх паратрахеальних ЛВ, що знаходяться ліворуч (4L). Водночас у ході дослідження ураження ЛВ, які видалені інтраопераційно, частота ураження паратрахеальних і субкаринальних ЛВ у пацієнтів з РЛ була такою: 36,4% (4) ЛВ нижніх паратрахеальних, що знаходяться праворуч; 9,1% (1) нижніх паратрахеальних ЛВ, що знаходиться ліворуч та 45,5% (5) субкаринальних ЛВ (рис. 5.1). З

результатів видно, що спостерігалася статистично істинна різниця в показниках ураження ЛВ, досліджених після EBUS-TBNA та видалених інтраопераційно ($p \leq 0,05$) (рис. 5.1). Виявлено по одному хибно негативному результату в ураженні ЛВ 4R і 4L та два хибно негативних результати в ураженні ЛВ станції 7 після EBUS-TBNA.

Щодо дослідження ЛВ кореня легені (станція 10) та міждольових вузлів (станція 11), то не виявлено ураження вузлів, що знаходяться ліворуч (10L), проте виявлено ураження ЛВ кореня легені, що знаходяться праворуч (10R). Так, після EBUS-TBNA спостерігалосся ураження 45,5% (5) ЛВ 10R, а після інтраопераційного видалення ЛВ та їх дослідження встановлено, що уражених ЛВ було 54,5% (6) (рис. 5.2). Виявлена статистично істинна різниця між результатами ураження ЛВ після EBUS-TBNA та видалених інтраопераційно ($p \leq 0,05$) (рис. 5.2).

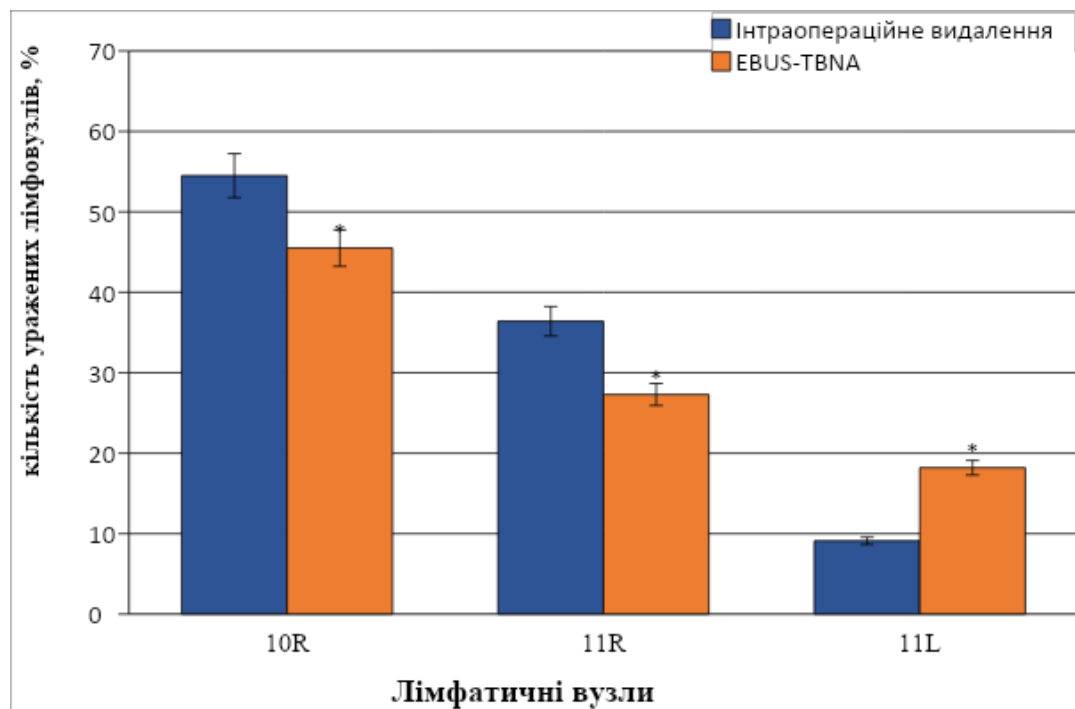


Рис. 5.2. Частота ураження лімфовузлів кореня легені та міждольових лімфатичних вузлів, видалених інтраопераційно, у пацієнтів з раком легень, попередньо яким виконувалася EBUS-TBNA

Примітка: * – статистично істинна різниця проти показників після інтраопераційного видалення лімфатичних вузлів, $p \leq 0,05$

Аналіз результатів дослідження ураження міждольових вузлів показав, що після інтраопераційного їх видалення уражені інвазивним процесом були 9,1% (1) ЛВ 11L та 36,4% (4) ЛВ 11R (рис. 5.2). Гістологічне дослідження ЛВ після EBUS-TBNA показало ураження більшої кількості ЛВ 11L – 18,2% (2) та меншої кількості ЛВ 11R – 27,3% (3) (рис. 5.2). Виявлено по одному хибно негативному результату в ураженні 10R і 11R ЛВ та один хибно позитивний результат в ураженні ЛВ 11L після EBUS-TBNA.

Найчастіше розбіжність у результатах ураження ЛВ після EBUS-TBNA та після інтраопераційного видалення виявлено для ЛВ 7, на що вказувало два хибно негативних результати. Також виявлений один хибно позитивний результат в ураженні ЛВ 11L після EBUS-TBNA. Отже, здебільшого результати показали нижчу частоту ураження ЛВ у ході гістологічного дослідження біоптатів ЛВ після EBUS-TBNA проти ЛВ, видалених інтраопераційно, що може вказувати на не досить високу чутливість, специфічність і точність методу.

Встановлено, що в разі застосування гістологічного дослідження чутливість (інформативність) EBUS-TBNA для виявлення ураження ЛВ у пацієнтів з РЛ склала 83,3%. Специфічність EBUS-TBNA для встановлення інвазивного ураження ЛВ у пацієнтів з РЛ становить 91,1% у разі застосування гістологічного дослідження. Точність EBUS-TBNA – 84,6% (табл. 5.2).

Таблиця 5.2

Аналіз чутливості, специфічності та точності EBUS-TBNA у визначенні ураження лімфатичних вузлів проти остаточного діагнозу після хірургічного лікування

EBUS-TBNA (n=11)			
Показники	Чутливість, %	Специфічність, %	Точність, %
	83,3	91,1	84,6

Отже, EBUS-TBNA має високу специфічність і хорошу чутливість щодо визначення ураження ЛВ. На ці результати впливають розміри ЛВ та анатомічне розташування групи (вищий для групи 7, 4L і 10R). Для порівняння ефективності EBUS-TBNA та медіастиноскопії та визначення подібності результатів для визначення ураження ЛВ ми визначили показники чутливості, специфічності та точності ШМ.

Використання ШМ дало змогу провести візуальне дослідження органів середостіння, оцінити стан внутрішньогрудних ЛВ та провести їх біопсію. Патологічно змінені ЛВ брали для гістологічного дослідження. Після гістологічного підтвердження діагнозу 22 пацієнтам з РЛ проводили хірургічне лікування (табл. 5.3).

Таблиця 5.3

Різновиди хірургічного лікування після шийної медіастиноскопії

Хірургічне лікування після ШМ	Кількість пацієнтів	
	Абс. к-сть	%
Атипова резекція легені	1	4,5
Лобектомія	12	54,5
Білобектомія	1	4,5
Пневмонектомія	5	22,7
Різновиди трахео-бронхопластичних операцій	3	13,6

Під час хірургічного лікування найчастіше застосовували лобектомію – 54,5% (12) пацієнтів (табл. 5.3). Окрім того, 36,3% (8) пацієнтів виконували пневмонектомію або різновиди трахео-бронхопластичних операцій, а 4,5% (1) пацієнтів виконували атипову резекцію легені, 4,5% (1) пацієнтів – білобектомію (табл. 5.3).

Після хірургічного лікування проводили гістологічне дослідження для визначення ураження ЛВ середостіння.

Результати досліджень показали, що ШМ продемонструвала ефективність, яка не поступається результатам EBUS-TBNA в дослідженні ураження ЛВ для пацієнтів із потенційно резектабельним NSCLC.

Виявлено, що частота ураження паратрахеальних і субкаринальних ЛВ у пацієнтів з РЛ, яким виконувалася ШМ, перед хірургічним лікуванням становила 13,6% (3) верхніх паратрахеальних ЛВ, що знаходяться праворуч (2R), та 18,1% (4) нижніх паратрахеальних ЛВ, що знаходяться праворуч (4R) (рис. 5.3). Дослідження паратрахеальних вузлів, що знаходяться ліворуч, показало наступне їх ураження – 4,5% (1) верхніх паратрахеальних ЛВ (2L) та 18,1% (4) нижніх паратрахеальних ЛВ (4L) (рис. 5.3).

Дослідження ЛВ, узятих під час хірургічного лікування, показало, що у відсотках статистично істинної різниці ураження ЛВ проти показників, характерних після ШМ, не виявлено. Так, ураження виявлено у 13,6% (3) верхніх паратрахеальних ЛВ, що знаходяться праворуч (2R), та 18,1% (4) нижніх паратрахеальних ЛВ, що знаходяться праворуч (4R), а також у 4,5% (1) верхніх паратрахеальних ЛВ ліворуч (2L) та 13,6% (3) нижніх паратрахеальних ЛВ (4L) ліворуч (рис. 5.3). Хоча у відсотках статистично істинної різниці не виявлено, проте були хибно негативні результати. Один хибно негативний результат виявлений для ЛВ 4L.

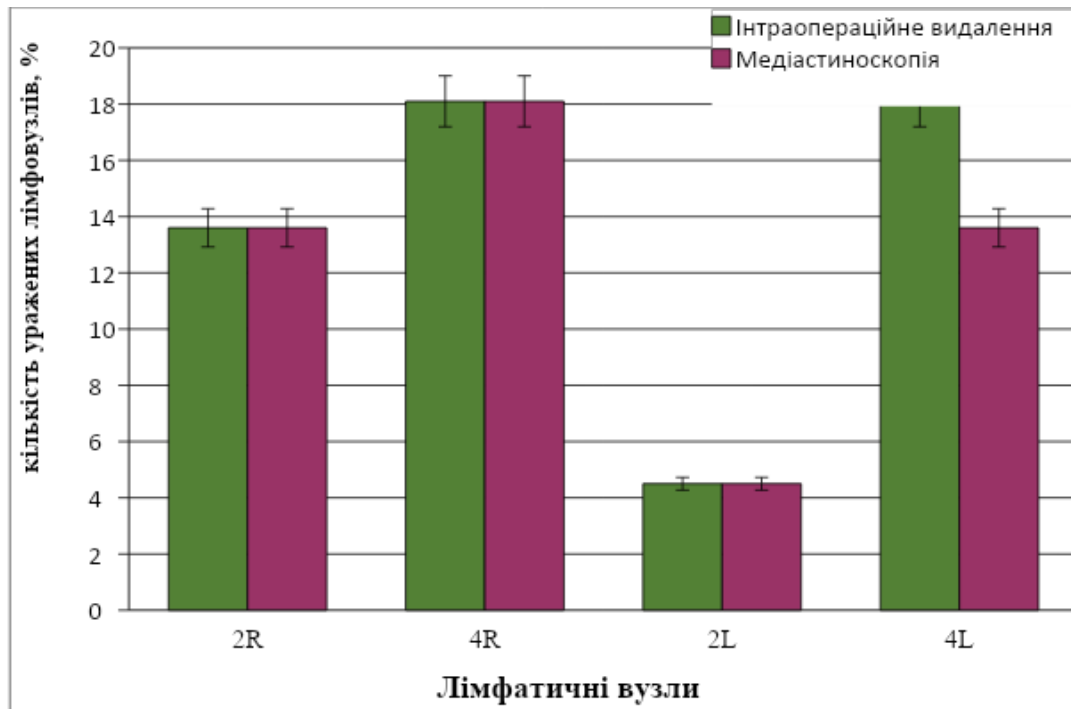


Рис. 5.3. Частота ураження паратрахеальних лімфатичних вузлів, видалених інтраопераційно, у пацієнтів із раком легень, попередньо яким виконувалася шийна медіастиноскопія

Примітка: * – статистично істинна різниця проти показників після інтраопераційного видалення лімфатичних вузлів, $p \leq 0,05$

Водночас дослідження субкаринальних ЛВ (станція 7), видалених інтраопераційно, показало ураження цих ЛВ у 36,4% (8) випадків, що збіглося з результатами після ШМ (рис. 5.4). Також виявлено ураження, що збіглося з результатами ШМ, серед ЛВ станції 10 – у 18,1% (4) ЛВ 10R та у 13,6% (3) ЛВ 10L пацієнтів з недрібноклітинним раком легень (рис. 5.4).

Результати дослідження показали низьке відхилення ураження ЛВ під час гістологічного дослідження біоптатів ЛВ після ШМ проти ЛВ, видалених інтраопераційно, що може вказувати на високу чутливість, специфічність і точність методу.

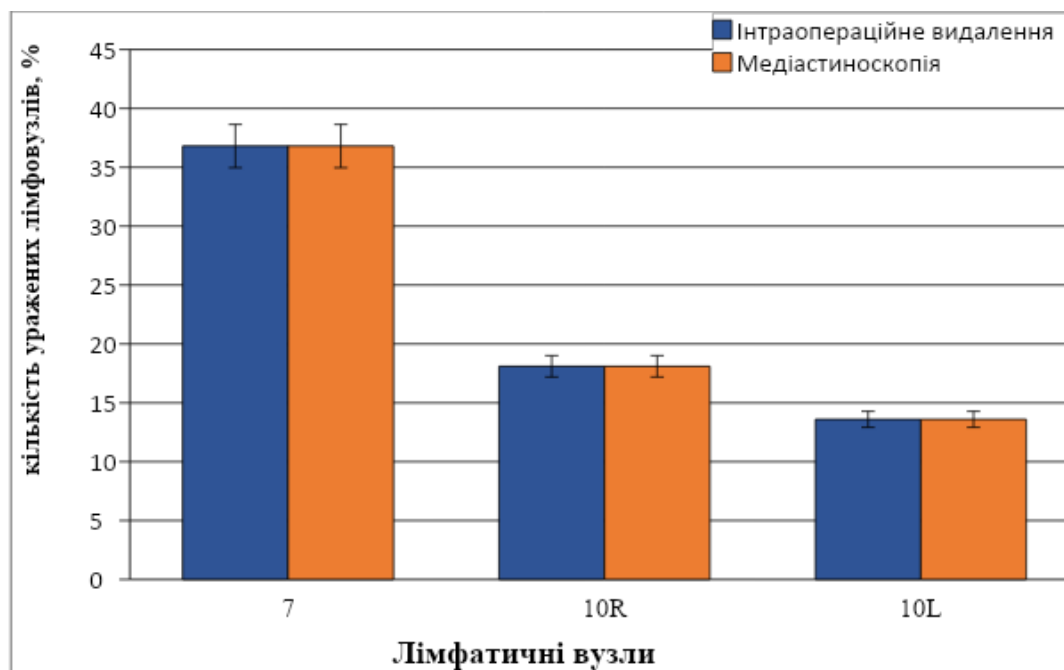


Рис. 5.4. Частота ураження субкаринарних і лімфатичних вузлів кореня легені, видалених інтраопераційно, у пацієнтів із раком легень, попередньо яким виконувалася шийна медіастиноскопія

Примітка: * – статистично істинна різниця проти показників після інтраопераційного видалення лімфатичних вузлів, $p \leq 0,05$

Встановлено, що чутливість методу ШМ для діагностики ураження ЛВ у пацієнтів з РЛ становила 96,3%. Специфічність ШМ для встановлення метастатичного ураження ЛВ у пацієнтів з РЛ склала 100%, а точність – 96,6% (табл. 5.4).

Таблиця 5.4

Аналіз чутливості, специфічності та точності шийної медіастиноскопії у визначенні ураження лімфатичних вузлів за раку легень проти остаточного діагнозу після хірургічного лікування

Шийна медіастиноскопія (n=22)			
Показники	Чутливість, %	Специфічність, %	Точність, %
	96,3	100,0	96,6

Отже, медіастиноскопія у діагностиці РЛ забезпечує точне визначення стадії, а мінімальні витрати та ризики, властиві цьому методу, роблять його практично ідеальним.

Нашими дослідженнями оцінено ефективність різних неінвазивних (КТ, ПЕТ-КТ) та інвазивних (EBUS-TBNA, ШМ) методів діагностики для визначення стадії медіастинальних ЛВ у пацієнтів з РЛ, оскільки аналіз літературних джерел показав, що жодне з проаналізованих досліджень не порівнювало ці методи. Здебільшого в дослідженнях медіастиноскопія не використовувалася для визначення стадії N у пацієнтів з РЛ. Порівняння інвазивних методів між собою показало різницю чутливості на 13,0%: 83,3% для EBUS-TBNA та 96,3% – для ШМ; різницю специфічності на 8,9%: 91,1% для EBUS-TBNA та 100% – для ШМ; різницю точності на 12,0%: 84,6% для EBUS-TBNA та 96,6% – для ШМ (табл. 5.5).

Таблиця 5.5

Порівняння значень чутливості, специфічності та точності для неінвазивних та інвазивних методів під час діагностики ураження лімфатичних вузлів у пацієнтів з раком легень

Метод діагностики	Показники		
	Чутливість, %	Специфічність, %	Точність, %
КТ	52,8	76,5	64,1
ПЕТ-КТ	76,2	82,2	71,9
EBUS-TBNA	83,3	91,1	84,6
ШМ	96,3	100,0	96,6

Значно нижчі показники чутливості, специфічності та точності були зафіксовані у результаті дослідження пацієнтів на РЛ неінвазивними методами – КТ (52,8% чутливість, 76,5% специфічність і 64,1% точність) та ПЕТ-КТ (76,2% чутливість, 82,2% специфічність і 71,9% точність) (табл. 5.5). Також слід зазначити, що деякі метастатичні ЛВ, що підлягали біопсії, мали

розмір 8–10 мм на КТ і ПЕТ-КТ, що призвело до хибно негативних результатів та низької чутливості цих методів.

У ході застосування ШМ частота ускладнень була нижчою, ніж у ході EBUS-TBNA, що робить медіастиноскопію не тільки ефективним, але й безпечним методом визначення N-стадії РЛ. Отже, нашими дослідженнями встановлено, що інвазивні методи мають високу чутливість і специфічність як у діагностиці, так і для визначення N-стадії NSCLC. Перевагу серед досліджуваних методів має ШМ.

АНАЛІЗ ТА УЗАГАЛЬНЕННЯ ОТРИМАНИХ РЕЗУЛЬТАТІВ

РЛ – одна з основних причин смертності, спричиненої онкозахворюваннями, у всьому світі. Діагностика та точне стадіювання відіграють важливу роль у виборі плану лікування. Ураження лімфовузлів середостіння – важливий параметр у визначенні лікувального шляху, який, зокрема, дає можливість вирішити, чи можна запропонувати пацієнту потенційно радикальну операцію. Інвазивні методи діагностики вважаються найкращим підходом до оцінення лімфовузлів середостіння за захворювання на РЛ і корисні також за наявності центрально розташованих пухлин.

У наших дослідженнях проведено порівняння неінвазивних (КТ, ПЕТ-КТ) та інвазивних (EBUS-TBNA, ШМ) методів дослідження медіастинальних ЛВ у хворих на РЛ.

Застосування КТ дало змогу виявити локалізацію первинної пухлини легень. Встановлено, що частіше новоутворення у легенях спостерігаються в правій легені – у 61,6% пацієнтів, ніж у лівій – у 38,4% пацієнтів.

Під час порівняння місць локалізації пухлини у долях легень показано, що як у правій легені, так і лівій легені новоутворення локалізувалося найчастіше у верхній долі: 35,7% пацієнтів та 25,9% пацієнтів відповідно. У всіх досліджуваних групах виявлено різні типи пухлин РЛ. Результати досліджень показали, що у 72,7–88,9% пацієнтів спостерігався NSCLC, тоді як у 11,1–30,4% пацієнтів виявлений SCLC, що вказує на значно нижчу поширеність SCLC у досліджуваних пацієнтів.

Проаналізувавши сучасну патоморфологічну класифікацію та дослідивши основні гістогенетичні форми РЛ, у пацієнтів виявлені основні епітеліальні злоякісні пухлини, такі, як аденокарцинома (7–42% пацієнтів у різних групах), плоскоклітинний рак (6–28% пацієнтів у різних групах), крупноклітинний рак (3–14% пацієнтів у різних групах), дрібноклітинна карцинома (7–28% пацієнтів у різних групах) та вівсяноклітинний рак (2–7% пацієнтів у різних групах). Встановлені результати показали, що найпоширенішими підтипами РЛ є: аденокарциноми, плоскоклітинний рак і

дрібноклітинна карцинома на різних стадіях онкогенезу. Причому значної різниці у цих типах пухлин за віком і статтю не виявлено.

Аналіз результатів показав, що КТ як один із неінвазивних методів діагностики медіастинальної лімфаденопатії у хворих на РЛ можна застосовувати на першому етапі. За допомогою КТ вдалося виявити як збільшені, так і незбільшені ЛВ середостіння, розмір та розповсюдження первинної пухлини та відділенні метастази. З результатів дослідження зрозуміло, що розмір ЛВ є єдиним критерієм КТ у визначенні N-статусу РЛ та не може бути надійним маркером метастатичного ураження ЛВ середостіння. Але цей метод дає змогу за потреби обрати інвазивний метод дослідження ЛВ – ШМ або EBUS-TBNA.

Для визначення чутливості, специфічності та точності КТ в оцінці ЛВ середостіння у хворих на РЛ порівнювали дані КТ з даними гістологічного дослідження. З результатів встановлено, що діагностична цінність методу КТ у визначенні N-статусу РЛ за критерієм чутливість становить 52,8%, за критерієм специфічність – 76,5% та за критерієм точність – 64,%, що вказує на низьку ефективність КТ у визначенні ураження ЛВ за захворювання на РЛ.

Можливим для підвищення діагностичної цінності неінвазивних методів у виявленні РЛ є застосування ПЕТ-КТ. Однією з головних переваг ПЕТ-КТ перед звичайними методами візуалізації може бути її висока чутливість. Але одним із недоліків цього методу діагностики є те, що надмірне поглинання ^{18}F -FDG не є специфічним тільки для злоякісної пухлини. Тобто може спостерігатися і в разі запальних змін, доброякісних уражень. Чутливість та специфічність ПЕТ-КТ у визначенні N-статусу РЛ, за нашими даними, склали 76,2% та 82% відповідно.

У дослідженні медіастинальних ЛВ за захворювання на РЛ ПЕТ-КТ має високе прогностичне значення, оскільки під час визначення N-статусу за нормальних розмірів ЛВ середостіння і за відсутності поглинання радіофармпрепарату не потрібно проводити інвазивну діагностику. З іншого

боку, ЛВ з патологічним накопиченням FDG на ПЕТ-КТ слід вивчити гістологічно за допомогою медіастиноскопії або EBUS-TBNA.

У нашому дослідженні оцінено результати застосування EBUS-TBNA як нового та малотравматичного способу біопсії ЛВ у пацієнтів з РЛ. Для вивчення точності, чутливості та специфічності методу порівнювали результати гістологічних висновків EBUS-TBNA з результатами гістологічних зразків матеріалу, забір якого виконували під час радикальної операції. Так, у ході порівняння результатів морфологічного вивчення медіастинальних ЛВ нашими дослідженнями продемонстровано, що чутливість, специфічність для EBUS-TBNA становили 83,3% та 91,1% відповідно.

Також у дослідженні було порівняно діагностичні можливості інвазивних (EBUS-TBNA, медіастиноскопії) методів оцінення медіастинальних ЛВ. Для EBUS-TBNA характерна нижча діагностична точність під час дослідження медіастинальних ЛВ проти ШМ. Так, у ході порівняння інвазивних методів у дослідженні медіастинальних ЛВ нашими дослідженнями продемонстровано, що чутливість, специфічність і точність для EBUS-TBNA становили 83,3%, 91,1% та 84,6% відповідно, тоді як для ШМ ці показники становили: чутливість – 96,3%, специфічність – 100% і точність – 96,6%, що значно вище за відповідні показники неінвазивних методів.

Так, проведено гістологічний аналіз незбільшених за даними КТ ЛВ, біопсію яких виконували, використовуючи метод ШМ. Було підраховано, що 21,9% ЛВ були уражені, незалежно від виявлених нормальних розмірів за даними КТ, що вказує на значний відсоток хибно негативних результатів КТ. Також гістологічний аналіз після ШМ паратрахеальних лімфовузлів показав, що КТ мала низький рівень хибно позитивних результатів. Так, хибно позитивний результат був виявлений для ЛВ 2R – у 3,1% результатів та для ЛВ 4L – у 3,1% результатів, що загалом склало 6,2% хибно позитивних результатів.

Аналіз чутливості, специфічності та точності КТ у визначенні ураження незмінених ЛВ розміром до 10 мм у порівнянні із діагнозом після ШМ показав низькі значення цих показників: чутливість – 41,9%, специфічність – 58,1% та точність – 46,8%.

Поряд з цим досліджували збільшені ЛВ розмірами 10–15 мм, 15–20 мм та більш як 20 мм за даними КТ. Так, хибно позитивний результат спостерігався для розмірів ЛВ 10–15 мм – у 17,5% зразків, 15–20 мм – у 15% випадків та для ЛВ розмірами більш як 20 мм – у 12% випадків. Хибно негативний результат КТ у ході оцінення вузлів середостіння досягав 12,5% випадків для ЛВ розміром 10–15 мм, 9% для вузлів розміром 15–20 мм та 10,5% випадків для ЛВ понад 20 мм. Отже, у разі зменшення розмірів вузлів кількість хибно негативних результатів зростає.

Аналіз чутливості, специфічності та точності метастазування у ЛВ з різними збільшеними розмірами показали, що зі збільшенням розмірів ЛВ підвищувалися значення цих показників. За розмірів ЛВ 10–15 мм значення чутливості, специфічності та точності становили 38,6%, 65,7% та 47,7% відповідно. За розмірів ЛВ 15–20 мм результати чутливості, специфічності та точності для КТ становили 46,4%, 68,3% і 51,2% відповідно. Для ЛВ розміром більш як 20 мм значення чутливості, специфічності та точності становили 57,8%, 72,3% та 58,5% відповідно.

Тобто результати дослідження показують, що результати діагностики КТ і ПЕТ-КТ необхідно підтверджувати інвазивними методами, зокрема ШМ, яка дає вищу чутливість, специфічність і точність, навіть порівнюючи з EBUS-TBNA.

Отже, проведений аналіз даних вказує, що для Т-класифікації РЛ доречно використовувати КТ, ПЕТ-КТ; N-класифікація здебільшого вимагає виконання КТ, ПЕТ-КТ та ШМ; M-класифікація проводиться за допомогою КТ і ПЕТ-КТ.

ВИСНОВКИ

Дисертаційна робота містить теоретичне обґрунтування та практичне розв'язання актуального наукового завдання в онкохірургії – удосконалення діагностики, оцінення ЛВ середостіння у пацієнтів з різними типами РЛ на основі застосування неінвазивних та інвазивних методів діагностики, оскільки дослідження ЛВ середостіння є критично важливим у стадіюванні РЛ, що дає змогу правильно обрати подальшу тактику лікування.

1. Встановлено, що у 21,9% пацієнтів з розмірами ЛВ до 10 мм за даними КТ виявлено метастатичне ураження ЛВ після застосування ШМ. Водночас показники чутливості, специфічності й точності КТ становили 41,9%, 58,1%, 46,8% відповідно. У разі збільшення розмірів ЛВ підвищувалися значення цих показників.

2. Застосування КТ у діагностиці РЛ відіграє ключову роль в ідентифікації медіастинальних і внутрішньогрудних ЛВ, що значною мірою впливає на вибір методу біопсії – проведення ШМ або EBUS-TBNA.

3. Функціональна візуалізація ПЕТ-КТ у пацієнтів з РЛ показала, що застосування цього методу є актуальною неінвазивною методикою діагностики РЛ. Встановлено, що ПЕТ-КТ має високу чутливість – 76,2%, специфічність – 82,2% та точність – 71,9% виявлення метастатичного ураження ЛВ середостіння. Однак, враховуючи хибно позитивні результати ПЕТ-КТ (7,2%), потенційним кандидатам на радикальне хірургічне втручання потрібно застосовувати інвазивні методи оцінення ЛВ.

4. EBUS-TBNA показав, що чутливість цього інвазивного методу в оціненні ураження ЛВ у пацієнтів з РЛ складає 89,5%, специфічність – 93,2%, точність – 87,5%. Найчастіше розбіжності в результатах після EBUS-TBNA та після інтраопераційного видалення виявлено для ЛВ 10R та 7.

5. Виявлено незначну розбіжність між результатами гістологічного дослідження біоптатів ЛВ після ШМ проти ЛВ, видалених інтраопераційно, що вказує на високу чутливість, специфічність і точність ШМ. У визначенні N-статусу пацієнтам на РЛ метод ШМ показав чутливість 96,3%,

специфічність 100% та точність 96,6%, що перевищує значення для EBUS-TBNA.

6. Отже, медіастиноскопія є безпечним методом діагностики хворих на РЛ. Окрім того, медіастиноскопія нині є провідним методом визначення N-стадії РЛ і може використовуватися там, де інші малоінвазивні методи неефективні. ШМ залишається найбільш специфічним, чутливим та точним методом морфологічної верифікації медіастинальної лімфаденопатії у хворих на РЛ. Медіастиноскопію слід широко впроваджувати в клінічній практиці для діагностики РЛ.

ПРАКТИЧНІ РЕКОМЕНДАЦІЇ

Поглиблене комплексне вивчення неінвазивних та інвазивних методів діагностики РЛ доповнюють відомості про метастатичне ураження ЛВ у пацієнтів з РЛ та можуть бути впроваджені в практику для встановлення об'єктивного диференційного діагнозу та визначення стадії РЛ. Результати діагностичного дослідження можна використовувати під час вибору хірургічного, хімієтерапевтичного та променевого лікування.

Результати дослідження надають можливість розробити алгоритм та послідовність застосування неінвазивних та інвазивних методів для патоморфологічної діагностики певного гістологічного типу РЛ, що дає змогу надалі оптимізувати прогностичні критерії.

Застосування ШМ дає можливість оптимізувати та удосконалити діагностику та лікування РЛ, що робить необхідним широке впровадження цього методу в діагностиці ураження ЛВ за захворювання на РЛ. Створений нами алгоритм та порівняльна характеристика цього методу з іншими інвазивними методами надасть можливість оптимізувати їх застосування під час діагностики та лікування РЛ.

ПЕРЕЛІК ВИКОРИСТАНИХ ДЖЕРЕЛ

1. Oliver AL. Lung cancer: epidemiology and screening. *Surg Clin North Am.*, 2022;102(3):335–344.
2. Zablotska LB, Richardson DB, Golden A, Pasqual E, Smith B, Rage E. et al. The epidemiology of lung cancer following radiation exposure. *Int J Radiat Biol.* 2023;99(3):569–580.
3. Wadowska K, Bil-Lula I, Trembecki Ł, Śliwińska-Mossoń M. Genetic markers in lung cancer diagnosis: a review. *Int J Mol Sci.* 2020;21(13):4569.
4. Pappisch J, Kerkhoff T, Wirtz H, Höhn AK, Krämer S, Denecke T. et al. CT texture analysis and node-RADS CT score of mediastinal lymph nodes – diagnostic performance in lung cancer patients. *Cancer Imaging.* 2022;22(1):75.
5. Maniwa T, Kimura T, Ohue M, Okami J. Mediastinal lymph node dissection in older patients with non-small cell lung cancer. *Surg Today.* 2022;52(3):458–464.
6. Sakao Y, Suzuki K, Takeo S, Hayashi A, Tsuchida M, Hirono T. et al. Oncological issues in staging mediastinal lymph node metastasis for left lung cancer. *Asian J Surg.* 2022;45(1):143–147.
7. Huang S, Meng H, Cen R, Ni Z, Li X, Suwal S. et al. Use quantitative parameters in spectral computed tomography for the differential diagnosis of metastatic mediastinal lymph nodes in lung cancer patients. *J Thorac Dis.* 2021;13(8):4703–4713.
8. Schmidt-Hansen M, Baldwin DR, Hasler E, Zamora J, Abaira V, Roqué I. et al. PET-CT for assessing mediastinal lymph node involvement in patients with suspected resectable non-small cell lung cancer. *Cochrane Database Syst Rev.* 2014;2014(11):CD009519.
9. Thornblade LW, Wood DE, Mulligan MS, Farivar AS, Hubka M, Costas KE. et al. Variability in invasive mediastinal staging for lung cancer: A multicenter regional study. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;155(6):2658–2671.e1.

10. Osarogiagbon RU, Lee YS, Faris NR, Ray MA, Ojeabulu PO, Smeltzer MP. Invasive mediastinal staging for resected non-small cell lung cancer in a population-based cohort. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2019;158(4):1220–1229.e2.
11. Hirsch FR, Scagliotti GV, Mulshine JL, Kwon R, Curran WJ Jr, Wu YL et al. Lung cancer: current therapies and new targeted treatments. *Lancet.* 2017;389(10066):299–311.
12. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. *Int J Cancer.* 2015;136(5):E359–86.
13. Thandra KC, Barsouk A, Saginala K, Aluru JS, Barsouk A. Epidemiology of lung cancer. *Contemp Oncol (Pozn).* 2021;25(1):45-52.
14. Рак в Україні, 2019-2020. Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби [Електронний ресурс] / Федоренко З.П., Гулак Л.О., Михайлович Ю.Й. та ін. // Бюлетень Національного канцер-реєстру України, 2021. №22. Режим доступу до ресурсу: http://ncru.inf.ua/publications/BULL_22/index.htm.
15. Barta JA, Powell CA, Wisnivesky JP. Global epidemiology of lung cancer. *Ann Glob Health.* 2019;85(1):8.
16. Nielsen AH, Fredberg U. Earlier diagnosis of lung cancer. *Cancer Treat Res Commun.* 2022;31:100561
17. Cao M, Chen W. Epidemiology of lung cancer in China. *Thorac Cancer.* 2019;10(1):3–7.
18. Croft JB, Wheaton AG, Liu Y, Xu F, Lu H, Matthews KA, et al. Urban-rural county and state differences in chronic obstructive pulmonary disease - United States, 2015. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2018; 67:205–211.
19. Zhang X, Jiang N, Wang L, Liu H, He R. Chronic obstructive pulmonary disease and risk of lung cancer: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Oncotarget.* 2017; 8:78044–78056.

20. Wang H, Yang L, Zou L, Huang D, Guo Y, Pan M, et al. Association between chronic obstructive pulmonary disease and lung cancer: a case-control study in Southern Chinese and a metaanalysis. *PLoS One*. 2012; 7:e46144.
21. Brenner DR, Boffetta P, Duell EJ, Bickeboller H, Rosenberger A, McCormack V, et al. Previous lung diseases and lung cancer risk: a pooled analysis from the International Lung Cancer Consortium. *Am J Epidemiol*. 2012; 176:573–585.
22. Alsharairi NA. The effects of dietary supplements on asthma and lung cancer risk in smokers and non-smokers: a review of the literature. *Nutrients*. 2019;11(4):725.
23. He MM, Lo CH, Wang K, Polychronidis G, Wang L, Zhong R et al. Immune-Mediated Diseases Associated With Cancer Risks. *JAMA Oncol*. 2022;8(2):209–219.
24. Rosenberger A, Bickeboller H, McCormack V, Brenner DR, Duell EJ, Tjonneland A, et al. Asthma and lung cancer risk: a systematic investigation by the International Lung Cancer Consortium. *Carcinogenesis*. 2012; 33:587–597.
25. Qu YL, Liu J, Zhang LX, Wu CM, Chu AJ, Wen BL et al. Asthma and the risk of lung cancer: a meta-analysis. *Oncotarget*. 2017; 8:11614–11620.
26. Guarnera A, Santini E, Podda P. COVID-19 pneumonia and lung cancer: a challenge for the radiologistreview of the main radiological features, differential diagnosis and overlapping pathologies. *Tomography*. 2022;8(1):513–528.
27. Sogaard KK, Farkas DK, Pedersen L, Weiss NS, Thomsen RW, Sorensen HT. Pneumonia and the incidence of cancer: a Danish nationwide cohort study. *J Intern Med*. 2015; 277:429–438.
28. Long K, Suresh K. Pulmonary toxicity of systemic lung cancer therapy. *Respirology*. 2020;25 Suppl 2:72–79.
29. Yao Y, Lu M, Liu Y, Cao B. The effects and management of viral pneumonia on lung cancer patients. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi*. 2020;23(4):255–260.

30. Zhan P, Suo LJ, Qian Q, Shen XK, Qiu LX, Yu LK et al. Chlamydia pneumoniae infection and lung cancer risk: a meta-analysis. *Eur J Cancer*. 2011; 47:742–747.
31. Keikha M, Esfahani BN. The relationship between tuberculosis and lung cancer. *Adv Biomed Res*. 2018; 7:58.
32. Sigel K, Makinson A, Thaler J. Lung cancer in persons with HIV. *Curr Opin HIV AIDS*. 2017; 12:31–38.
33. Mdodo R, Frazier EL, Dube SR, Mattson CL, Sutton MY, Brooks JT, et al. Cigarette smoking prevalence among adults with HIV compared with the general adult population in the United States: cross-sectional surveys. *Ann Intern Med*. 2015; 162:335–344.
34. Song J, Su H, Wang BL, Zhou YY, Guo LL. Fish consumption and lung cancer risk: systematic review and meta-analysis. *Nutr Cancer*. 2014; 66:539–549.
35. Zhu H, Zhang S. Body mass index and lung cancer risk in never smokers: a meta-analysis. *BMC Cancer*. 2018; 18:635.
36. Yang JJ, Yu D, Takata Y, Smith-Warner SA, Blot W, White E et al. Dietary fat intake and lung cancer risk: a pooled analysis. *J Clin Oncol*. 2017; 35:3055–3064.
37. Bailey-Wilson JE, Amos CI, Pinney SM, Petersen GM, de Andrade M, Wiest JS et al. A major lung cancer susceptibility locus maps to chromosome 6q23-25. *Am J Hum Genet*. 2004; 75:460–474.
38. Bosse Y, Amos CI. A Decade of GWAS results in lung cancer. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2018; 27:363–379.
39. McKay JD, Hung RJ, Han Y, Zong X, Carreras-Torres R, Christiani DC et al. Large-scale association analysis identifies new lung cancer susceptibility loci and heterogeneity in genetic susceptibility across histological subtypes. *Nat Genet*. 2017; 49:1126–1132.
40. Gorlov I, Xiao X, Mayes M, Gorlova O, Amos C. SNP eQTL status and eQTL density in the adjacent region of the SNP are associated with its statistical significance in GWA studies. *BMC Genet*. 2019;20(1):85.

41. Pattee J, Pan W. Penalized regression and model selection methods for polygenic scores on summary statistics. *PLoS Comput Biol*. 2020;16(10):e1008271.
42. Yang S, Zhang Z, Wang Q. Emerging therapies for small cell lung cancer. *J Hematol Oncol*. 2019 May 2;12(1):47.
43. Osmani L, Askin F, Gabrielson E, Li QK. Current WHO guidelines and the critical role of immunohistochemical markers in the subclassification of non-small cell lung carcinoma (NSCLC): Moving from targeted therapy to immunotherapy. *Semin Cancer Biol*. 2018;52(Pt 1):103–109.
44. Alexander M, Kim SY, Cheng H. Update 2020: Management of non-small cell lung cancer. *Lung*. 2020;198(6):897-907.
45. Rudin, C. M., Brambilla, E., Faivre-Finn, C., & Sage, J. (2021). Small-cell lung cancer. *Nature reviews. Disease primers*, 7(1), 3. <https://doi.org/10.1038/s41572-020-00235-0>
46. Postmus PE, Kerr KM, Oudkerk M, Senan S, Waller DA, Vansteenkiste J et al. Early and locally advanced non-small-cell lung cancer (NSCLC): ESMO Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Ann Oncol*. 2017;28(suppl_4):iv1-iv21.
47. Myers DJ, Wallen JM. Lung Adenocarcinoma. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; June 12, 2023.
48. Chakraborty RK, Sharma S. Bronchoalveolar Cancer. In: StatPearls. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; April 22, 2022.
49. Yan, W., Wistuba, I. I., Emmert-Buck, M. R., & Erickson, H. S. (2011). Squamous Cell Carcinoma – Similarities and Differences among Anatomical Sites. *American journal of cancer research*, 1(3), 275–300.
50. Steven A, Fisher SA, Robinson BW. Immunotherapy for lung cancer. *Respirology*. 2016 Jul;21(5):821–33.
51. Du X, Shao Y, Qin HF, Tai YH, Gao HJ. ALK-rearrangement in non-small-cell lung cancer (NSCLC). *Thorac Cancer*. 2018;9(4):423–430.

52. Goldstraw P, Chansky K, Crowley J, Rami-Porta R, Asamura H, Eberhardt WE et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer. *J Thorac Oncol*. 2016 Jan;11(1):39–51.
53. Feng SH, Yang ST. The new 8th TNM staging system of lung cancer and its potential imaging interpretation pitfalls and limitations with CT image demonstrations. *Diagn Interv Radiol*. 2019;25(4):270–279.
54. Liu Y. Small cell lung cancer transformation from EGFR-mutated lung adenocarcinoma: A case report and literatures review. *Cancer Biol Ther*. 2018;19(6):445-449.
55. Hwang JK, Page BJ, Flynn D, Passmore L, McCaul E, Brady J et al. Validation of the eighth edition TNM lung cancer staging system. *J Thorac Oncol*. 2020;15(4):649-654.
56. Chansky K, Detterbeck FC, Nicholson AG, Rusch VW, Vallières E, Groome et al. The IASLC lung cancer staging project: external validation of the revision of the TNM stage groupings in the eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2017;12(7):1109–1121.
57. Travis WD, Asamura H, Bankier AA, Beasley MB, Detterbeck F, Flieder DB et al. The IASLC lung cancer staging project: proposals for coding t categories for subsolid nodules and assessment of tumor size in part-solid tumors in the forthcoming eighth edition of the TNM classification of lung cancer. *J Thorac Oncol*. 2016;11(8):1204–1223.
58. Jonna S, Subramaniam DS. Molecular diagnostics and targeted therapies in non-small cell lung cancer (NSCLC): an update. *Discov Med*. 2019;27(148):167–170.
59. Li W, Liu JB, Hou LK, Yu F, Zhang J, Wu W et al. Liquid biopsy in lung cancer: significance in diagnostics, prediction, and treatment monitoring. *Mol Cancer*. 2022;21(1):25.

60. Bradley SH, Bhartia BS, Callister ME, Hamilton WT, Hatton NLF, Kennedy MP et al. Chest X-ray sensitivity and lung cancer outcomes: a retrospective observational study. *Br J Gen Pract.* 2021;71(712):e862-e868.
61. Flores RM. Lung cancer survivors need lung cancer screening. *J Thorac Cardiovasc Surg.* 2015;149(1):53–4.
62. Chassagnon G, Revel MP. Lung cancer screening: current status and perspective. *Diagn Interv Imaging.* 2016;97(10):949–953.
63. Pereiro-Brea T, de Alegría AM, Valdés L, Golpe-Gómez A, Carreira-Villamor JM, Ruano-Raviña A. Magnetic resonance imaging for the study of mediastinal adenopathies in lung cancer: Comparison with standard tests. *J Cancer Res Ther.* 2021;17(4):917–924.
64. Soneji S, Yang J, Tanner NT, Dang R, Silvestri GA, Black W. Underuse of chest radiography versus computed tomography for lung cancer screening. *Am J Public Health.* 2017;107(8):1248–1250.
65. Ikeda N, Yoshimura A, Hagiwara M, Akata S, Saji H. Three dimensional computed tomography lung modeling is useful in simulation and navigation of lung cancer surgery. *Ann Thorac Cardiovasc Surg.* 2013;19(1):1–5.
66. Field JK, Duffy SW, Baldwin DR, Brain KE, Devaraj A, Eisen T et al. The UK Lung Cancer Screening Trial: a pilot randomised controlled trial of low-dose computed tomography screening for the early detection of lung cancer. *Health Technol Assess.* 2016;20(40):1–146.
67. Meza R, Jeon J, Toumazis I, Ten Haaf K, Cao P, Bastani M et al. Evaluation of the benefits and harms of lung cancer screening with low-dose computed tomography: modeling study for the US preventive services task force. *JAMA.* 2021;325(10):988–997.
68. Tomassini S, Falcionelli N, Sernani P, Burattini L, Dragoni AF. Lung nodule diagnosis and cancer histology classification from computed tomography data by convolutional neural networks: A survey. *Comput Biol Med.* 2022;146:105691.

69. Kaaks R, Delorme S. Lung cancer screening by low-dose computed tomography - part 1: expected benefits, possible harms, and criteria for eligibility and population targeting. *Rofo*. 2021;193(5):527–536.
70. Gao W, Wen CP, Wu A, Welch HG. Association of computed tomographic screening promotion with lung cancer overdiagnosis among asian women. *JAMA Intern Med*. 2022;182(3):283–290.
71. Okano Y, Morishita A, Naruse K, Takeuchi E. Positron emission tomography/computed tomography findings of granulocyte colony-stimulating factor-producing lung cancer. *Intern Med*. 2022;61(14):2241–2242.
72. Chien CR, Liang JA, Chen JH, Wang HN, Lin CC, Chen CY et al. [(18)F]Fluorodeoxyglucose-positron emission tomography screening for lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *Cancer Imaging*. 2013;13(4):458–65.
73. Pu J, Leader JK, Zhang D, Beeche CA, Sechrist J, Pennathur A et al. Macrovasculature and positron emission tomography (PET) standardized uptake value in patients with lung cancer. *Med Phys*. 2021;48(10):6237-6246.
74. Padma S, Sundaram PS, George S. Role of positron emission tomography computed tomography in carcinoma lung evaluation. *J Cancer Res Ther*. 2011;7(2):128–34.
75. Miyazaki S, Fujito T, Kondo Y, Kuno Y, Mori S, Yamashita R et al. Pulmonary actinomycosis mimicking lung cancer on 18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography: a case report. *J Med Case Rep*. 2022;16(1):255.
76. Orzechowski S, Gnass M, Czyżewski D, Wojtacha J, Sudół B, Pankowski J et al. Ultrasound predictors of left adrenal metastasis in patients with lung cancer: a comparison of computed tomography, positron emission tomography-computed tomography, and endoscopic ultrasound using ultrasound bronchoscope. *Pol Arch Intern Med*. 2022;132(1):16127.
77. Stone WZ, Wymer DC, Canales BK. Fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography/computed tomography imaging for adrenal masses in patients with lung cancer: review and diagnostic algorithm. *J Endourol*. 2014;28(1):104–11.

78. Goksel S, Cengiz A, Ozturk H, Yurekli Y. Prognostic impact of the 18F-fluorodeoxyglucose positron-emission tomography/computed tomography metabolic parameters and correlation with hematological inflammatory markers in lung cancer. *J Cancer Res Ther.* 2021;17(4):925–930.
79. Lv YL, Yuan DM, Wang K, Miao XH, Qian Q, Wei SZ et al. Diagnostic performance of integrated positron emission tomography/computed tomography for mediastinal lymph node staging in non-small cell lung cancer: a bivariate systematic review and meta-analysis. *J Thorac Oncol.* 2011;6(8):1350–8.
80. Wang Z, Huang J, Wang M, Bi W, Fan T. Analysis on the effects of CT- and ultrasound-guided percutaneous transthoracic needle biopsy combined with serum CA125 and CEA on the diagnosis of lung cancer. *J Healthc Eng.* 2022;2022:2289432.
81. Healthcare Engineering JO. Retracted: analysis on the effects of CT- and ultrasound-guided percutaneous transthoracic needle biopsy combined with serum CA125 and CEA on the diagnosis of lung cancer. *J Healthc Eng.* 2022;2022:9819261.
82. Zhou Q, Dong J, He J, Liu D, Tian DH, Gao S et al. The Society for Translational Medicine: indications and methods of percutaneous transthoracic needle biopsy for diagnosis of lung cancer. *J Thorac Dis.* 2018;10(9):5538–5544.
83. Yiminniyaze R, Zhang X, Zhang Y, Chen K, Li C, Zhu N et al. Diagnostic efficiency and safety of rapid on-site evaluation combined with CT-guided transthoracic core needle biopsy in suspected lung cancer patients. *Cytopathology.* 2022;33(4):439–444.
84. Lee, K. H., Lim, K. Y., Suh, Y. J., Hur, J., Han, D. H., Kang, M. J., Choo, J. Y., Kim, C., Kim, J. I., Yoon, S. H., Lee, W., & Park, C. M. (2019). Diagnostic Accuracy of Percutaneous Transthoracic Needle Lung Biopsies: A Multicenter Study. *Korean journal of radiology*, 20(8), 1300–1310. <https://doi.org/10.3348/kjr.2019.0189>

85. Boskovic T, Stanic J, Pena-Karan S, Zarogoulidis P, Drevelegas K, Katsikogiannis N et al. Pneumothorax after transthoracic needle biopsy of lung lesions under CT guidance. *J Thorac Dis.* 2014;6 Suppl 1(Suppl 1):S99–S107.
86. Biciușcă V, Popescu IAS, Trașcă DM, Olteanu M, Stan IS, Durand P et al. Diagnosis of lung cancer by flexible fiberoptic bronchoscopy: a descriptive study. *Rom J Morphol Embryol.* 2022;63(2):369–381.
87. Ning J, Ge T, Jiang M, Jia K, Wang L, Li W et al. Early diagnosis of lung cancer: which is the optimal choice? *Aging (Albany NY).* 2021;13(4):6214–6227.
88. Bo, L., Shi, L., Jin, F., & Li, C. (2021). The hemorrhage risk of patients undergoing bronchoscopic examinations or treatments. *American journal of translational research*, 13(8), 9175–9181.
89. Fielding DI, Kurimoto N. EBUS-TBNA/staging of lung cancer. *Clin Chest Med.* 2013;34(3):385–394. doi:10.1016/j.ccm.2013.06.003
90. Jalil BA, Yasufuku K, Khan AM. Uses, limitations, and complications of endobronchial ultrasound. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2015;28:325-30.
91. Torre M, Reda M, Musso V, Danuzzo F, Mohamed S, Conforti S. Diagnostic accuracy of endobronchial ultrasound-transbronchial needle aspiration (EBUS-TBNA) for mediastinal lymph node staging of lung cancer. *Mediastinum.* 2021;5:15.
92. Muriana P, Rossetti F. The role of EBUS-TBNA in lung cancer restaging and mutation analysis. *Mediastinum.* 2020;4:23.
93. Tsaknis G, Naeem M, Rathinam S, Caswell A, Haycock J, McKenna J et al. Utilization of high-pressure suction for EBUS-TBNA sampling in suspected lung cancer. *J Bronchology Interv Pulmonol.* 2022;29(2):115–124.
94. Jain, A., Nayyar, P., Chitkeshi, V., & Bahl, A. (2018). An unusual complication after endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration: Case report. *Breathe (Sheffield, England)*, 14(1), e6–e11. <https://doi.org/10.1183/20734735.014717>

95. Von Bartheld MB, Rabe KF, Annema JT. Transaortic EUS-guided FNA in the diagnosis of lung tumors and lymph nodes. *Gastrointest Endosc.* 2009;69(2):345–9.
96. Ping Gu, Yi-Zhuo Zhao, Li-Yan Jiang, Wei Zhang, Yu Xin, Bao-Hui Han, Endobronchial ultrasound-guided transbronchial needle aspiration for staging of lung cancer: A systematic review and meta-analysis. *European Journal of Cancer.* 2009;45(8):1389–1396.
97. Murthi, M., Donna, E., Arias, S., Villamizar, N. R., Nguyen, D. M., Holt, G. E., & Mirsaeidi, M. S. (2020). Diagnostic Accuracy of Endobronchial Ultrasound-Guided Transbronchial Needle Aspiration (EBUS-TBNA) in Real Life. *Frontiers in medicine*, 7, 118. <https://doi.org/10.3389/fmed.2020.00118>
98. Costache, M. I., Iordache, S., Karstensen, J. G., Săftoiu, A., & Vilmann, P. (2013). Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration: from the past to the future. *Endoscopic ultrasound*, 2(2), 77–85. <https://doi.org/10.4103/2303-9027.117691>
99. Tharian, B., Tsiopoulos, F., George, N., Pietro, S. D., Attili, F., & Larghi, A. (2012). Endoscopic ultrasound fine needle aspiration: Technique and applications in clinical practice. *World journal of gastrointestinal endoscopy*, 4(12), 532–544. <https://doi.org/10.4253/wjge.v4.i12.532>
100. Schuurbiers OC, Tournoy KG, Schoppers HJ, Dijkman BG, Timmers HJ, de Geus-Oei LF et al. EUS-FNA for the detection of left adrenal metastasis in patients with lung cancer. *Lung Cancer.* 2011;73(3):310–5.
101. Assisi, D., Gallina, F. T., Forcella, D., Tajè, R., Melis, E., Visca, P., Pierconti, F., Venti, E., & Facciolo, F. (2022). Transesophageal Endoscopic Ultrasound Fine Needle Biopsy for the Diagnosis of Mediastinal Masses: A Retrospective Real-World Analysis. *Journal of clinical medicine*, 11(18), 5469. <https://doi.org/10.3390/jcm11185469>
102. Qi F, Xiang M, Deng Y, Huang W, Sun Y. Application of Da Vinci Robot and Thoracoscopy in Radical Lung Cancer Surgery. *J Healthc Eng.* 2022;2022:2011062.

103. Venkitaraman B, Lei J, Liang W, Jianqiao C. Uniportal video-assisted thoracoscopy surgery in lung cancer: largest experience. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* 2019;27(7):559–564.
104. Mathur PN, Astoul P, Boutin C. Medical thoracoscopy. Technical details. *Clin Chest Med.* 1995;16(3):479–486.
105. Bulgarelli Maqueda L, García-Pérez A, Minasyan A, Gonzalez-Rivas D. Uniportal VATS for non-small cell lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2020;68(7):707–715.
106. Shojaee, S., & Lee, H. J. (2015). Thoracoscopy: medical versus surgical-in the management of pleural diseases. *Journal of thoracic disease*, 7(Suppl 4), S339–S351. <https://doi.org/10.3978/j.issn.2072-1439.2015.11.66>
107. Sawabata N. (2019). Mediastinal lymph node staging for lung cancer. *Mediastinum (Hong Kong, China)*, 3, 33. <https://doi.org/10.21037/med.2019.07.04>
108. Mun M, Nakao M, Matsuura Y, Ichinose J, Nakagawa K, Okumura S. Video-assisted thoracoscopic surgery lobectomy for non-small cell lung cancer. *Gen Thorac Cardiovasc Surg.* 2018;66(11):626–631.
109. Zhang, W., Wei, Y., Jiang, H., Xu, J., & Yu, D. (2016). Thoracotomy is better than thoracoscopic lobectomy in the lymph node dissection of lung cancer: a systematic review and meta-analysis. *World journal of surgical oncology*, 14(1), 290. <https://doi.org/10.1186/s12957-016-1038-7>
110. Sehgal IS, Dhooria S, Aggarwal AN, Behera D, Agarwal R. Endosonography versus mediastinoscopy in mediastinal staging of lung cancer: systematic review and meta-analysis. *Ann Thorac Surg.* 2016;102(5):1747–1755.
111. Sarrazin R, Dyon JF. La médiastinoscopie [Mediastinoscopy]. *Rev Mal Respir.* 1992;9(1):99–110.
112. Onat, S., Ates, G., Avcı, A., Yıldız, T., Birak, A., Akgul Ozmen, C., & Ulku, R. (2017). The role of mediastinoscopy in the diagnosis of non-lung cancer

- diseases. *Therapeutics and clinical risk management*, 13, 939–943.
<https://doi.org/10.2147/TCRM.S144393>
113. McNally PA, Arthur ME. Mediastinoscopy. In: *StatPearls*. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing; September 12, 2022.
114. Hagopian ER. Technique of mediastinoscopy. *Arch Surg*. 1974;109(1):116-118. doi:10.1001/archsurg.1974.01360010090022
115. Obiols C, Call S, Rami-Porta R, et al. Extended cervical mediastinoscopy: mature results of a clinical protocol for staging bronchogenic carcinoma of the left lung. *Eur J Cardiothorac Surg*. 2012;41(5):1043–1046. doi:10.1093/ejcts/ezr181
116. Al'tman EI, Motus Iia, Skorniakov SN. Parasternal'naia mediastinoplevroskopiia v diagnostike zlokachestvennykh novoobrazovaniĭ perednego sredosteniia [Parasternal mediastinopleuroscopy in the diagnosis of malignant neoplasms of the anterior mediastinum]. *Vopr Onkol*. 1984;30(1):18–23.
117. Yu L, Ma S, Jing Y, Zhang Y, Li F, Krasna MJ. Combined unilateral-thoracoscopic and mediastinoscopic thymectomy. *Ann Thorac Surg*. 2010;90(6):2068–2070. doi:10.1016/j.athoracsur.2010.02.042
118. Hashmi R. (2018). Sectional Anatomy Quiz II. *Asia Oceania journal of nuclear medicine & biology*, 6(1), 75–79.
<https://doi.org/10.22038/aojnmb.2017.9879>
119. Olak J. Parasternal mediastinotomy (Chamberlain procedure). *Chest Surg Clin N Am*. 1996;6(1):31–40.
120. Monkam P, Qi S, Ma H, Gao W, Yao Y, Qian W. Detection and classification of pulmonary nodules using convolutional neural networks: A survey. *IEEE Access*. 2019;7:78075–78091.
121. Fallahi, M. J., Baghaei, A., Rezvani, A., Hosseinzadeh, M., Jalli, R., Mohammadianpanah, M., Amirian, A., & Ghayoomi, M. A. (2023). Lung cancer registry and monitoring: Feasibility study and application (fars lung cancer registry project). *Journal of research in medical sciences : the official*

- journal of Isfahan University of Medical Sciences, 28, 48.
https://doi.org/10.4103/jrms.jrms_760_22.
122. Zigman Suchsland, M., Kowalski, L., Burkhardt, H. A., Prado, M. G., Kessler, L. G., Yetisgen, M., Au, M. A., Stephens, K. A., Farjah, F., Schleyer, A. M., Walter, F. M., Neal, R. D., Lybarger, K., Thompson, C. A., Achkar, M. A., Sarma, E. A., Turner, G., & Thompson, M. (2022). How Timely Is Diagnosis of Lung Cancer? Cohort Study of Individuals with Lung Cancer Presenting in Ambulatory Care in the United States. *Cancers*, 14(23), 5756. <https://doi.org/10.3390/cancers14235756>.
123. Volpi, S., Ali, J. M., Tasker, A., Peryt, A., Aresu, G., & Coonar, A. S. (2018). The role of positron emission tomography in the diagnosis, staging and response assessment of non-small cell lung cancer. *Annals of translational medicine*, 6(5), 95. <https://doi.org/10.21037/atm.2018.01.25>.
124. Allaeys, T., Berzenji, L., Lauwers, P., Yogeswaran, S. K., Hendriks, J. M. H., Billiet, C., De Bondt, C., & Van Schil, P. E. (2022). Multimodality Treatment including Surgery Related to the Type of N2 Involvement in Locally Advanced Non-Small Cell Lung Cancer. *Cancers*, 14(7), 1656. <https://doi.org/10.3390/cancers14071656>.
125. Rodrigues, A. M., Beale, M. A., Hagen, F., Fisher, M. C., Terra, P. P. D., de Hoog, S., Brilhante, R. S. N., de Aguiar Cordeiro, R., de Souza Collares Maia Castelo-Branco, D., Rocha, M. F. G., Sidrim, J. J. C., & de Camargo, Z. P. (2020). The global epidemiology of emerging *Histoplasma* species in recent years. *Studies in mycology*, 97, 100095. <https://doi.org/10.1016/j.simyco.2020.02.001>.
126. Garinet, S., Wang, P., Mansuet-Lupo, A., Fournel, L., Wislez, M., & Blons, H. (2022). Updated Prognostic Factors in Localized NSCLC. *Cancers*, 14(6), 1400. <https://doi.org/10.3390/cancers14061400/>

СПИСОК НАУКОВИХ ПРАЦЬ ЗДОБУВАЧА

Наукові праці, у яких опубліковані основні результати дисертації

1. Піскорський О. О., Верещако Р. І. Шийна медіастиноскопія за Карленсом: нестандартні ситуації, ускладнення та шляхи їх вирішення // Перспективи та інновації науки, 2023. № 12(30), С. 1014–1024. (Здобувач брав участь у проведенні оперативних втручань, проводив доопераційну підготовку пацієнтів та їх післяопераційне ведення, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовано спільно зі співавторами, підготував статтю до друку).

2. Верещако Р. І., Піскорський О. О. Роль медіастиноскопії у визначенні N-статусу у хворих на недрібноклітинний рак легені// Перспективи та інновації науки, 2023. № 11(29), С. 691–700. (Здобувач брав участь у проведенні оперативних втручань, проводив доопераційну підготовку пацієнтів та їх післяопераційне ведення, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовано спільно зі співавторами, підготував статтю до друку).

3. Smolanka, I. I. & Bagmut, Irina & Movchan, Oleksii & Sheremet, Michael & Oleksandrovich, Lyashenko & Kolisnyk, Igor & Kostiuchenko, Yevhenii & Piskorskyi, Oleksandr & Hnatyuk, Anastasia & Hnatyuk, Roman. Radically extended modified mastectomy of t4b-dn0-3m0 primary inflammatory breast cancer as a tool to minimize the risk of recurrence. Romanian Journal of Medical Practice, 2022. №17, С. 120–124. (Дисертант брав участь у проведенні оперативних втручань, провів пошук та аналіз джерел літератури).

4. Піскорський О. О., Верещако Р. І. Оптимальні методи діагностики лімфаденопатії середостіння у хворих із раком легень // Український журнал клінічної хірургії, 2023. № 90(1), С. 40–45. (Здобувач брав участь у проведенні оперативних втручань, проводив доопераційну підготовку пацієнтів та їх післяопераційне ведення, виконав аналіз та статистично

опрацював результати, висновки сформовано спільно зі співавторами, підготував статтю до друку).

5. Vereshchako R., Sukhin I., Piskorskyi O. Cervical mediastinoscopy in diagnosis and treatment of lung cancer // *General Surgery*, 2022. № 1(2), С. 43–47. (Здобувач брав участь у проведенні оперативних втручань, проводив доопераційну підготовку пацієнтів та їх післяопераційне ведення, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовано спільно зі співавторами, підготував статтю до друку).

Опубліковані праці апробаційного характеру

1. Piskorskyi O., Vereshchako R., Gylevych R., Sukhin I. Cervical mediastinoscopy in diagnosis and lung cancer treatment // *Sapporo Medical Journal Volume 55, Issue 08, August 2021*. (Здобувач брав участь у проведенні оперативних втручань, проводив доопераційну підготовку пацієнтів та їх післяопераційне ведення, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовано спільно зі співавторами, підготував статтю до друку).

2. Piskorskyi O., Vereshchako R., Gylevych R., Sukhin I. Morphological verification of mediastinal lymphadenopathy in patients with lung cancer // *Sciences of Europe VOL 1, № 56 (2020), P. 7–12*. (Здобувач брав участь у проведенні оперативних втручань, проводив доопераційну підготовку пацієнтів та їх післяопераційне ведення, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовано спільно зі співавторами, підготував статтю до друку).

3. Piskorskyi O., Vereshchako R., Gylevych R., Sukhin I. The role of Cervical Mediastinoscopy in Determining N Status and Morfologycal Verification of Lung Cancer // *South Asian Research Journal of Medical Sciences*, 2020. Volume-2/Issue3, P. 14–19. (Здобувач брав участь у проведенні оперативних втручань, проводив доопераційну підготовку пацієнтів та їх післяопераційне ведення, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовано спільно зі співавторами, підготував статтю до друку).

4. Костюченко Є. В., Шевченко Т. П., Мотузюк І. М., Сидорчук О. І., Смоланка І. І., Мовчан О. В., Понятовський П. Л., Піскорський О. О. Роль гена CYP2D6 у виборі персоналізованого варіанта ендокринотерапії раку грудної залози // XI Міжнародний семінар студентів та молодих вчених, присвячений Всесвітньому дню боротьби з раком. Український науково-медичний молодіжний журнал (Спеціальний випуск), 2023. №1(137), С. 9.

5. Костюченко Є. В., Шевченко Т. П., Мотузюк І. М., Сидорчук О. І., Смоланка І. І., Мовчан О. В., Понятовський П. Л., Піскорський О. О. Фенотип DPYD та фторпіримідини (капецитабін і 5-фторурацил) у хворих на рак грудної залози // XI Міжнародний семінар студентів та молодих вчених, присвячений Всесвітньому дню боротьби з раком. Український науково-медичний молодіжний журнал (Спеціальний випуск), 2023. №1(137), С. 10.

6. Піскорський О. О., Верещако Р. І. Роль шийної медіастиноскопії у виборі метода лікування раку легень // Матеріали науково-практичної конференції «Онкологічна допомога: можливості та переваги мультидисциплінарного підходу», 2017. С. 52–54. (Здобувач брав участь у проведенні оперативних втручань, проводив доопераційну підготовку пацієнтів та їх післяопераційне ведення, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовано спільно зі співавторами, підготував статтю до друку).

7. Piskorskyi O., Vereshchako R. value of endoscopic procedures for diagnostic and treatment of metastatic breast cancer // ESSO 36 Programme book. 2016. P. 68. (Здобувач брав участь у проведенні оперативних втручань, проводив доопераційну підготовку пацієнтів та їх післяопераційне ведення, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовано спільно зі співавторами, підготував статтю до друку).

8. Піскорський О. О., Верещако Р. І., Сухін І. А., Петров А. К., Терещенко Є. І. Роль шийної медіастиноскопії в діагностиці і лікуванні раку

легень // Український пульмонологічний журнал (Додаток 2), 2019. С. 14–15. (Здобувач брав участь у проведенні оперативних втручань, проводив доопераційну підготовку пацієнтів та їх післяопераційне ведення, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовано спільно зі співавторами, підготував статтю до друку).

9. Верещако Р. І., Сухін І. А., Піскорський О. О., Петров А. К., Іващенко О. В. Синхронний та метахронний рак легені та стравоходу // Український пульмонологічний журнал (Додаток 2), 2019. С. 22–26. (Здобувач брав участь у проведенні оперативних втручань, проводив доопераційну підготовку пацієнтів та їх післяопераційне ведення, виконав аналіз та статистично опрацював результати, висновки сформовано спільно зі співавторами, підготував статтю до друку).