

# РАК ЛЁГКОГО

Рак лёгкого – собирательное понятие, объединяющее различные по происхождению, гистологической структуре, клиническому течению и результатам лечения злокачественные эпителиальные опухоли. Развиваются они из покровного эпителия слизистой оболочки бронхов, бронхиальных слизистых желёз бронхиол и лёгочных альвеол. Отличительные черты рака лёгкого – многообразие клинических форм, склонность к раннему рецидиву, лимфогенному и гематогенному метастазированию.

## ЭПИДЕМИОЛОГИЯ

Рак лёгкого – наиболее распространённое в мировой популяции злокачественное новообразование. С начала XX века заболеваемость населения раком лёгкого выросла в несколько десятков раз. Особенно выражен её рост в индустриально развитых странах, где в структуре онкологической заболеваемости рак лёгкого занимает 1-е место.

Ежегодно в России рак лёгкого диагностируют более чем у 63 тыс. пациентов (43,4 на 100 000). В структуре заболеваемости населения злокачественными новообразованиями он занимает 1-е место (14%). Мужчины болеют значительно чаще, чем женщины [14]. Следует отметить, что доля выявления рака лёгкого при профилактических осмотрах крайне низка – 16,8%. В структуре смертности от злокачественных новообразований рак лёгкого занимает одно из первых мест. Так, ежегодно от этой патологии умирают почти 32 тыс. человек от числа выявленных [29].

## ПРОФИЛАКТИКА

**Первичная (онкогигиеническая, иммунобиологическая, законодательно-правовая) профилактика** – система государственных и медицинских мероприятий, направленных на устранение или резкое уменьшение воздействия на организм веществ и факторов, признаваемых

в настоящее время канцерогенными и играющими значительную роль в возникновении и развитии злокачественного процесса. Основная цель гигиенической профилактики рака лёгкого — борьба с загрязнением вдыхаемого воздуха или хотя бы уменьшение степени его загрязнения, с производственными (профессиональными) вредностями и крайне вредной привычкой — курением.

**Вторичная, или клиническая (медицинская), профилактика** предусматривает планомерно-организационную систему обследования (диспансеризации) населения с целью выявления, учёта и лечения фоновых процессов и предопухолевых заболеваний лёгких — факторов повышенного риска рака лёгкого. К группам повышенного риска относят пациентов, болеющих хроническим бронхитом, пневмонией или туберкулёзом, длительно курящие мужчины в возрасте 50 лет и старше, а также излеченные от злокачественного заболевания. Диспансерное наблюдение с периодическим обследованием таких больных направлено одновременно на выявление истинно ранних форм рака лёгкого, лечение которых даёт хорошие отдалённые результаты.

## КЛАССИФИКАЦИИ И МОРФОЛОГИЧЕСКАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА

Различают **центральный рак лёгкого**, возникающий в крупных бронхах (главном, промежуточном, долевым, сегментарном и субсегментарном) и **периферический**, исходящий из эпителия более мелких бронхов или локализующийся в паренхиме лёгкого.

При центральном раке по направлению роста выделяют **экзофитный** (эндобронхиальный) рак, когда опухоль растёт в просвет бронха; **эндофитный** (экзобронхиальный) рак с преимущественным ростом опухоли в толщу лёгочной паренхимы; **разветвлённый** рак с муфтообразно перибронхиальным ростом опухоли вокруг бронхов. На практике чаще наблюдают **смешанный** характер роста опухоли с преобладанием того или иного компонента.

При периферическом раке различают **узловую** округлую опухоль, **пневмониеподобный** рак и рак верхушки лёгкого с синдромом Пэнкоста.

Гистологическая структура рака лёгкого отличается большим разнообразием. Общепринята Международная гистологическая классификация (ВОЗ, 1999).

- Плоскоклеточный (эпидермоидный) рак:
  - ◇ веретёноклеточный (плоскоклеточный) рак.

- Мелкоклеточный рак:
  - ◇ овсяноклеточный рак;
  - ◇ рак из клеток промежуточного типа;
  - ◇ комбинированный овсяноклеточный рак.
- Железистый рак (аденокарцинома):
  - ◇ ацинарная аденокарцинома;
  - ◇ папиллярная аденокарцинома;
  - ◇ бронхоальвеолярный рак;
  - ◇ солидный рак с образованием слизи.
- Крупноклеточный рак:
  - ◇ гигантоклеточный рак;
  - ◇ светлоклеточный рак.
- Железисто-плоскоклеточный (диморфный) рак.
- Рак бронхиальных желёз:
  - ◇ аденокистозный рак;
  - ◇ мукоэпидермоидный рак;
  - ◇ другие типы.
- Другие.

Для оценки распространённости опухолевого процесса в настоящее время используют общепринятую Международную классификацию рака лёгкого по системе TNM (2002).

## **T – первичная опухоль**

**T<sub>X</sub>** – недостаточно данных для оценки первичной опухоли, наличие которой доказано только на основании выявления злокачественных клеток в мокроте или в смыве из бронхов. Рентгенологически и бронхоскопически опухоль не визуализируется.

**T<sub>0</sub>** – первичная опухоль не определяется.

**T<sub>is</sub>** – внутриэпителиальный (преинвазивный) рак (карцинома *in situ*).

**T<sub>1</sub>** – микроинвазивный рак или опухоль размером до 3 см в наибольшем измерении, окружённая лёгочной тканью или висцеральной плеврой, без поражения последней и бронхоскопических признаков инвазии проксимальнее долевых бронхов.

**T<sub>2</sub>** – опухоль размером более 3 см в наибольшем измерении, или распространяющаяся на главный бронх не менее чем на 2 см от киля бифуркации трахеи (*carina trachealis*), или прорастающая в висцеральную плевру, или сопровождающаяся ателектазом, но не всего лёгкого.

**T<sub>3</sub>** – опухоль любого размера, непосредственно распространяющаяся на грудную стенку, диафрагму, медиастинальную плевру, перикард, или опухоль, распространяющаяся на главный бронх менее

чем на 2 см от кия бифуркации трахеи, но без вовлечения последней, или опухоль с ателектазом всего лёгкого.

T4 – опухоль любого размера, непосредственно распространяющаяся на средостение, сердце (миокард), магистральные сосуды (аорта, общий ствол лёгочной артерии, верхняя полая вена), трахею, пищевод, тела позвонков, киль трахеи, или опухоль со злокачественным цитологически подтверждённым плевральным выпотом.

## **N – регионарные лимфатические узлы**

NX – регионарные лимфатические узлы не могут быть оценены.

N0 – нет метастазов во внутригрудных лимфатических узлах.

N1 – метастатическое поражение ипсилатеральных пульмональных, бронхопульмональных и/или лимфатических узлов корня лёгкого, включая их вовлечение путём непосредственного распространения самой опухоли.

N2 – метастатическое поражение ипсилатеральных средостенных лимфатических узлов.

N3 – поражение контралатеральных средостенных и/или корневых лимфатических узлов, прескаленных и/или надключичных на стороне поражения или на противоположной стороне.

## **M – отдалённые метастазы**

MX – отдалённые метастазы не могут быть оценены.

M0 – нет отдалённых метастазов.

M1 – отдалённые метастазы имеются.

Категория M может быть дополнена в соответствии со следующей номенклатурой: PUL – лёгкое, PER – брюшная полость, MAR – костный мозг, BRA – головной мозг, OSS – кости, SKI – кожа, PLE – плевра, LYM – лимфатические узлы, ADP – почки, SADP – надпочечники, HEP – печень, OTH – другие.

## **pTNM – постхирургическая патогистологическая классификация**

Требования к определению категории pT, pN, pM аналогичны таковым при определении категорий T, N, M.

## **G – гистопатологическая градация**

GX – степень дифференцировки клеток не может быть оценена.

G1 – высокая степень дифференцировки.

G2 – умеренная степень дифференцировки.

G3 – низкодифференцированная опухоль.

G4 – недифференцированная опухоль.

## Группировка по стадиям

На основании вышеизложенных критериев, определяющих символы Т, N и М, группируется стадия рака лёгкого, которая предопределяет необходимость применения дополнительных диагностических процедур и позволяет выработать план лечения в каждом конкретном случае (см. таблицу).

**Таблица.** Группировка рака лёгкого по стадиям

Стадия	T	N	M
Скрытый рак	TX	N0	M0
0	Tis	N0	M0
IA	T1	N0	M0
IB	T2	N0	M0
IIA	T1	N1	M0
IIB	T2	N1	M0
	T3	N0	M0
IIIA	T1	N2	M0
	T2	N2	M0
	T3	N1-2	M0
IIIB	T любое	N3	M0
	T4	N любое	M0
IV	T любое	N любое	M1

Примечание. Согласно классификации, отдельный (второй) опухолевый узел в той же доле лёгкого трактуют как T4, а солитарный опухолевый узел в другой доле или другом лёгком – как M1. Для установления символа pN0 необходимо гистологическое исследование более 5 лимфатических узлов.

Следует отметить, что символ N2 неконкретен, поскольку означает лишь факт метастатического поражения средостенных лимфатических узлов. Он не предусматривает наличие метастазов в медиастинальных узлах одной, нескольких или всех зон, а также характер поражения узлов – микрометастаз или тотальное их замещение с инвазией клетчатки средостения и прорастанием смежных органов и структур, что крайне важно для выбора лечебной стратегии и определения прогноза. Символ T4 означает вовлечение предсердия, верхней полой вены, ствола лёгочной артерии, аорты, пищевода, бифуркации трахеи, злокачественный плеврит. Между тем у подавляющего большинства больных поражение этих органов и структур обусловлено вращением в них не первичной опухоли (Т),

а метастатических средостенных лимфатических узлов (N). У высокоселективной группы больных операция при T4 возможна как составная часть комбинированной или комплексной мультидисциплинарной стратегии терапии. Следовательно, так называемую стадию IIIВ целесообразно было бы делить на две подгруппы: опухоль T4(p) – потенциально резектабельную (инвазия в бифуркацию трахеи, левое предсердие, аорту, ствол лёгочной артерии, верхнюю полую вену, мышечную стенку пищевода) и T4(nr) – явно нерезектабельную (злокачественный плеврит или перикардит, инвазия в слизистую оболочку пищевода, позвонки).

В связи с этим, сравнение результатов лечения больных немелкоклеточным раком лёгкого III стадии в целом некорректно и порой ошибочно.

## АНАМНЕЗ И ФИЗИКАЛЬНОЕ ОБСЛЕДОВАНИЕ

Клиническая симптоматика зависит от клинико-анатомической формы и гистологической структуры, локализации, размеров и типа роста опухоли, характера метастазирования, сопутствующих воспалительных изменений в бронхах и лёгочной ткани.

При центральном раке легкого в самом начале развития опухоли в бронхе у 80–90% больных рефлекторно возникает сухой, временами надсадный *кашель*. Позднее, с нарастанием обтурации бронха, он сопровождается выделением слизистой или слизисто-гноющей мокроты.

*Кровохарканье*, наблюдаемое у половины больных, проявляется в виде прожилок алой крови в мокроте, реже мокрота диффузно окрашена. В поздних стадиях заболевания мокрота приобретает вид малинового желе.

*Одышка*, наблюдаемая у 30–40% больных, выражена тем ярче, чем крупнее просвет поражённого бронха при центральном раке, или зависит от размера периферической опухоли, т.е. степени сдавления анатомических структур средостения, особенно крупных венных стволов, бронхов и трахеи.

Боли в грудной клетке различной интенсивности на стороне поражения могут быть обусловлены локализацией новообразования в плевральной зоне лёгкого, особенно при прорастании висцеральной плеврой и грудной стенки, а также наличием плеврального выпота или ателектазом лёгкого с признаками обтурационного пневмонита.

Таким образом, при раке лёгкого выделяют **первичные, или местные**, симптомы, обусловленные появлением в просвете бронха опухолевого узла (кашель, кровохарканье, одышка и боли в грудной

клетке), эти симптомы, как правило, ранние; **вторичные** — результат регионарного или отдалённого метастазирования, вовлечения соседних органов и воспалительных осложнений; **общие** — следствие воздействия на организм развивающейся опухоли и воспалительной интоксикации (слабость, утомляемость, похудание, снижение трудоспособности и др.).

Однако вышеперечисленные симптомы и синдромы, выявляемые при раке лёгкого, непатогномоничны и могут иметь место при неопухоловой лёгочной и общесоматической внелёгочной патологии. Так, например, кровохарканье может наблюдаться при туберкулёзе лёгкого и декомпенсированной кардиальной патологии; одышка — при хронических обструктивных заболеваниях лёгких, боли в грудной клетке — при воспалительных плевритах, радикулитах, межрёберных невралгиях, кашель — при простудных, вирусных инфекциях, туберкулёзе и гнойных процессах в лёгких; симптомы общей интоксикации присущи большой группе заболеваний.

Объективное обследование (наружный осмотр, перкуссия, аускультация) имеет при раке лёгкого второстепенное значение, особенно при его распознавании на ранних стадиях заболевания. В поздней стадии клиническая картина центрального рака осложняется симптомами его распространения за пределы поражённого лёгкого с вовлечением в процесс плевры, возвратного и диафрагмального нервов, а также метастазами в отдалённых органах. Эти признаки, естественно, имеют не столько диагностическое, сколько прогностическое значение. В таких случаях физикальное обследование может сыграть ведущую роль, заменив более сложные методы.

Осмотр больного позволяет выявить асимметрию грудной клетки и отставание одной из ее половин при дыхании.

У 10% пациентов можно выявить паранеопластические синдромы, связанные с гиперпродукцией гормонов (синдром секреции адренкортикотропного, антидиуретического, паратиреоидного гормонов, эстрогенов, серотонина) [2, 5, 12, 21, 25, 27, 33, 65]. Рак лёгкого может сопровождаться тромбофлебитом, различными вариантами нейро- и миопатии, своеобразными дерматозами, нарушениями жирового и липидного обмена, артралгическими и ревматоидноподобными состояниями [41, 85, 105, 127]. Нередко проявляется остеоартропатией (синдром Мари–Бамбергера), заключающейся в утолщении и склерозе длинных трубчатых костей голени и предплечий, мелких трубчатых костей кистей и стоп, припухлости суставов (локтевых, голеностопных), колбовидном утолщении концевых фаланг пальцев кистей («барабанные палочки»).

Периферический рак лёгкого долгое время протекает без клинических симптомов, и, как правило, его выявляют случайно при рентгенологическом исследовании. Первые симптомы появляются лишь тогда, когда опухоль оказывает давление на расположенные рядом структуры и органы или прорастает бронхи. Наиболее характерные симптомы периферического рака лёгкого — боли в грудной клетке и одышка. Прорастание бронха сопровождается кашлем и кровохарканьем, но эти симптомы, в отличие от центрального рака, не считают ранними. Дальнейшая клиническая симптоматика не отличается от таковой центрального рака лёгкого.

При периферическом раке верхушки лёгкого возможно появление синдрома Бернара—Хорнера (миоз, птоз, энофтальм) в сочетании с болями в плечевом суставе и плече, прогрессирующей атрофией мышц дистальных отделов предплечья, обусловленными непосредственным распространением опухоли через купол плевры на плечевое сплетение, поперечные отростки и дужки нижних шейных позвонков, а также симпатические нервы.

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

Перкуссия может помочь определить ателектаз лёгкого, заподозрить наличие жидкости в плевральной полости.

Аускультация, один из ведущих методов клинического обследования (ослабленное дыхание, хрипы стенотического характера), имеет определённое значение при оценке динамики развития рака лёгкого и диагностики осложнений.

Вышеперечисленные нарушения при физикальном обследовании пациента неспецифичны для рака лёгкого. Следующий этап в обследовании пациентов с подозрением на рак лёгкого — рентгенография органов грудной клетки.

## ДИАГНОСТИКА

Рентгенологическое исследование — один из основных методов диагностики опухолей лёгкого, позволяющее у 80% больных диагностировать заболевание, предположить характер опухоли, определить её распространённость, выяснить состояние внутригрудных лимфатических узлов.



Если на основании физикальных методов диагностики и полипозиционного рентгеновского просвечивания (рентгеноскопия) выявлена свободная жидкость в плевральной(ых) полости(ях), в первую очередь выполняют торакоцентез с забором жидкости для цитологического исследования. Данный метод морфологической диагностики высокоэффективен, не представляет трудностей [76, 105, 119]. У 80% больных удаётся подтвердить наличие специфического опухолевого плеврита на этапе дооперационной диагностики [76, 122]. Наличие опухолевых клеток в плевральной жидкости при раке лёгкого позволяет установить ППВ стадию, что предопределяет консервативные методы лечения. Удаление всего объёма жидкости из плевральной полости позволяет продолжить рентгенологическую диагностику, объективизировать локализацию опухолевого процесса в лёгком и состояние внутригрудных лимфатических узлов. При отрицательном двукратном цитологическом анализе жидкости из полости плевры необходимо выполнять диагностическую трансторакальную пункцию плевры, которая у 50% больных позволяет подтвердить диагноз [122], или осуществить видеоторакоскопию с целью объективизации изменений на висцеральной и париетальной плевре (локализация, размеры поражения), а также взятия материала для гистологического исследования выявленных изменений [34, 67, 91, 99, 112, 118].

### **Рентгенологическая семиотика**

Рентгенологическая семиотика основных двух форм рака лёгкого состоит из сочетания анатомических изменений и функциональных нарушений, обусловленных возникшей в лёгком опухолью и сопутствующими воспалительными изменениями. Следовательно, симптомы рака лёгкого являются отображением как самой опухоли, так и нарушения бронхиальной проходимости, вовлечения в опухолевый процесс сосудистой системы лёгких, соседних органов и структур, а также воспалительных осложнений.

### **Рентгенологическая диагностика центрального рака лёгкого**

Решающее значение в рентгенологической диагностике центрального рака лёгкого имеют проявления стеноза бронха (сегментарного или долевого): экспираторная эмфизема, гиповентиляция, ателектаз, отчётливо видимые на обзорных рентгенограммах в прямой и боковой проекциях. Эти симптомы раньше обнаруживают при эндобронхиальном росте опухоли. При экзобронхиальном росте опухоль увеличивается вначале экспансивно в форме узла и лишь

по достижении им определённых размеров, при сдавлении или про­растании бронха рентгенологически проявляются нарушения брон­хиальной проходимости. Томография, особенно в специальных про­екциях, позволяет получить исчерпывающую информацию о состоянии бронхиального дерева (стеноз, окклюзия, протяжённость поражения), характере и степени распространения опухоли на лёгочную ткань, окружающие органы и структуры (средостение, плев­ра, грудная стенка, диафрагма, внутригрудные лимфатические узлы). Поэтому у всех больных с заболеваниями лёгких томография — неотъемлемая составная часть рентгенологического исследования, позволяющая выявить или заподозрить стеноз, окклюзию бронха(ов) и оценить состояние проксимального бронха.

Экспираторная эмфизема сохраняется 1–2 мес, гиповентиляция — 6–8 мес, ателектаз — 4–8 мес. Следовательно, от появления первых симптомов заболевания до установления рентгенологического диа­гноза рака лёгкого проходит в среднем 20–24 мес. Примерно у 30–40% больных центральный рак лёгкого диагностируют в стадии гиповентиляции и у половины уже при возникновении рентгено­логического симптома ателектаза, являющегося лишь завершаю­щим этапом бронхостеноза. В случае обнаружения семиотических признаков центрального рака лёгкого необходимо выполнить ци­тологическое исследование мокроты (не менее 3 анализов). Рако­вые клетки обнаруживают у 52–88% больных центральным и 33–61% периферическим раком лёгкого. Это исследование позволяет выявить даже преинвазивный доклинический рак (карцинома *in situ*). При отсутствии верификации диагноза данным методом по­казана фиброларинготрахеобронхоскопия со взятием скарификата или браш-биоптата с выявляемых изменений. Выявляемость рака по мокроте, полученной после бронхоскопии, возрастает соответ­ственно до 94% при центральном и 83% при периферическом раке, а корреляция цитологических и гистологических данных в отноше­нии типа рака лёгкого отмечается в 82–90% наблюдений [1, 25].

При сравнительной оценке результатов рентгенографии и КТ в диагностике центрального рака лёгкого отмечено превосходство последней на 63,6%. Наиболее эффективными методами первич­ной диагностики центрального рака лёгкого следует считать фиб­робронхоскопию и КТ, причем перибронхиально растущие опу­холи значительно лучше визуализируются с помощью КТ [13, 18].

### **Диагностика периферического рака лёгкого**

Диагностика периферического рака лёгкого сложна вследствие схо­жести его рентгенологических симптомов с проявлениями многих за-

болеваний. Рентгенологическую диагностику этой формы рака лёгкого у абсолютного большинства больных начинают с анализа патологических изменений, ранее обнаруженных на флюорограммах. Распространённое мнение о преимущественно шаровидной форме периферического рака лёгкого относится к опухолям, диаметр которых превышает 3–4 см. Опухоль диаметром до 2 см чаще представляет собой полигональную тень в лёгочной паренхиме с неодинаковыми по протяжённости сторонами и напоминает звёздчатый рубец. Относительно редко опухоль с самого начала имеет овальную или округлую форму. Характерна нечёткость, как бы размытость контуров тени. Опухолевая инфильтрация окружающей лёгочной ткани приводит к образованию вокруг узла своеобразной лучистости (*corona maligna*). Полицикличность и лучистость контуров более характерны для недифференцированных форм рака, что, вероятно, обуславливает их быстрый рост и высокие инвазивные свойства.

Медленное увеличение тени в размерах, наличие кальцинатов на её фоне, как и отсутствие «дорожки» к корню, вовсе не являются основанием для исключения диагноза периферического рака. Наибольшие трудности для диагностики представляет пневмониеподобная форма периферического рака лёгкого, особенно бронхоальвеолярного. По мере роста опухоли в процесс вовлекаются бронхи, возникают вентиляционный стеноз, гиповентиляция, ателектазы и рентгенологическая картина соответствует таковой при центральном раке. Важно определение распространения опухоли на крупные сосуды корня лёгкого (лёгочные артерия и вены) с прорастанием перикарда вплоть до левого предсердия, грудной стенки и диафрагмы. При этой гистологической форме рака тень малоинтенсивная, но хорошо видна на томограммах.

При полостной форме периферического рака на рентгеновских снимках видна полость, внутренняя её поверхность шероховатая, бугристая, часто наблюдают перемычки, воспалительные явления в окружающей лёгочной ткани.

При выявлении на рентгенограммах в прямой и боковой проекциях периферической тени в верхушке лёгкого, имеющей слегка дугообразно выпуклую книзу границу, очертания которой сливаются с окружающими тканями, необходимо выполнить дополнительные рентгеновские томограммы нижнестеиного и верхнегрудного отделов позвоночного столба, что может позволить выявить деструкцию задних отрезков I–III рёбер, поперечных отростков нижних шейных и верхних грудных позвонков.

На сегодняшний день отчётливо прослеживается превосходство КТ над рутинным рентгенологическим исследованием при первич-

ной и уточняющей диагностике рака лёгкого. Это обусловлено высокой разрешающей способностью метода, позволяющего на ранних этапах выявлять семиотические признаки злокачественности [13, 17].

### Биопсия

После установления диагноза периферического рака лёгкого в зависимости от расположения узлового новообразования выполняют трансторакальную тонко- или толстоигольную пункционную биопсию. Диагноз рака удаётся подтвердить в целом в 83%: при локализации опухоли в прикорневой зоне – у 62%, в средней – у 79% и плевральной – у 88% больных. При диаметре новообразования до 3 см (T1) результативность метода составляет около 70%, более 3 см (T2–T3) – 85–90%. Цитологическое исследование пунктата позволяет определить гистологическую структуру опухоли примерно у 65% больных, причем у 40% установить степень её дифференцировки. Возможны осложнения: пневмоторакс, гидроторакс, кровохарканье. Описаны крайне редкие осложнения – гемоторакс, воздушная эмболия, имплантационное метастазирование. Метод не применяют при патологической тени в единственном лёгком, подозрении на эхинококковую кисту, геморрагическом диатезе, выраженной сердечно-сосудистой недостаточности и лёгочной гипертензии.

При технической невозможности или наличии противопоказаний к трансторакальной пункции материал для морфологического исследования может быть получен при бронхологическом исследовании путём взятия мазков из дистальных отделов субсегментарных бронхов соответствующих отделов лёгкого с учётом рентгенологических данных или забора материала из измененной стенки бронха при прорастании (централизация) периферической опухоли.

В случае выявления расширения тени средостения на рентгенограммах в прямой проекции исследование необходимо дополнить срединными томограммами, а также томограммой контрастированного пищевода, что позволяет определить уровень поражения медиастинальных лимфатических узлов. С целью морфологического подтверждения состояния увеличенных трахеобронхиальных, бифуркационных лимфатических узлов выполняют транстрахеобронхиальную пункцию при бронхологическом исследовании [50, 68, 132] или трансторакальную пункцию узлов клетчатки переднего средостения при ультразвуковом сканировании [25, 107]. В случае неинформативности исследования для получения большего биопсийного материала из изменённых тканей средостения с последующим гистологическим исследованием необходимо выполнить ме-

диастиноскопию или парастернальную медиастинотомию. При медиастиноскопии возможно удаление претрахеальных, паратрахеальных лимфатических узлов, менее вероятно биопсия узлов субаортальной и бифуркационной зон. Чувствительность метода 69–81% [52, 60, 75, 88]. При наличии увеличенных бифуркационных лимфатических узлов возможна чрезпищеводная пункционная биопсия [54, 138].

### **Бронхологическое исследование**

Бронхологическое исследование относят к основным и обязательным методам диагностики рака лёгкого. Оно позволяет не только визуально исследовать гортань, трахею и все бронхи, увидеть непосредственно опухоль, определить границы её распространения, косвенно судить об увеличении лимфатических узлов корня лёгкого и средостения, но и произвести биопсию для гистологического исследования, получить материал (браш-биопсия, мазки-отпечатки, соскоб или смыв из бронхиального дерева, транстрахеобронхиальная пункция) для цитологического изучения, т.е. морфологически подтвердить диагноз и уточнить гистологическую структуру опухоли. Фибробронхоскопия – более эффективный метод диагностики при центральном раке, чем при периферическом [114]. В клинике все шире используют диагностические аппараты, с помощью которых можно проводить рентгеноэндоскопию, эндосонографию и флюоресцентную эндоскопию. Наиболее перспективным методом выявления скрытых микроочагов рака слизистой оболочки считают флюоресцентную эндоскопию, основанную на эффекте аутофлюоресценции и регистрации концентрации в опухоли эндогенных фотосенсибилизаторов [19, 81]. Морфологическая верификация диагноза достигается в 98–100% при центральной и в 66% при периферической форме заболевания. Направленная катетеризация бронхов под рентгенологическим контролем повышает частоту морфологической верификации диагноза при периферическом раке до 95% [25].

### **Диагностическая торакотомия**

Диагностическая торакотомия показана больным с солитарной тенью в лёгком, когда совокупность результатов перечисленных ранее методов не позволяет исключить и подтвердить рак лёгкого. Удельный вес этой операции среди всех торакотомий по поводу рака лёгкого составляет 9%. У каждого второго пациента выявляют относительно ранние (I–II) стадии заболевания, что даёт возможность у 90% больных выполнить органосохраняющую операцию. С

Рак лёгкого

целью морфологической верификации характера процесса во время операции выполняют пункцию или тотальную биопсию (плоскостная, клиновидная, сегментарная резекция) новообразования. Срочное интраоперационное гистологическое исследование более информативно, чем цитологическое. В последние годы подобную операцию возможно (в зависимости от глубины залегания патологического процесса в лёгком) выполнить видеоторакоскопически. Следует отметить, что длительное динамическое наблюдение в сомнительных случаях нецелесообразно, поскольку диагностические видеоторакоскопия и торакотомия менее опасны, чем угроза пропустить ранний рак лёгкого.

С целью уточняющей диагностики, т.е. определения символов N и M, применяют по показаниям дополнительные методы исследования в зависимости от поставленной задачи. Последовательность их применения должна планироваться от простых к более сложным. Выявление при физикальном или ультразвуковом исследовании изменений в мягких тканях, печени, надпочечниках, лимфатических узлах надключичной, аксиллярной области или забрюшинного пространства диктует необходимость морфологического подтверждения путём получения материала при пункционной биопсии под контролем УЗИ. При наличии жалоб со стороны опорно-двигательного аппарата необходимо провести радионуклидное исследование костей скелета, а при получении данных о наличии патологических изменений — дополнительно рентгенологическую диагностику на зону(ы) интереса. Появление неврологической симптоматики — показание для выполнения КТ головного мозга.

Необходимо отметить, что при мелкоклеточном раке лёгкого как более прогностически неблагоприятном скинтиграфия костей, сканирование и/или КТ головного мозга, пункция или трепанобиопсия костного мозга являются обязательными методами независимо от наличия или отсутствия клинических проявлений.

Вышеизложенные методологические аспекты обследования пациентов позволяют минимизировать число диагностических процедур и одновременно обеспечить необходимую информацию для верификации диагноза рака лёгкого, стадирования (включая по системе TNM) и выработки оптимальной лечебной тактики.

## Рекомендации

- При подозрении на рак лёгкого необходимо выполнить весь объём диагностических манипуляций (рентгенография или КТ органов грудной клетки, фибробронхоскопия) с целью объективизации распространённости опухолевого процесса.

- При клиническом и рентгенологическом подозрении на злокачественную опухоль лёгкого диагноз необходимо верифицировать любым из доступных методов<sup>A</sup>.
- У пациентов с подозрением на рак лёгкого при наличии плеврита необходимо выполнить торакоцентез с цитологическим или цитоиммунохимическим исследованием полученной плевральной жидкости<sup>A</sup>.
- Если при двукратном исследовании плевральной жидкости получен отрицательный ответ, а подозрение на рак лёгкого по данным рентгенографии велико, необходимо выполнить торакоскопию с биопсией изменённой плевры<sup>B</sup>.
- У больных с клиническим или рентгенологическим подозрением на рак лёгкого при выявлении интраторакального новообразования (в мягких тканях, печени, надпочечнике) или увеличенного надключичного лимфатического узла необходимо выполнить пункционную биопсию<sup>B</sup>.
- При отрицательном морфологическом исследовании из пунктированного надключичного лимфатического узла показана его биопсия<sup>C</sup>.
- При рентгенологическом подозрении на центральный рак лёгкого на первом этапе необходимо выполнить цитологическое исследование мокроты<sup>B</sup>.
- При отрицательном троекратном цитологическом ответе мокроты вторым этапом показано выполнение фибробронхоскопии для определения уровня и границ поражения с взятием мазка или биоптата со слизистой оболочки поражённого бронха<sup>A</sup>.
- При рентгенологическом подозрении на периферический рак лёгкого показана трансторакальная пункция с целью взятия аспирационной или толстоигольной биопсии из новообразования для цитологического или гистологического исследования<sup>B</sup>.
- При рентгенологическом подозрении на периферический рак лёгкого и невозможности выполнения трансторакальной пункции возможна биопсия из дистальных отделов сегментарного бронха при фибробронхоскопии с учётом данных рентгенографии<sup>C</sup>.
- При выявлении на рентгенограммах увеличенных бронхопульмональных или средостенных лимфатических узлов и при невозможности верификации диагноза вышеизложенными методами показана трансторакальная пункция средостенных лимфатических узлов или трансbronхиальная, транстрахеальная пункция бронхопульмональных, бифуркационных, паратрахеальных лимфатических узлов<sup>B</sup>.

- При невозможности трансторакальной, транстрахеальной или трансбронхиальной пункции с целью получения биоптата из средостенных лимфатических узлов показана медиастиноскопия или парастернальная медиастинотомия<sup>С</sup>.
- При рентгенологическом подозрении на периферический рак лёгкого без увеличенных внутригрудных лимфатических узлов и при невозможности получения верификации процесса всеми малоинвазивными методами показана диагностическая видеоторакоскопия или торакотомия с тотальной биопсией новообразования, срочным его интраоперационным морфологическим исследованием. При наличии злокачественной опухоли показана радикальная операция. При доброкачественном образовании или неопухолевой патологии необходимо закончить операцию выполненным объёмом вмешательства (энуклеация, атипичная резекция)<sup>В</sup>.

## ДИФФЕРЕНЦИАЛЬНАЯ ДИАГНОСТИКА

Дифференциальную диагностику рака лёгкого необходимо проводить с большим числом заболеваний лёгких, средостения, плевры и грудной стенки. Наиболее часто приходится его дифференцировать с хронической неспецифической пневмонией, нагноительными процессами в лёгких, туберкулёзом, доброкачественными опухолями и паразитарными кистами, очаговым пневмосклерозом, метастазами опухоли другой локализации.

## ЛЕЧЕНИЕ

### Немелкоклеточный рак лёгкого

Лечебная тактика при раке лёгкого в силу биологических особенностей заболевания и многообразия морфологических типов неоднозначна. Для правильного выбора метода лечения следует знать основные факторы прогноза: стадию заболевания в соответствии с Международной классификацией по системе TNM, гистологическую структуру опухоли и степень анаплазии, характер и тяжесть сопутствующих заболеваний, функциональные показатели жизненно важных органов и систем. Метод лечения сам по себе является одним из решающих прогностических факторов, значение которого тем больше, чем ближе вариант к радикальному. У больных немелкоклеточным раком лёгкого применяют оперативное лечение, лучевую терапию, химиотерапию, комбинированное лечение (операция и лучевая или химиотерапия), химиолучевое лечение.



**Оперативное лечение** больных с резектабельными формами рака лёгкого — радикальный метод, дающий реальные перспективы полного излечения. Основные условия радикализма операции — удаление единым блоком лёгкого или доли и регионарных лимфатических узлов с окружающей клетчаткой в пределах здоровых тканей; отстояние линии пересечения бронха на 1,5–2 см от видимого края опухоли; отсутствие опухолевых клеток в краях пересечённого бронха, сосудов и дополнительно резецированных органов и тканей.

К абсолютным онкологическим противопоказаниям к операции на лёгком при раке относят морфологически подтверждённые метастазы в отдалённых органах, надключичных, подмышечных лимфатических узлах или лимфатических узлах ниже диафрагмы; обширное прорастание опухоли или метастатических лимфатических узлов средостения в аорту, верхнюю полую вену, пищевод и противоположный главный бронх, не позволяющее выполнить их резекцию; метастатическое поражение париетальной плевры со специфическим плевритом.

Среди неонкологических противопоказаний к оперативному вмешательству наибольшее значение придают функциональной недостаточности жизненно важных органов и систем больного, т.е. функциональной неоперабельности: некомпенсированной сердечной недостаточности II и III степени, выраженным органическим изменениям в сердце, гипертонической болезни III стадии, почечной или печёночной недостаточности.

Основные операции при раке лёгкого — пневмонэктомия и лобэктомия, а также их варианты (расширенная и комбинированная операция, лобэктомия с циркулярной резекцией бронхов и др.). Бронхопластические операции расширяют возможности хирургического метода и способствуют повышению резектабельности, составляющей до 20% среди впервые выявленных больных раком лёгкого. Выбор объёма и характера операции зависит от локализации и распространённости первичной опухоли, её отношения к окружающим органам и структурам, состояния внутригрудных лимфатических узлов.

При ранних формах центрального немелкоклеточного рака лёгкого (карцинома *in situ*, микроинвазивный рак) основным методом лечения остаётся хирургический. Однако в последние годы проводят фотодинамическую терапию, лазерную деструкцию, электроэксцизию опухоли или внутрисполостную (эндобронхиальную) лучевую терапию (брахитерапию) [20, 38, 47, 55, 71, 82, 133]. Основным критерий при отборе больных для малоинвазивного лечения — отсутствие рентгенологических, косвенных эндоскопических призна-

ков увеличения внутригрудных лимфатических узлов, перибронхиального компонента, перехода опухоли на средостенные структуры у больных с центральным немелкоклеточным раком лёгкого TisN0M0, T1N0M0, T2N0M0, T3N0M0. Большинству этих пациентов показана операция в объёме лобэктомии, билобэктомии или даже пневмонэктомии.

Фотодинамическая терапия основана на введении фотосенсибилизатора, который накапливается в раковых клетках, а с помощью бронхоскопа облучают опухоль лучом лазера определённой длины волны [56, 98]. Непосредственные результаты этого лечения хорошие, полная регрессия опухоли возникает у 62–98% больных [77, 100, 108, 126]. Однако у 36–44% пациентов отмечают рецидив рака в бронхе [39, 40, 49, 80]. Методики эндоскопического лечения более оправданы при функциональных противопоказаниях к оперативному лечению и первично-множественных злокачественных опухолях лёгких.

У больных с периферическим, диаметром до 3 см или центральным немелкоклеточным раком лёгкого, при поражении сегментарного, долевого или главного бронха дистальнее 2 см от гребня киля грудины в отсутствие данных об отдалённых метастазах, увеличении внутригрудных (средостенных и внутрилёгочных) лимфатических узлов, без инвазии новообразования в костальную плевру, т.е. при IA стадии (T1N0M0, T2N0M0), проводят оперативное лечение. Под радикальной операцией (при данной стадии опухолевого процесса) подразумевают удаление сегмента (сегментэктомия) или доли(ей) (лобэктомия, билобэктомия справа) с отдельной обработкой соответствующих бронха, артерии и вены. В блок удаляемых тканей обязательно включают бронхопульмональные, корневые и средостенные лимфатические узлы. Независимо от локализации опухоли по долям целесообразно удалять следующие группы средостенных лимфатических узлов: лёгочной связки, бифуркационные, претрахеальные, трахеобронхиальные и клетчатку переднего средостения независимо от стороны поражения, а также парааортальные и субаортальные для левого и паратрахеальные для правого лёгкого. Данный объём лимфаденэктомии позволяет объективно установить стадию опухолевого процесса по критерию pN. При центральном раке T2N0M0 (IB стадия) в зависимости от локализации первичной опухоли выполняют лобэктомию с циркулярной резекцией и пластикой бронхов или пневмонэктомию.

При распространении опухоли на устье долевого бронха, когда невозможно выполнить типичную лобэктомию, проводят бронхопластическую операцию в объёме лобэктомия с клиновидной или

циркулярной резекцией соседних бронхов и формированием межбронхиального анастомоза [25, 28]. В целом 5-летняя выживаемость больных после оперативного лечения при IA стадии (T1N0M0) немелкоклеточного рака лёгкого составляет 70–79%, IB стадии (T2N0M0) – 54–59% [15, 25, 59, 62, 74, 94, 95, 129]. Следует отметить, что при поражении долевого бронха отдалённые результаты лечения лучше после циркулярной резекции бронхов, чем после клиновидной, – 65 и 43,9% соответственно. Аналогичны результаты при переходе опухоли на устье долевого бронха или соседний бронх, 5-летняя выживаемость составляет 48 и 29,2% соответственно. Таким образом, лобэктомия с клиновидной резекцией бронхов при распространении опухоли на устье долевого бронха не является радикальной операцией в онкологическом отношении [25].

При расположении злокачественной опухоли в паренхиме лёгкого некоторые исследователи предлагают выполнять неанатомическую сублобарную (клиновидную, плоскостную) резекцию лёгкого у больных с немелкоклеточным раком лёгкого I стадии [12, 27, 60]. При подобных операциях не производят ревизию бронхопульмональных лимфатических узлов, тем самым нарушаются принципы стадирования рака лёгкого по символу N. Частота локорегионарного рецидива колеблется от 12 до 22,7% [73, 139], а отдалённые результаты на 14% ниже таковых после лобэктомии [92], что не позволяет рекомендовать неанатомические экономные (сублобарные) резекции лёгкого как радикальный объём операции при раке лёгкого [25].

Целесообразность адьювантной полихимиотерапии после радикально выполненной операции при I стадии немелкоклеточного рака лёгкого в настоящее время дискуссионна [70, 137]. При нерадикальной операции (опухолевые клетки по линии резекции бронха, подтверждённые гистологическим исследованием) оперативное лечение целесообразно дополнить лучевой терапией. В случае функциональной неоперабельности или отказе больного от хирургического лечения возможно проведение радикальной лучевой терапии [64, 78, 93].

### Рекомендации

- У больных с немелкоклеточным раком лёгкого I стадии основным методом лечения следует считать хирургический<sup>A</sup>.
- При распространении опухоли на устье долевого бронха как альтернатива пневмонэктомии может быть выполнена лобэктомия с циркулярной резекцией соседних бронхов и формированием моноили полибронхиального анастомоза<sup>B</sup>.

- Независимо от объёма удаляемой лёгочной ткани необходимо выполнить расширенную медиастинальную лимфаденэктомию, что позволяет правильно стадировать распространённость немелкоклеточного рака лёгкого по критерию pN<sup>B</sup>.
- При низких функциональных кардиореспираторных резервах пациента, первично-множественных злокачественных опухолях центральный микроинвазивный немелкоклеточный рак лёгкого может быть излечен малоинвазивными бронхологическими методами (фотодинамическая терапия, лазерная коагуляция, электродеструкция)<sup>B</sup>.
- При периферическом немелкоклеточном раке лёгкого I стадии минимальный адекватный объем операции — классическая сегментэктомия с отдельной обработкой структур корня сегмента, удалением бронхопульмональных, корневых и средостенных лимфатических узлов<sup>C</sup>.
- При нерадикальной операции (опухолевые клетки по линии резекции бронха) лечение должно быть дополнено лучевой терапией по радикальной программе<sup>B</sup>.
- При нерадикальной операции (опухолевые клетки по линии резекции бронха) возможно использование фотодинамической терапии<sup>C</sup>.
- После радикальной операции по поводу немелкоклеточного рака лёгкого I стадии дополнительная лучевая и химиотерапия не показана<sup>B</sup>.
- При функциональной неоперабельности или отказе больного от операции проводят лучевую терапию по радикальной программе<sup>B</sup>.

При II стадии немелкоклеточного рака лёгкого, а именно при распространении опухоли на главный бронх проксимальнее 2 см от килы трахеи, поражении медиастинальной плевры, перикарда или вращении периферического узла в структуры грудной стенки, диафрагму без регионарных и отдалённых метастазов (T3N0M0), а также при меньшем размере первичной опухоли, но с метастазами в бронхопульмональных и/или корневых лимфатических узлах (T1N1M0, T2N1M0) основным методом лечения остаётся хирургический. Основными операциями считают лоб-, билоб-, пневмонэктомию с расширенной медиастинальной лимфаденэктомией, а также их бронхопластические варианты. При распространении опухоли на главный бронх, перикард, медиастинальную клетчатку, диафрагму, структуры грудной стенки необходимо выполнять расширенную комбинированную (с резекцией соответствующих структур) лоб-, билоб- или пневмонэктомию.

Пятилетняя выживаемость больных после хирургического лечения при IIА стадии немелкоклеточного рака лёгкого составляет 52–57%, при IIВ (T2N1M0) – 33–48%. Следует отметить, что существенных различий в выживании больных с распространением опухоли T2N1M0 и T3N0M0 не отмечено [30, 62, 72, 135]. У пациентов с T1–2 и метастазами в лимфатические узлы N1 5-летняя выживаемость существенно варьирует в зависимости от уровня поражения лимфатических узлов. Так, при метастазах только в бронхопульмональных лимфатических узлах она составляет 53–64%, в бронхопульмональных и корневых лимфатических узлах – 30–39% [110, 136, 141]. Объём операции сам по себе не влияет на отдалённые результаты, так как лобэктомия или пневмонэктомия выполняются по общим онкологическим принципам [2, 4, 5, 7, 12, 15, 16, 21, 24, 25, 27, 57, 97].

Сведения о результатах лечения больных немелкоклеточным раком лёгкого T3N0M0 разноречивы, что обусловлено гетерогенностью группы. Так, при распространении опухоли на грудную стенку Н. Burkhart и соавт. (2002) сообщают о 44,3% больных, переживших 5-летний рубеж, констатируя, что на отдалённые результаты существенно не влияет глубина поражения грудной стенки: при вовлечении только париетальной плевры 5-летняя выживаемость составила 49,9%, мягких тканей – 35%, костных структур – 31,6%. Непременное условие таких комбинированных операций при раке лёгкого – морфологический контроль за радикальностью резекции грудной стенки. По данным М. Albertucci и соавт. (1992), местный рецидив реже развивался у пациентов при резекции грудной стенки единым блоком с макроскопически неизменёнными рёбрами, чем у подвергшихся лишь экстраплевральному выделению лёгкого (9,5% против 37,5% соответственно). V. Trastek и соавт. (1984) также приводят лучшие отдалённые результаты у пациентов, перенёсших блоковую резекцию грудной стенки с рёбрами, 5-летняя выживаемость составила 75% против 28% при экстраплевральном выделении, т.е. резекции только плевры.

В связи с этим при периферическом раке лёгкого с подозрением на вовлечение грудной стенки целесообразна её резекция даже при макроскопически отграниченном опухолевом поражении париетальной плевры, что повышает радикальность операции и позволяет надеяться на лучший прогноз.

Вовлечение в опухолевый процесс средостенных структур (медиастинальная плевра, клетчатка средостения, перикард) и диафрагмы у больных при местно-распространённом немелкоклеточном раке лёгкого чаще диагностируют интраоперационно. Отдалённые ре-

зультаты оперативного лечения больных при T3N0M0 в среднем составляют 25% [23, 37, 72, 90, 104].

Послеоперационная лучевая терапия как компонента комбинированного лечения сводится к воздействию на субклинические метастазы, которые могут оставаться в неудалённой клетчатке средостения и порой служат источником развития внутригрудного рецидива и дальнейшего прогрессирования заболевания. Большинство исследователей не отмечают достоверных различий в 5-летней выживаемости больных немелкоклеточным раком лёгкого T1–2 с метастазами в лимфатических узлах N1 при оперативном и комбинированном лечении с послеоперационной лучевой терапией [43, 125], однако очевидно снижение частоты локорегионарного рецидива [21, 25, 27, 111]. В настоящее время нет единого мнения в отношении проведения послеоперационной лучевой терапии у больных после радикальной операции, так как противоречивы сведения о необходимом объёме медиастинальной лимфаденэктомии, уровне поражения узлов в пределах N1, суммарных очаговых дозах, подведённых к средостению.

Послеоперационная полихимиотерапия у радикально оперированных больных по поводу немелкоклеточного рака лёгкого II стадии не получила должного применения, сведения единичны, эффективность данного варианта комбинированного лечения не определена, увеличения выживаемости не получено, что не позволяет считать данный метод лечения стандартным [45, 113, 121]. Мнение об эффективности комбинированного лечения больных немелкоклеточным раком лёгкого с вовлечением грудной стенки противоречиво. По данным одних авторов [101, 117], индукционная лучевая и/или лекарственная терапия (пред- или послеоперационная) способствует улучшению отдалённых результатов. Другие авторы не выявили улучшения отдалённых результатов при дополнительном использовании лучевой терапии [32, 48, 86, 103].

В литературе мы не встретили сведений о целесообразности и эффективности послеоперационной лучевой терапии у радикально оперированных больных по поводу немелкоклеточного рака лёгкого T3N0M0 с поражением медиастинальной плевры, клетчатки средостения, перикарда или диафрагмы.

### Рекомендации

- Пациентам с немелкоклеточным раком лёгкого II стадии показано оперативное лечение<sup>A</sup>.
- При немелкоклеточном раке лёгкого (T1–2) с метастазами в пульмональных, бронхопульмональных и корневых лимфатических

узлах (N1) рекомендуют выполнять радикальную операцию: лоб-, билоб- или пневмонэктомию с расширенной медиастинальной лимфаденэктомией<sup>A</sup>.

- Послеоперационная лучевая терапия с целью предотвращения локорегионарного рецидива может быть использована как компонент комбинированного лечения у радикально оперированных больных<sup>C</sup>.
- Послеоперационная лучевая терапия не влияет на отдалённые результаты лечения<sup>C</sup>.
- Послеоперационная химиотерапия не является стандартным компонентом комбинированного лечения у больных, перенёвших радикальную операцию по поводу немелкоклеточного рака лёгкого II стадии<sup>C</sup>.
- Больным немелкоклеточным раком лёгкого стадии T3 при отсутствии регионарных и отдалённых метастазов необходимо выполнить радикальную комбинированную операцию<sup>B</sup>.
- При интраоперационном подтверждении врастания периферического немелкоклеточного рака лёгкого в париетальную плевру (T3), помимо предполагаемого объёма удаляемой лёгочной ткани, необходимо резецировать поражённую плевру и внутреннюю грудную фасцию в пределах здоровых тканей<sup>B</sup>.
- При интраоперационном подтверждении врастания периферического немелкоклеточного рака лёгкого в межрёберные мышцы или рёбра (T3), помимо предполагаемого объёма удаляемой лёгочной ткани, необходимо резецировать единым блоком поражённые структуры грудной стенки в пределах здоровых тканей<sup>B</sup>.
- Послеоперационная лучевая терапия не может рассматриваться как стандарт при радикальной комбинированной операции у больных немелкоклеточным раком лёгкого с распространением опухоли на грудную стенку, медиастинальную клетчатку, перикард и диафрагму<sup>C</sup>.

Согласно Международной классификации по системе TNM, III стадия рака лёгкого включает гетерогенную группу больных с многообразием по степени и характеру распространения опухолевого процесса как по величине первичной опухоли (от T1 до T4), так и по состоянию регионарного лимфатического коллектора (от N0 до N3). В зависимости от сочетания этих символов выделяют две группы: IIIA и IIIB стадии.

К IIIA стадии относят также T3N1–2M0, при которой адекватной операцией при периферическом раке считают комбинированную с резекцией грудной стенки или диафрагмы, при центральном раке – с резекцией бифуркации трахеи и расширенной медиастинальной лимфаденэктомией.

Лечение больных немелкоклеточным раком лёгкого T3N1M0 практически не имеет отличительных особенностей. Данные литературы показывают, что после комбинированной операции с резекцией грудной стенки 5-летняя выживаемость составляет в целом 33,6%. Существенный фактор прогноза – состояние внутригрудных лимфатических узлов [23, 25, 36, 51].

Периферический рак верхушки лёгкого с распространением на верхние 2–3 ребра, подключичные сосуды, плечевое сплетение, звёздчатый нервный узел и позвонки был описан в 1924 г. и исторически именуется Рак Панкоста. Учитывая полиорганность экстрапульмонального поражения, данную форму рака лёгкого долгое время считали нерезектабельной. Лучевая терапия как самостоятельный метод лечения позволяет добиться 5-летней выживаемости у 23% больных [143, 144]. Многие авторы считают перспективным сочетание нескольких методов лечения (Pfannschmidt J., 2004; Koizumi K., 2005; Goldberg M., 2005; Iwasaki A., 2006). Rusch V.W. с соавт. (2003) сообщили о лучших результатах лечения данной категории больных в сочетании с предоперационной химиолучевой терапией: более 5 лет пережили 41%. Операцию выполняют совместно с нейрохирургами и ортопедами, используя различные варианты доступов (заднебоковой, частичная стернотомия, среднеключичный, паравертебральный) [146, 148–151]. Отдалённые результаты после радикальной операции с послеоперационным химиолучевым лечением составляют 44,9%, после паллиативных – 0% [145]. Дополнительными неблагоприятными факторами прогноза являются поражение внутригрудных лимфатических узлов и распространение опухоли на позвонки [152–154].

Теоретически рак лёгкого IIIA стадии (T1N2M0, T2N2M0) считают резектабельным. Общепринятый объём операции – лоб- или пневмонэктомия с расширенной медиастиальной лимфаденэктомией. Следует признать, что при поражении лимфатических узлов N2 могут определяться микрометастазы в одном узле, поражение одной зоны (группы) средостенных лимфатических узлов, нескольких зон, тотальное замещение лимфоидной ткани опухолью с инвазией капсулы или выходом в клетчатку средостения. Гетерогенность группы больных лишь по символу N в пределах одной стадии предопределяет различные методологии в лечении при единых подходах. Однозначно можно утверждать, что у этой группы больных показано дополнительное лечение, которое возможно как до операции, так и после неё в зависимости от клинической ситуации [2, 4, 7, 8, 10, 12, 15, 16, 21, 22, 24–26, 35, 44, 83, 115]. Пятилетняя выживаемость составляет 14–45% [2, 4, 6, 25, 27, 61–63, 89, 96, 120, 134, 140].



Заслуживают внимания результаты пневмонэктомий с резекцией бифуркации трахеи F. Detterbeck и соавт. (2003), которые суммировали материалы 8 публикаций и результаты оперативных вмешательств у 327 больных. Послеоперационная летальность составила 18% (от 5 до 30%). Средняя 5-летняя выживаемость равнялась 26% (от 0 до 42%). При первичной опухоли в стадии T3N2M0 отдалённые результаты значительно выше: 5-летняя выживаемость составляет 30%, а при непоражённых средостенных узлах — до 50% [42]. Хорошие непосредственные (послеоперационная летальность 7%) и отдалённые (более 5 лет 42%) результаты характерны для высококвалифицированных торакальных клиник.

F. Fassio и соавт. (2001) приводят результаты комбинированных операций с резекцией грудной стенки у 104 больных раком лёгкого. Прогностическими факторами авторы считают глубину поражения грудной стенки, состояние внутригрудных лимфатических узлов и метод лечения. Статистически достоверны различия в результатах 5-летней выживаемости пациентов при поражении только париетальной плевры (79,1%) и прорастании опухоли в рёбра (54,0%). В последней группе не выявлено существенной разницы у больных с вовлечением плевры и мягких тканей (52,1%) или с поражением рёбер (56,4%). Лучшие отдалённые результаты достигаются после комбинированного лечения с послеоперационной лучевой терапией (74,1%) по сравнению с только хирургическим методом (46,7%).

K. Yoko и соавт. (2000) приводят неутешительные данные об оперативном лечении больных немелкоклеточным раком лёгкого с вовлечением диафрагмы. Пятилетняя выживаемость при отсутствии метастазов во внутригрудных лимфатических узлах составила 28,3%, а при N1–2 — 18,1%. Существенную роль играет глубина инвазии: при инвазии только в диафрагмальную плевру более 5 лет пережили 33%, а при врастании в мышечный слой и брюшину — лишь 14%.

При раке ПНВ стадии (T4N любое M0, T любое N3M0) частыми комбинированными операциями считают лоб- или пневмонэктомию с резекцией органов и структур сосудисто-предсердного типа — предсердия, верхней полой вены, аорты и ствола лёгочной артерии. Сложность операции, высокая частота интра- и послеоперационных осложнений, особенно при наличии флотирующего опухолевого тромба в просвете предсердия, и низкая продолжительность жизни больных служат причиной отказа от оперативного лечения. Пятилетняя выживаемость колеблется от 0% [123] до 22,0–25,6% [2, 131]. При наличии специфического плеврита (T4) или метаста-

зов в надключичных лимфатических узлах (N3) оперативное лечение не показано, необходимо проводить консервативную терапию.

В течение прошлых 20 лет большая группа исследователей пыталась оценить эффективность комбинированного лечения местно-распространенного (IIA/B) немелкоклеточного рака легкого с использованием различных вариантов неадьювантного воздействия (полихимио-, лучевая и химиолучевая терапия) [8, 10, 16, 26, 35, 44, 83, 116]. G. Stamatis и соавт. (1994) сообщили о клиническом эффекте неадьювантной химиотерапии и химиолучевой терапии у 66,8 и 77,5% больных соответственно. У 13–41% больных после предоперационной химиолучевой терапии удается добиться полной резорбции регионарных метастазов, что подтверждено гистологическим исследованием [66, 128]. Многие авторы подтверждают непосредственный клинический эффект и патологоанатомические изменения в опухоли. Однако во всех исследованиях не удалось получить достоверно значимое улучшение отдаленных результатов комбинированного лечения. Так, 5-летняя выживаемость составляет от 13 до 38% [53, 58, 69]. Следует отметить, что у половины больных после комбинированного лечения констатируют прогрессирование опухолевого процесса, преимущественно за счет отдаленных метастазов [84, 109]. Таким образом, на основании данных литературы до сих пор не определены стандарты для больных с комбинированным лечением при немелкоклеточном раке легкого IIIA–IV стадии. Необходим дальнейший поиск эффективных вариантов комбинированного лечения этого контингента больных.

- Пациентов с немелкоклеточным раком лёгкого T4N0M0 (исключая опухоль Пэнкоста и специфический плеврит) необходимо отобрать для планирования хирургического лечения<sup>B</sup>.
  - При резектабельном немелкоклеточном раке лёгкого T1–4N2M0 показана комбинированная операция с расширенной медиастинальной лимфаденэктомией<sup>B</sup>.
  - Лечение селективной группы больных местно-распространённым (IIA/IIIB стадии) немелкоклеточным раком лёгкого должно быть комбинированным с применением лучевой и/или химиотерапии<sup>C</sup>.
- У больных немелкоклеточным раком лёгкого и морфологически верифицированными метастазами N2 необходимо дополнительное лучевое лечение, которое может быть проведено как в предоперационном, так и в послеоперационном периоде<sup>B</sup>.
- При паллиативном хирургическом лечении показана консервативная противоопухолевая терапия<sup>B</sup>.

- При выявлении метастатического плеврита, метастазов в плевре проводят паллиативную химиотерапию<sup>B</sup>.

При IV стадии немелкоклеточного рака лёгкого основной метод лечения — полихимиотерапия. Химиотерапевтические комбинации на основе цисплатина увеличивают продолжительность жизни, улучшают качество жизни и контролируют симптомы болезни у пациентов с IV стадией.

### Мелкоклеточный рак лёгкого

Следует отметить, что обследование больных мелкоклеточным раком лёгкого, его стадирование в целом не отличаются от таковых при немелкоклеточном раке лёгкого.

К обязательным методам диагностики необходимо отнести КТ головного мозга, радиоизотопное исследование костей скелета и исследование костного мозга, что позволяет более детально объективизировать распространённость опухолевого процесса и правильно определить лечебную тактику.

При лечении больных мелкоклеточным раком лёгкого I–II стадии возможно проведение операции в составе комплексного лечения [9, 11, 25]. Операции проводят по тем же канонам, что и при немелкоклеточном раке лёгкого.

У больных мелкоклеточным раком лёгкого III–IV стадии проводят консервативную противоопухолевую терапию, сочетая химиотерапию с лучевой [3, 5, 25, 27].

Стандартные режимы, в том числе при диагностике болезни в ходе оперативного вмешательства, предусматривают использование этопозид-платиносодержащих или циклофосфан-доксорубицинсодержащих комбинаций. Общее число курсов терапии 4–6 и более. Комбинацию этопозид/цисплатин считают классическим химиотерапевтическим режимом при ограниченном характере поражения. Лучевая терапия улучшает локальный контроль и показана всем пациентам. Профилактическое облучение головного мозга показано пациентам с достигнутой полной ремиссией при исходно ограниченном опухолевом процессе.

**Ронколейкин®** применяют для проведения адаптивной ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапии опухолевых плевритов при плоскоклеточном раке, аденокарциноме и мезотелиоме [11, 12].

Применение ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапии при экссудативных формах злокачественных опухолей показало эффективность предложенного иммунологического плеврореза как в плане прекращения или

существенного уменьшения экссудации, так и длительности клинического эффекта; лечение сопровождается замедлением опухолевой прогрессии и улучшением состояния больных.

Курс Ил-2/ЛАК-иммунотерапии начинается через день после катетеризации плевральной полости и её осушения в течение 12–24 ч и включает 5–20 внутривидеоплевральных инъекций Ронколейкина® в дозе 0,5–1,0 мг и 2–8 инъекций ЛАК по 50–100 млн клеток в течение 1–4 нед. Ежедневно проводят 5 внутривидеоплевральных введений Ронколейкина® и 2 инъекции ЛАК. Всего больные получают 1–3 курса ИЛ-2/ЛАК-иммунотерапии.

### Литература

1. Агамова К.А., Тихомирова Е.Е. Современные достижения и перспективы развития цитологической диагностики в легочной патологии // Диагностика и лечение рака легкого. — М., 1984. — С. 58–63.
2. Бисенков Л.Н., Гришаков С.В., Шалаев С.А. Хирургия рака лёгкого в далеко зашедших стадиях заболевания. — СПб. : Гиппократ, 1998. — 384 с.
3. Бычков М.Б. Мелкоклеточные рак легкого. Эволюция химиотерапии за последние 20 лет. Материалы III съезда онкологов и радиологов СНГ. — Минск, 2004. — Ч. 1. — С. 151–153.
4. Волков С.М. Оценка эффективности и пути совершенствования хирургии немелкоклеточного рака легкого : автореф. дис. д-ра мед. наук. — М., 2005. — 48 с.
5. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. Рак лёгкого. — М. : Радикс, 1994. — 216 с.
6. Давыдов М.И., Полоцкой Б.Е., Герасимов С.С. Резекция бифуркации трахеи при немелкоклеточном раке легкого // Материалы 3-й международной конференции по торакальной хирургии. — М., 2005. — С. 42–43.
7. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е., Волков С.А. и др. Принципы современного хирургического лечения при немелкоклеточном раке легкого. Онкология на рубеже XXI века // Материалы международного научного форума. — М., 1999. — С. 95–96.
8. Добродеев А.Ю. Комбинированное лечение рака легкого с интраоперационной лучевой терапией в условиях радиосенсибилизации цисплатином : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Томск, 2004. — 20 с.
9. Жарков В.В., Моисеев П.И., Курчин В.П. Аджьювантная полихимиотерапия и профилактическое облучение головного мозга в лечении оперированных больных мелкоклеточным раком легкого // Современные технологии в онкологии. — Ростов н/Д, 2005. — Т. 1. — С. 323–324.
10. Завьялов А.А. Совершенствование комбинированного лечения немелкоклеточного рака легкого III стадии : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — Томск, 2005. — 30 с.

11. *Зинченко С.В., Потанин В.П.* Хирургическое лечение, как профилактика локорегионарных рецидивов при мелкоклеточном раке легкого // *Современные технологии в онкологии.* — Ростов н/Д, 2005. — Т. 1. — С. 324–325.
12. *Зырянов Б.Н., Сиянов В.С., Величко С.А., Макаркин Н.А.* Рак легкого. Новые подходы в диагностике и лечении. — Томск, 1997. — 346 с.
13. *Ищенко Б.И., Бисенков Л.Н., Тюрин И.Е.* Лучевая диагностика для торакальных хирургов. — СПб., 2001. — 343 с.
14. *Ковалев В.Н., Старинский В.В.* Современные тенденции в эпидемиологии рака легкого в России. Клиника, диагностика и лечение новообразований легких, средостения и плевры // *Материалы IX Республиканской конференции.* — Казань, 2002. — С. 57–61.
15. *Лактионов К.К.* Плоскоклеточный рак легкого (значение клинико-морфологических и молекулярно-генетических характеристик опухоли в прогнозировании результатов хирургического лечения) : автореф. дис. ... д-ра мед. наук. — М., 2004. — 47 с.
16. *Потанин А.В.* Отдаленные результаты хирургического и комбинированного лечения больных немелкоклеточным раком легкого : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Казань, 2005. — 24 с.
17. *Седых С.А.* Современные аспекты лучевой диагностики периферического рака легкого // *Рос. онкол. журн.* — 1998. — № 4. — С. 58–61.
18. *Седых С.А., Каишутина Е.И.* Анализ результатов КТ, рентгенографии, бронхоскопии в диагностике центрального рака легкого // *Материалы межрегионарной научно-практической конференции “Дифференциальная диагностика и лечение рака легкого”.* — Пермь, 2004. — С. 59–62.
19. *Соколов В.В.* Современные возможности эндоскопии в онкологии // *Онкология на рубеже XXI века : материалы междунар. науч. форума.* — М., 1999. — С. 361–363.
20. *Соколов В.В.* Фотодинамическая терапия. Возможности и перспективы // *Там же.* — С. 360–361.
21. *Стариков В.И., Трунов Г.В.* Рак легкого. — Харьков, 2002. — 212 с.
22. *Стукалов М.А.* Клинико-морфологическое обоснование медиастинальной лимфаденэктомии при немелкоклеточном раке легкого : автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 2004. — 30 с.
23. *Трахтенберг А.Х., Решетов И.В., Колбанов К.И.* Вторичные злокачественные опухоли грудной стенки // *Хирургия грудной стенки.* — М. : Видар, 2005. — С. 224–228.
24. *Трахтенберг А.Х., Франк Г.А., Волченко Н.Н. и др.* Медиастинальная лимфаденэктомия при немелкоклеточном раке легкого. — М., 2003. — 24 с.
25. *Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И.* Клиническая онкопульмонология. — М. : ГЭОТАР-Медицина, 2000. — 600 с.
26. *Усков Д.А., Макеева И.В., Поме А.В. и др.* Неoadъювантная химиотерапия немелкоклеточного рака легкого // *Рос. онкол. журн.* — 2001. — № 3. — С. 4–9.

27. Харченко В.П., Кузьмин И.В. Рак лёгкого. — М. : Медицина, 1994. — 480 с.
28. Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д., Гваришвили А.А. Реконструктивные операции в лечении опухолей легких // Материалы 3-международной конференции по торакальной хирургии. — М., 2005. — С. 126–130.
29. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Состояние онкологической помощи населению России в 2004 году. — М., 2005. — 184 с.
30. Adebajo S., Bowser A., Moritz D. et al. Impact of revised stage classification of lung cancer on survival: a military experience // Chest. — 1999. — Vol. 115. — P. 1507–1513.
31. Albertucci M., DeMeester T.R., Rothberg M. et al. Surgery and the management of peripheral lung tumors adherent to the parietal pleura // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1992. — Vol. 1. — P. 8–13.
32. Allen M.S., Mathisen D.J., Grillo H.C. et al. Bronchogenic carcinoma with chest wall invasion // Ann. Thorac. Surg. — 1991. — Vol. 51. — P. 948–951.
33. Andersen H.A., Prakash U.B.S. Diagnosis of symptomatic lung cancer // Semin. Respir. Med. — 1982. — Vol. 3. — P. 165–175.
34. Boutin C., Viallat J.R., Cargnino P. et al. Thoracoscopy in malignant pleural effusions // Am. Rev. Respir. Dis. — 1981. — Vol. 124. — P. 588–592.
35. Bradley J.D., Paulus R., Graham M.V., Ettinger D.S. et al. Phase II trial of postoperative adjuvant paclitaxel/carboplatin and thoracic radiotherapy in resected stage II and IIIA non-small cell lung cancer: promising long-term results of the Radiation Therapy Oncology Group — RTOG 9705 // J. Clin. Oncol. — 2005. — Vol. 23 — P. 3480–3487.
36. Burkhart H.M., Allen M.S., Nichols F.C. et al. Results of en bloc resection for bronchogenic carcinoma with chest wall invasion // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 2002. — Vol. 123. — P. 670–675.
37. Burt M.E., Pomerantz A.H., Bains M.S. et al. Results of surgical treatment of stage III lung cancer invading the mediastinum // Surg. Clin. North. Am. — 1987. — Vol. 67. — P. 987–1000.
38. Cavaliere S., Foccoli P., Toninelli C. et al. Nd-YAG laser therapy in lung cancer: an 11-year experience with 2,253 applications in 1,585 patients // J. Bronchol. — 1994. — Vol. 1. — P. 105–111.
39. Cortese D., Edell E., Kinsey J. Photodynamic therapy for early stage squamous cell carcinoma of the lung // Mayo Clin. Proc. — 1997. — Vol. 72. — P. 595–602.
40. Cortese D., Kinsey K. Hematoporphyrin derivative phototherapy in the treatment of bronchogenic carcinoma // Chest. — 1984. — Vol. 86. — P. 8–13.
41. Croteau D., Owainati A., Dalmau J. et al. Response to cancer therapy in a patient with a paraneoplastic choreiform disorder // Neurology. — 2001. — Vol. 57. — P. 719–722.
42. Darteville P.G., Macchiarini P. Yechniques of pneumonectomy: sleeve pneumonectomy // Chest Surg. Clin. N. Am. — 1999. — Vol. 9. — P. 407–417.

43. *Dautzenberg B., Arriagada R., Chammard A. et al.* A controlled study of postoperative radiotherapy for patients with completely resected nonsmall cell lung carcinoma // *Cancer*. — 1999. — Vol. 86. — P. 265–273.
44. *De Leyn P., Decker G.* Surgical treatment of non-small cell lung cancer // *Rev. Mal. Respir.* — 2004. — Vol. 21. — P. 971–982.
45. *Depierre A., Milleron B., Moro-Sibilot D. et al.* Preoperative chemotherapy followed by surgery compared with primary surgery in resectable stage I (except T1N0), II, and IIIa non-small cell lung cancer // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 20. — P. 247–253.
46. *Detterbeck F.C., Jones D.R., Kernstine K.H., Naunheim K.S.* Lung cancer Guidelines // *Chest*. — 2003. — Vol. 123. — N 1.
47. *Deygas N., Froudarakis M., Ozenne G. et al.* Cryotherapy in early superficial bronchogenic carcinoma. // *Ibid.* — 2001. — Vol. 120. — P. 26–31.
48. *Downey R.J., Rusch V., Hsu F.I. et al.* Chest wall resection for locally recurrent breast cancer: Is it worthwhile // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2000. — Vol. 119. — P. 420–428.
49. *Edell E., Cortese D., McDougall J.* Ancillary therapies in the management of lung cancer: photodynamic therapy, laser therapy, and endobronchial prosthetic devices // *Mayo Clin. Proc.* — 1993. — Vol. 68. — P. 685–690.
50. *Eloubeidi M.A., Tamhane A., Chen V.K., Cerfolio R.J.* Endoscopic ultrasound-guided fine-needle aspiration in patients with non-small cell lung cancer and prior negative mediastinoscopy // *Ann. Thorac. Surg.* — 2005. — Vol. 80, N 4. — P. 1231–1239.
51. *Facciolo F., Cardillo G., Lopergolo M. et al.* Chest wall invasion in non-small cell lung carcinoma: a rationale for en bloc resection // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2001. — Vol. 121. — P. 649–656.
52. *Freixinet Gilart J., Garcia P.G., de Castro F.R. et al.* Extended cervical mediastinoscopy in the staging of bronchogenic carcinoma // *Ann. Thorac. Surg.* — 2000. — Vol. 70. — P. 1641–1643.
53. *Friedel G., Hruska D., Budach W. et al.* Neoadjuvant chemoradiotherapy of stage III non-small-cell lung cancer // *Lung Cancer*. — 2000. — Vol. 30, N 3. — P. 175–185.
54. *Fritscher-Ravens A., Soehendra N., Schirrow L. et al.* Role of transesophageal endosonography-guided fine-needle aspiration in the diagnosis of lung cancer // *Chest*. — 2000. — Vol. 117. — P. 339–345.
55. *Fujimura S., Sakurada A., Sagawa M. et al.* A therapeutic approach to roentgenographically occult squamous cell carcinoma of the lung // *Cancer*. — 2000. — Vol. 89. — P. 2445–2448
56. *Furuse K., Fukuoka M., Kato H. et al.* A prospective phase II study on photodynamic therapy for centrally located earlystage lung cancer // *J. Clin. Oncol.* — 1993. — Vol. 11. — P. 1852–1857.
57. *Gaissert H.A., Mathisen D.J., Moncure A.C. et al.* Survival and function after sleeve lobectomy for lung cancer // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1996. — Vol. 111. — P. 948–953.

58. Galetta D., Cesario A., Margaritora S., Porziella V. et al. Enduring challenge in the treatment of nonsmall cell lung cancer with clinical stage IIIB: results of a trimodality approach // *Ann. Thorac. Surg.* — 2003. — Vol. 76. — P. 1802–1809.
59. Gao Y.S., Zhang D.C., He J., Sun K.L. et al. Diagnosis and surgical treatment for stage I non-small-cell lung cancer // *Chung Hua Chung Liu Tsa Chih.* — 2005. — Vol. 27, N 1. — P. 52–55.
60. Ginsberg R.J., Rice T.W., Goldberg M. et al. Extended cervical mediastinoscopy: a single staging procedure for bronchogenic carcinoma of the left upper lobe // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1987. — Vol. 94. — P. 673–678.
61. Ginsberg R.J. Multimodality therapy for Stage IIIA (N2) lung cancer: an overview // *Chest.* — 1993. — Vol. 103. — P. 356S–359S.
62. Goya T., Asamura H., Yoshimura H., Kato H. et al. Prognosis of 6644 resected non-small cell lung cancers in Japan: A Japanese lung cancer registry study // *Lung Cancer.* — 2005. — Jun. — P. 29.
63. Gozetti G., Mastorilli M., Bragaglia R.B. et al. Surgical management of N2 lung cancer [abstract] // *Ibid.* — 1986. — Vol. 2. — P. 96.
64. Graham P.H., Gebiski V.J., Langlands A.O. Radical radiotherapy for early nonsmall cell lung cancer // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1995. — Vol. 31. — P. 261–266.
65. Grippi M.A. Clinical aspects of lung cancer // *Semin. Roentgenol.* — 1990. — Vol. 25. — P. 12–24.
66. Hainsworth J.D., Gray J.R., Litchy S. et al. A phase II trial of preoperative concurrent radiation therapy and weekly paclitaxel/carboplatin for patients with locally advanced non-small-cell lung cancer // *Clin. Lung Cancer.* — 2004. — Vol. 6, N 1. — P. 33–42.
67. Harris R.J., Kavuru M.A., Mehta A.C. et al. The impact of thoracoscopy on the management of pleural disease. *Chest* 1995; 107:845–852 lesions [abstract] // *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* — 1998. — Vol. 157. — A703.
68. Harrow E.M., Abi-Saleh W., Blum J. et al. The utility of transbronchial needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma // *Ibid.* — 2000. — Vol. 161. — P. 601–607.
69. Hillejan L., Muller M.R., Eberhardt W., Stuben G. Neoadjuvant chemotherapy and chemoradiotherapy in surgically treated non-small-cell stage III bronchial carcinoma // *Kongressbd. Dtsch. Ges. Chir. Congr.* — 2001. — Vol. 118. — P. 601–605.
70. Imaizumi M. A randomized trial of postoperative adjuvant chemotherapy in non-small cell lung cancer (the second cooperative study). The Study Group of Adjuvant Chemotherapy for Lung Cancer // *Eur. J. Surg. Oncol.* — 1995. — Vol. 21. — P. 69–77.
71. Imamura S., Kusunoki Y., Takifuji N. et al. Photodynamic therapy and/or external beam radiation therapy for roentgenologically occult lung cancer // *Cancer.* — 1994. — Vol. 73. — P. 1608–1614.



72. Inoue K., Sato M., Fujimura S. *et al.* Prognostic assessment of 1310 patients with non-small cell lung cancer who underwent complete resection from 1980–1993 // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1998. — Vol. 116. — P. 407–411.
73. Jensek R.J. The role of segmental resection of primary lung cancer // *Chest.* — 1986. — Vol. 89. — P. 335.
74. Jassem J., Skokowski J., Dziadziuszko R. *et al.* Results of surgical treatment of non-small cell lung cancer: validation of the new postoperative pathologic TNM classification // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2000. — Vol. 119, N 6. — P. 1141–1146.
75. Jiao J., Magistrelli P., Goldstraw P. The value of cervical mediastinoscopy combined with anterior mediastinotomy in the preoperative evaluation of bronchogenic carcinoma of the left upper lobe // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 1997. — Vol. 11. — P. 450–454.
76. Johnson W.W. The malignant pleural effusion: a review of cytopathologic diagnoses of 584 specimens for 472 consecutive patients // *Cancer.* — 1985. — Vol. 56. — P. 905–909.
77. Kato H., Okunaka T., Tsuchida T. *et al.* Analysis of the cost-effectiveness of photodynamic therapy in early stage lung cancer // *Diagn. Ther. Endosc.* — 1999. — Vol. 6. — P. 9–16.
78. Kupelian P.A., Komaki R., Allen P. Prognostic factors in the treatment of node-negative nonsmall cell lung carcinoma with radiotherapy alone // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1996. — Vol. 36. — P. 607–613.
79. Lad T.E. Postsurgical adjuvant therapy in stages I, II, and IIIA non-small cell lung cancer // *Hematol. Oncol. Clin. North Am.* — 1990. — Vol. 4. — P. 1111–1119.
80. Lam S., Haussinger K., Leroy M. *et al.* Photodynamic therapy (PDT) with Photofrin, a treatment with curative potential for early stage superficial lung cancer [abstract]. Presented at: 34th Annual Meeting of the American Society of Clinical Oncology. — Los Angeles, 1998.
81. Lam S. Bronchoscopic, photodynamic, and laser diagnosis and therapy of lung neoplasms // *Curr. Opin. Pulm. Med.* — 1996. — Vol. 2. — P. 271–276.
82. Lam S. Photodynamic therapy of lung cancer // *Semin. Oncol.* — 1994. — Vol. 21. — P. 15–19.
83. Maas K.W., van Swieten H.A., van Munnink V. *et al.* Combined modality treatment in stage IIIA/B non-small cell lung cancer // *Citation: Lung Cancer.* — 2003. — Vol. 41. — Suppl. 2. — P. 155.
84. Machtay B.M., Lee J.H., Shrager J.B. *et al.* Risk of Death From Intercurrent Disease Is Not Excessively Increased by Modern Postoperative Radiotherapy for High-Risk Resected Non-Small-Cell Lung Carcinoma // *J. Clin. Oncol.* — 2001. — Vol. 19. — Issue 19. — P. 3912–3917.
85. Maddison P., Newsom-Davis J., Mills K.R. *et al.* Favourable prognosis in Lambert-Eaton myasthenic syndrome and small cell carcinoma // *Lancet.* — 1999. — Vol. 353. — P. 117–118.

86. Magdeleinat M., Alifano M., Benbrahem C. et al. Surgical treatment of lung cancer invading the chest wall: results and prognostic factors // *Ann. Thorac. Surg.* — 2001. — Vol. 71. — P. 1094–1099.
87. Marsiglia H., Baldeyrou P., Lartigau E. et al. High-dose-rate brachytherapy as sole modality for early-stage endobronchial carcinoma // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 2000. — Vol. 47. — P. 665–672.
88. Martin de Nicolas J., Gomez-Caro Andres A., Moradiellos Dies F.J. et al. Importance of routine mediastinal staging in women with non-small cell lung cancer // *Arch. Bronconeumol.* — 2005. — Vol. 41, N 3. — P. 125–129.
89. Martini N., McCaughan B., Bains M.S. et al. Improved survival in resection for selected Stage III lung cancer [abstract] // *Lung Cancer.* — 1986. — Vol. 2. — P. 97.
90. Martini N., Yellin A., Ginsberg R.J. et al. Management of non-small cell lung cancer with direct mediastinal involvement // *Ann. Thorac. Surg.* — 1994. — Vol. 58. — P. 1447–1451.
91. Menzies R., Charbonneau M. Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease // *Ann. Intern. Med.* — 1991. — Vol. 114. — P. 271–276.
92. Mezzetti M., Panigalli T., Scarlata P. Prognostic influence of neoplastic involvement of bronchial stump after anatomical lung resection for NSCLC // *Minerva Chir.* — 2001. — Vol. 56, N 6. — P. 593–598.
93. Morita K., Fuwa N., Suzuki Y. et al. Radical radiotherapy for medically inoperable non-small cell lung cancer in clinical stage I: a retrospective analysis of 149 patients // *Radiother. Oncol.* — 1997. — Vol. 42. — P. 31–36.
94. Mountain C.F. Revisions in the international system for staging lung cancer // *Chest.* — 1997. — Vol. 111. — P. 1710–1717.
95. Naruke T., Goya T., Tsuchiya R. et al. Prognosis and survival in resected lung carcinoma based on the new international staging system // *Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1988. — Vol. 96. — P. 440–447.
96. Naruke T., Suemasu K., Ishikawa S. et al. Significance of surgery in lung cancer [abstract] // *Lung Cancer.* — 1986. — Vol. 2. — P. 96.
97. Okado M., Yamagashi H., Satake S. et al. Survival related to lymph node involvement in lung cancer after sleeve lobectomy compared with pneumonectomy // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 2000. — Vol. 119. — P. 814–819.
98. Ono R., Ikeda S., Suemasu K. Hematoporphyrin derivative photodynamic therapy in roentgenographically occult carcinoma of the tracheobronchial tree // *Cancer.* — 1992. — Vol. 69. — P. 1696–1701.
99. Page R.D., Jeffrey R.R., Donnelly R.J. Thoracoscopy: a review of 121 consecutive surgical procedures // *Ann. Thorac. Surg.* — 1989. — Vol. 48. — P. 66–68.
100. Patelli M., Lazzari A., Poletti V. et al. Photodynamic laser therapy for the treatment of early-stage bronchogenic carcinoma // *Monaldi Arch. Chest Dis.* — 1999. — Vol. 54. — P. 315–318.

101. *Patterson G.A., Ilves R., Ginsberg R.J. et al.* The value of adjuvant radiotherapy in pulmonary and chest wall resection for bronchogenic carcinoma // *Ann. Thorac. Surg.* — 1982. — Vol. 34. — P. 692–697.
102. *Perol M., Caliandro R., Pommier P. et al.* Curative irradiation of limited endobronchial carcinomas with high dose brachytherapy: results of a pilot study // *Chest.* — 1997. — Vol. 111. — P. 1417–1423.
103. *Piebler J.M., Pairolero P.C., Weiland L.H. et al.* Bronchogenic carcinoma with chest wall invasion: factors affecting survival following en bloc resection // *Ann. Thorac. Surg.* — 1982. — Vol. 34. — P. 684–690.
104. *Pitz C.C., Brutel de la Riviere A., Westermann C. et al.* Surgical treatment of 125 patients with non-small cell lung cancer and chest wall involvement // *Thorax.* — 1996. — Vol. 51. — P. 846–850.
105. *Prakash U.* Hypertrophic pulmonary osteoarthropathy and clubbing // *Weekly updates: pulmonary medicine; lesson 30* / ed. M.A. Sackner MA. — Princeton : Biomedica, 1978. — P. 2–7.
106. *Prakash U.B.S., Reinman H.M.* Comparison of needle biopsy with cytologic analysis for the evaluation of pleural effusion: analysis of 414 cases // *Mayo Clin. Proc.* — 1985. — Vol. 60. — P. 158–164.
107. *Protopapas Z., Westcott J.L.* Transthoracic needle biopsy of mediastinal lymph nodes for staging lung cancer and other cancers // *Radiology.* — 1996. — Vol. 199. — P. 489–496.
108. *Radu A., Grosjean P., Fontollet C. et al.* Photodynamic therapy for 101 early cancers of the upper aerodigestive tract, the esophagus, and the bronchi: a single-institution experience // *Diagn. Ther. Endosc.* — 1999. — Vol. 5. — P. 145–154.
109. *Rice T.W., Adelstein D.J., Koka A. et al.* Accelerated Induction Therapy and Resection for Poor Prognosis Stage III Non-Small Cell Lung Cancer // *Ann. Thorac. Surg.* — 1995. — Vol. 60, N 3 — P. 586–591.
110. *Riquet M., Manac'h D., Le Pimpec-Barthes F. et al.* Prognostic significance of surgical-pathologic N1 disease in non-small cell carcinoma of the lung // *Ann. Thorac. Surg.* — 1999. — Vol. 67. — P. 1572–1576.
111. *Riquet M., Manac'h D., Le Pimpec-Barthes F. et al.* Prognostic significance of surgical-pathologic N1 disease in non-small cell carcinoma of the lung // *Ann. Thorac. Surg.* — 1999. — Vol. 67. — P. 1572–1576.
112. *Rivera M.P., Deterbeck F., Mehta A.C.* Diagnosis of lung cancer: the guidelines // *Chest.* — 2003. — Vol. 123. — S. 129–136.
113. *Roberts J., Eustis C., Devore R. et al.* Induction chemotherapy increases perioperative complications in patients undergoing resection for non-small cell lung cancer // *Ann. Thorac. Surg.* — 2001. — Vol. 72. — P. 885–888.
114. *Rolston K.V.I., Rodriguez S., Dhilakia N. et al.* Pulmonary infections mimicking cancer: a retrospective, three-year review // *Support Care Cancer.* — 1997. — Vol. 5. — P. 90–95.

115. *Rube C., Phu Nguyen T., Fleckenstein J., Niewald M.* Postoperative radiotherapy in localized non-small cell lung cancer // *Lung Cancer.* — 2001. — Vol. 33. — Suppl. 1. — S29–33.
116. *Rusch V.W., Albain K.S., Crowley J.J. et al.* Surgical resection of stage IIIA and stage IIIB non-small cell lung cancer after concurrent induction chemoradiotherapy. A Southwest Oncology Group trial // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1993. — Vol. 105, N 1. — P. 97–104. Discussion 104–106.
117. *Rusch V.W., Giroux D.J., Kraut M.J. et al.* Induction chemoradiation and surgical resection for non-small cell lung carcinomas of the superior sulcus: Initial results of Southwest Oncology Group Trial 9416 (Intergroup Trial 0160) // *Ibid.* — 2001. — Vol. 121. — P. 472–483.
118. *Rusch V.W.* Thoracoscopy under regional anesthesia for the diagnosis and management of pleural disease // *Am. J. Surg.* — 1987. — Vol. 154. — P. 274–278.
119. *Sahn S.A.* Malignancy metastatic to the pleura // *Clin. Chest Med.* — 1998. — Vol. 19. — P. 351–361.
120. *Sawamura K., Mori T., Hasimoto S. et al.* Results of surgical treatment of N2 disease [abstract] // *Lung. Cancer.* — 1986. — Vol. 2. — P. 96.
121. *Scott W.J., Howington J., Movsas B.* Treatment of Stage II Non-small Cell Lung Cancer // *Chest.* — 2003. — Vol. 123. — P. 188–201.
122. *Sears D., Hadju S.I.* The cytologic diagnosis of malignant neoplasms in pleural and peritoneal effusions // *Acta. Cytol.* — 1987. — Vol. 31. — P. 87–92.
123. *Shizakusa T., Kimuza M.* Partial atrial resection in advanced lung carcinoma with and without cardiopulmonary bypass // *Thorax.* — 1991. — Vol. 46, N 7. — P. 484–487.
124. *Stamatis G., Wilke H., Eberhardt W. et al.* Surgery of locally advanced non-small cell bronchial cancer after intensive preoperative chemo-/radiotherapy // *Chirurg.* — 1994. — Vol. 65, N 1. — P. 42–47.
125. *Stephens R.J.* The role of post-operative radiotherapy in non-small cell lung cancer: a multicentre randomised trial in patients with pathologically staged T1-2 N1-2 M0 disease. MRC Lung Cancer Working Party // *Br. J. Cancer.* — 1996. — Vol. 74. — P. 632–639.
126. *Sutedja T., Lam S., leRiche J. et al.* Response and pattern of failure after photodynamic therapy for intraluminal stage I lung cancer // *J. Bronchol.* — 1994. — Vol. 1. — P. 295–298.
127. *Swash M., Schwartz M.S.* Paraneoplastic syndromes // *Current Therapy in Neurologic Disease* / ed. R.T. Johnson. — Philadelphia : B.C. Decker, 1990. — P. 236–243.
128. *Takamori S., Rikimaru T., Hayashi A. et al.* A preoperative alternating chemotherapy and radiotherapy program for patients with stage IIIA (N2) non-small cell lung cancer // *Cancer.* — 2000. — Vol. 29, N 1. — P. 49–56.

129. Terzi A., Lonardon A., Falezza G. et al. Sleeve lobectomy for non-small cell lung cancer and carcinoids: results in 160 cases // Eur. J. Cardiovasc. Surg. — 2002. — Vol. 21, N 5. — P. 888–893.
130. Trastek V.F., Pairolero P.C., Piehler J.M. et al. En-bloc (non-chest wall) resection of bronchogenic carcinoma with parietal fixation: factors affecting survival // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1984. — Vol. 87. — P. 352–358.
131. Tsuchiya R., Asamura H., Kondo H. et al. Extended resection of the left atrium, great vessels, or both for lung cancer // Ann. Thorac. Surg. — 1994. — Vol. 57, N 4. — P. 960–965.
132. Utz J.P., Patel A.M., Edell E.S. The role of transcarinal needle aspiration in the staging of bronchogenic carcinoma // Chest. — 1993. — Vol. 104. — P. 1012–1016.
133. van Boxem T., Venmans B., Schramel F. et al. Radiographically occult lung cancer treated with fiberoptic bronchoscopic electrocautery: a pilot study of a simple and inexpensive technique // Eur. Respir. J. — 1998. — Vol. 11. — P. 169–172.
134. van Klaveren R.J., Festen J., Otten H.J. et al. Prognosis of unsuspected but completely resectable N2 non-small cell lung cancer // Ann. Thorac. Surg. — 1993. — Vol. 56. — P. 300–304.
135. van Rens M.T., de la Riviere A.B., Elbers H.R. et al. Prognostic assessment of 2,361 patients who underwent pulmonary resection for non-small cell lung cancer, stage I, II, and IIIA // Chest. — 2000. — Vol. 117. — P. 374–379.
136. van Velzen E., Snijder R.J., de la Riviere A.B. et al. Lymph node type as a prognostic factor for survival in T2N1M0 non-small cell lung carcinoma // Ann. Thorac. Surg. — 1997. — Vol. 63. — P. 1436–1440.
137. Wada H., Hitomi S., Teramatsu T. et al. Adjuvant chemotherapy after complete resection in non-small cell lung cancer // J. Clin. Oncol. — 1996. — Vol. 14. — P. 1048–1054.
138. Wallace M.B., Silvestri G.A., Sahai A.V. et al. Endoscopic ultrasound-guided fine needle aspiration for staging patients with carcinoma of the lung // Ann. Thorac. Surg. — 2001. — Vol. 72. — P. 1861–1867.
139. Warren W.H., Faber L.P. Segmentectomy versus lobectomy in patients with stage I pulmonary carcinoma. Five-year survival and patterns of intrathoracic recurrence // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1994. — Vol. 107. — P. 1087–1093.
140. Watanabe Y., Shimizu J., Hayashi Y. et al. Results of surgical treatment on patients with stage IIIA non-small lung cancer // Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1991. — Vol. 39. — P. 44–49.
141. Yano T., Yokoyama H., Inoue T. et al. Surgical results and prognostic factors of pathologic N1 disease in non-small cell carcinoma of the lung // J. Thorac. Cardiovasc. Surg. — 1994. — Vol. 107. — P. 1398–1402.

142. Yokoi K., Tsuchiya R., Mori T. *et al.* Results of surgical treatment of lung cancer involving the diaphragm. // *Ibid.* — 2000. — Vol. 120. — P. 799–805.
143. Devine J.W., Mendenhall W.M., Million R.R. *et al.* Carcinoma of the superior pulmonary sulcus treated with surgery and/or radiation therapy // *Cancer.* — 1986. — P. 941–943.
144. Neal C.R., Amdur R.J., Mendenhall W.M. *et al.* Pancoast tumor: radiation therapy alone versus preoperative radiation therapy and surgery // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* — 1991. — Vol. 21. — P. 651–660.
145. Alifano M., D' Aiuto M., Magdeleinat P., Poupardin E. *et al.* Surgical Treatment of Superior Sulcus Tumors // *Chest.* — 2003. — Vol. 124. — P. 996–1003.
146. Dartevelle P.G., Chapelier A.R., Macchiarini P. *et al.* Anterior transcervical-thoracic approach for radical resection of lung tumors invading the thoracic inlet // *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.* — 1993. — Vol. 105. — P. 1025–1034.
147. Vanakesa T., Goldstraw P. Antero-superior approaches in the practice of thoracic surgery // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* — 1999. — Vol. 15. — P. 774–780.
148. Grunenwald D., Spaggiari L. Transmanubrial osteomuscular sparing approach for apical chest tumors // *Ann. Thorac. Surg.* — 1997. — Vol. 63. — P. 563–566.
149. Gandhi S., Walsh G.L., Komaki R. *et al.* A multidisciplinary surgical approach to superior sulcus tumors with vertebral invasion // *Ann. Thorac. Surg.* — 1999. — Vol. 68. — P. 1778–1784; discussion 1784–1785.
150. Grunenwald D., Mazel C., Girard P. *et al.* Total vertebrectomy for en bloc resection of lung cancer invading the spine // *Ann. Thorac. Surg.* — 1996. — Vol. 61. — P. 723–725; discussion 725–726.
151. York J.E., Walsh G.L., Lang F.F. *et al.* Combined chest wall resection with vertebrectomy and spinal reconstruction for the treatment of Pancoast tumors // *J. Neurosurg.* — 1999. — Vol. 91 (suppl 1). — P. 74–80.
152. Pfannschmidt J., Muley T., Hoffman H., Dienemann H. Surgery in non-small cell lung cancer of the superior sulcus: results of a combined preoperative and postoperative irradiation regime // *Zentralbl. Chir.* — 2004, Aug. — Vol. 129 (4). — P. 270–275.
153. Roviario G., Varoli F., Grignani F. *et al.* Non-small cell lung cancer with chest wall invasion: evolution of surgical treatment and prognosis in the last 3 decades // *Chest.* — 2003, May. — Vol. 123 (5). — P. 1341–1347.
154. van Geel A. N., Jansen P.P., van Klaveren R.J. *et al.* High Relapse-Free Survival After Preoperative and Intraoperative Radiotherapy and for Sulcus Superior Tumors // *Chest.* — 2003. — Vol. 124. — P. 1841–1846.