

## ОЦЕНКА N-СТАТУСА У БОЛЬНЫХ РАКОМ ЛЕГКОГО: ПРОБЛЕМЫ И ПУТИ РЕШЕНИЯ (обзор литературы)



А.П. Колесник, В.А. Кузьменко

Адрес:

Колесник Алексей Петрович  
69091, Запорожье, ул. Нижнеднепровская,  
4/238

Запорожский государственный медицинский  
университет

Тел: (097) 315-31-78

Факс: (0612) 96-34-96

E-mail: kap\_kan@mail.ru

Стадирование немелкоклеточного рака легкого остается важным вопросом современной онкологии. Одной из нерешенных проблем стадирования является определение N-статуса пациента. Существуют неинвазивные и инвазивные методики определения N-статуса. Из неинвазивных наиболее часто используют компьютерную томографию или компьютерную томографию/позитронно-эмиссионную томографию. Однако, в настоящее время данные исследования не удовлетворяют требованиям онкологов, так как не позволяют корректно установить стадию заболевания. Более точными являются морфологические методы определения N-статуса. В литературе описано множество методик определения микрометастазов в лимфатических узлах: обычное патоморфологическое исследование, иммуногистохимическое исследование с использованием цитокератинов в комбинации с p53, лимфосцинтиграфия, иммуномагнитная сепарация, проточная цитометрия, полимеразная цепная реакция. К сожалению, не выделено методики, которая удовлетворяла бы всем требованиям онкологов. В связи с этим, необходимо разработать методику проведения адекватной диагностики микрометастазов в лимфатических узлах, выделить предрасполагающие к метастазированию факторы, изучить прогноз выживаемости больных раком легкого в зависимости от наличия микрометастазов в лимфатических узлах, а также определить тактику дальнейшего лечения пациентов с выявленными микрометастазами. Решение вышеуказанных проблем и вопросов позволит улучшить качество оказания помощи больным немелкоклеточным раком легкого.

Правильное установление стадии заболевания у пациентов с немелкоклеточным раком легкого (НМКРЛ) позволяет получить информацию о прогнозе течения заболевания и выбрать наиболее корректную тактику лечения [24].

Casalia и соавторы (2005) выделяют ряд факторов, которые влияют на прогноз у больных с НМКРЛ: N-статус (N0–1 или N2); N2-топография поражения, количество пораженных лимфатических узлов (ЛУ), количество удаленных ЛУ при лимфодиссекции, наличие скрытых/нераспознанных метастазов [13]. Присутствие микрометастазов или изолированных опухолевых клеток в ЛУ ассоциировано с отдаленными метастазами у пациентов с НМКРЛ в ранних стадиях [39]. Таким образом, выявление регионарных и отдаленных метастазов является наиболее важной задачей для прогнозирования выживаемости пациентов с НМКРЛ [6, 8, 24].

Для оценки статуса ЛУ на этапе неинвазивной диагностики используют спиральную компьютерную томографию (КТ) с контрастированием. ЛУ диаметром >1 см по короткой оси, как правило, рассматривают как стандартный критерий метастатических ЛУ. Однако клиническая актуальность данного метода не удовлетворяет требованиям

современной онкологии, так как в 20% случаев ЛУ размером до 1 см могут содержать метастазы рака, в тоже время «большие» ЛУ могут быть доброкачественными [24]. При многофакторном анализе ЛУ размером >1 см, выявленные при КТ, не достигли статистической значимости в прогнозировании скрытых N2-метастазов.

Однако в литературе имеются другие данные, демонстрирующие четкую корреляцию между местом нахождения микрометастазов и размером ЛУ [10]. По данным F. Tanaka и соавторов (2004), у 10,4% больных определяются скрытые метастазы в ЛУ N2, которые, по данным предоперационного КТ-исследования, считались интактными. У 8,8% больных выявлены скрытые метастазы в ЛУ категории N1/N2 [37]. Обобщенные данные дают чувствительность КТ 57%, специфичность — 82%, положительную прогностическую ценность — 56% и отрицательную прогностическую ценность — 83% [24].

Некоторые авторы рекомендуют ПЭТ-сканирование (позитронно-эмиссионное) в качестве одного из самых точных неинвазивных методов исследования. Ряд ученых показали, что при ПЭТ-исследовании скрытые N2-метастазы выявляют у 16% пациентов,

клинически оцененных как N0 или N1 [10, 16].

A. Bille и соавторы (2005) указывают, что чувствительность КТ/ПЭТ в выявлении злокачественного поражения составляет 32,4% в ЛУ <10 мм и 85,3% в ЛУ ≥10 мм [11]. Однако у 16% пациентов с НМКРЛ, которые, по данным КТ/ПЭТ, были интактными в отношении метастазов в ЛУ, выявлены скрытые метастазы в ЛУ при морфологическом исследовании. Наиболее часто скрытые метастазы отмечали в 4-м и 7-м коллекторах ЛУ [16].

Стандартом диагностики у больных с НМКРЛ является определение патоморфологического статуса удаленных ЛУ. Правильная диагностика метастатического поражения ЛУ возможна лишь при корректно выполненной лимфодиссекции и правильной маркировке направляемого на патогистологическое исследование материала [2]. Однако у 42,2% больных систематическую медиастинальную лимфодиссекцию (СМД) не выполняют. Как следствие, становится невозможным корректное стадирование у больных с НМКРЛ и назначение соответствующего лечения [41]. Результатом является относительно высокий уровень развития рецидива опухоли даже при I стадии НМКРЛ.

В первый раз о необходимости выполнения систематической лимфодиссекции у больных раком легкого стали говорить в середине XX века [5, 12]. N. Martini в 1995 г. детализировал диссекцию следующих анатомических зон: верхнее средостение справа, субаортальная зона слева, бифуркационная зона и нижнее средостение, сформулировав цель лимфодиссекции — удаление медиастинальных ЛУ вместе с окружающей жировой тканью одним блоком [25]. Такая техника получила название полной/систематической или радикальной медиастинальной лимфодиссекции. Объем ее справа включает все паратрахеальные ЛУ от подключичных сосудов к трахеобронхиальному углу, все бифуркационные и околопищеводные узлы, расположенные в пространстве между главными бронхами, перикардом, пищеводом и нижней легочной веной, а также все ЛУ легочной связки. Слева, как предлагал N. Martini, полная лимфодиссекция ограничена узлами аортального окна, бифуркационными, околопищеводными ЛУ и узлами легочной связки [25].

S.C. Wu и соавторы (2008) описали лимфодиссекцию трех отделов средостения. Верхний отдел — 1–4 коллекторы, средний отдел — 7–8 коллекторов, нижний отдел — 9-й коллектор. Передний край верхнего отдела — верхняя полая вена, задний — трахея, нижний край — легочная артерия, верхний — угол между брахиоцефальной веной и трахеей. Для

среднего отдела средостения резекция начинается от верхнего края нижней легочной вены, проходит вверх вдоль перикарда и пищевода, потом обнажается правый и левый главные бронхи и карина. Под лимфодиссекцией нижнего отдела средостения понимают удаление жировой клетчатки и ЛУ нижней легочной связки [42, 44].

В таблице представлены объемы необходимой диссекции в зависимости от локализации первичной опухоли, по данным международного общества по изучению рака легкого [1].

**Таблица.** Рекомендуемый минимальный объем медиастинальной лимфодиссекции у больных раком легкого в зависимости от локализации первичной опухоли

Локализация первичной опухоли	Объем медиастинальной лимфодиссекции
Верхняя и средняя доля правого легкого	Паратрахеальные, трахеальные и бифуркационные ЛУ
Нижняя доля правого легкого	Бифуркационные, нижние паратрахеальные, паразофагеальные и ЛУ нижней легочной связки
Верхняя доля левого легкого	Субаортальные, бифуркационные и передние медиастинальные ЛУ
Нижняя доля левого легкого	Бифуркационные, паразофагеальные и ЛУ нижней легочной связки

Кроме полной/систематической медиастинальной лимфодиссекции, различают также селективную медиастинальную и расширенную медиастинальную лимфодиссекцию.

При расширенных операциях выполняют билатеральное удаление клетчатки средостения. При расширенных операциях 3- и 5-летняя выживаемость составляют 80,3 и 70%, при типичных операциях — 60 и 19% соответственно [9].

Билатеральная диссекция может быть выполнена из правостороннего доступа. Двусторонняя лимфодиссекция из левостороннего доступа не является стандартной процедурой. Выполнение билатеральной лимфодиссекции слева возможно без пересечения ductus arteriosus и без мобилизации аорты у больных раком нижней доли легкого с наличием метастазов в 7-й группе ЛУ, а также при локализации опухоли в верхней доле левого легкого при поражении 5-й и/или 6-й группы ЛУ [38].

Селективная медиастинальная лимфодиссекция — диссекция лишь определенного коллектора ЛУ, в зависимости от локализации опухоли. Так, при локализации опухоли в верхней доле легкого рекомендуется удаление ЛУ верхнего средостения, при нижнедолевых опухолях — диссекция нижнего отдела средостения [29].

Выполнение медиастинальной диссекции возможно при открытых или эндоскопических операциях. При этом

нет значимых отличий в эффективности и безопасности процедуры, выполненной разными методами [14].

Несмотря на совершенствование хирургической техники, у более чем 50% больных после выполненных радикальных оперативных вмешательств по поводу рака легкого развивается прогрессирование заболевания, что связано с наличием скрытых метастазов в ЛУ.

Скрытыми метастазами (пропущенные метастазы, микрометастазы, непредвиденное N2-поражение) принято называть случаи метастатического поражения, которые невозможно выявить обычными инструментальными методами исследования (КТ, ПЭТ), а только в постоперационном морфологическом исследовании. Скрытые метастазы диагностируют, по данным различных авторов, у 4–70,5% больных с НМКРЛ [3, 4, 8, 23, 26, 35, 36]. Причем, при IA стадии НМКРЛ скрытые метастазы присутствуют у 19–28% пациентов (5-летняя выживаемость данной группы составляет 70%), в то время как при IB стадии — в 29–38% (5-летняя выживаемость составляет 57%) [21, 31, 35].

На данный момент в международной литературе нет четкого соглашения касательно связи клиничко-морфологических факторов (пол, возраст, размер и локализация первичной опухоли, T-статус, размер ЛУ на КТ/ПЭТ, гистологический тип, дифференциация новообразования, пролиферативный индекс) с риском развития микрометастазов при раке легкого [17, 32, 35].

Так, V. Passlick и соавторы (1996) указывают, что локализация первичной опухоли и размер ЛУ >1 см при КТ/ПЭТ значимо связаны с уровнем микрометастазирования в ЛУ (p=0,006) [32]. Ряд исследователей четко определяют T-статус как предиктор микрометастазов.

В 2002 г. T. Osaki и соавторы продемонстрировали, что микрометастазы в ЛУ увеличиваются от T1 к T2 при первичном НМКРЛ без корреляции с гистологическим субтипом опухоли [31].

O. Rena и соавторы (2007) с помощью иммуногистохимических (ИГХ) методов показали, что у пациентов с аденокарциномой легкого более часто (26,3%) выявляют скрытые метастазы, чем у больных с другими гистологическими формами НМКРЛ (p=0,04). Также указана связь риска развития микрометастазов в зависимости от размера первичной опухоли. Так, при опухоли диаметром более чем 2 см скрытое метастатическое поражение ЛУ отмечают в 15,4% случаев [35]. В тоже время другие авторы указывают, что критерий pT и гистологическое строение первичной опухоли не связаны с уровнем микрометастазов, определенных с помощью маркера Her-Ep4 [17, 32].

Разные авторы предлагают различные методы идентификации микро-

метастазов. В настоящее время широко применяют рутинное гистологическое исследование ЛУ [22, 39].

Однако, многие исследователи указывают на значительную недооценку лимфатического статуса с помощью данного метода [18, 32]. Часто ложноотрицательные результаты бывают получены из-за того, что невозможно идентифицировать метастаз в четырех, а иногда и меньше, срезах, которые выполняются в рутинном патоморфологическом исследовании ЛУ больных с НМКРЛ после операции [30]. Поэтому рекомендовано проводить большее количество срезов ЛУ. Эти дополнительные срезы могут увеличить рабочую нагрузку патологоанатома, но в то же время могут помочь более точно стадировать НМКРЛ у больных за счет выявления микрометастазов.

Кроме того, отчет патологоанатома должен включать описание удаленных ЛУ и из них количество изученных, общее число метастатических ЛУ в каждой группе и состояние капсулы ЛУ [23].

В качестве золотого стандарта морфологического исследования на предмет выявления микрометастазов рекомендуют использование ИГХ окрашивания ЛУ с помощью цитокератинов [3, 4, 8, 13, 15, 17, 21, 35, 41].

Для повышения точности данного метода С.Д. Гу и соавторы (2002) использовали комбинацию цитокератинов и p53. Данная методика позволила выявить микрометастазы в ЛУ в 44,9% случаев при pN0, при этом 18,4% больных в последующем были рестадрированы в N1, а 26,5% — в N2 [17]. ИГХ метод имеет меньшее количество ложноположительных результатов, чем неморфологические методы исследования, такие как проточная цитометрия или полимеразная цепная реакция (ПЦР) [19].

М. Nosotti и соавторы (2005) показали, что с помощью ПЦР-диагностики микрометастазы выявляют у 36,3% пациентов с НМКРЛ I стадии, в то время как с помощью ИГХ метода — у 19,04% больных с гистологически отрицательными ЛУ [28, 33].

Т. Hashimoto и соавторы (2000) предложили использовать методику ПЦР-диагностики, названную «генетическим методом, g-N», для определения микрометастазов в ЛУ у больных с НМКРЛ. По результатам исследований, этот метод продемонстрировал высокую точность. Микрометастазы выявлены у 30% больных с гистологически негативными ЛУ. Пациенты с g-N1 и g-N2 имели меньшую выживаемость, чем пациенты с g-N0 ( $p=0,042$  и  $p=0,001$  соответственно). Пятилетняя выживаемость составила 100% для пациентов с g-N0, 75% — для g-N1 и 42,9% — для g-N2-больных. Данные результаты указывают на высокую чувствительность и специфичность этого метода [18].

Продолжается поиск новых генетических маркеров для ПЦР-диагностики. Последние работы ряда исследователей показали, что TACSTD1 (KS1/4) является хорошим ПЦР-маркером для идентификации средостенных метастазов в ЛУ у пациентов с НМКРЛ. TACSTD1 показал себя как наиболее обещающий отдельно стоящий маркер поражения ЛУ у пациентов с НМКРЛ [27, 40, 43].

В последнее время предложены новые методы, демонстрирующие высокую чувствительность определения микрометастазов, такие как лимфосцинтиграфия, иммуномагнитная сепарация, проточная цитометрия [7, 20, 23]. Согласно D. Lardinois, пропущенные метастазы при лимфосцинтиграфии выявлены в 25% случаев. Также хорошо себя зарекомендовала проточная цитометрия цитокератинположительных клеток. При проведении сравнительного анализа эффективности выявления микрометастазов с помощью ИГХ метода и проточной цитометрии отмечена эффективность в 33 и 38% случаев соответственно. Авторы указывают, что для предотвращения ложноположительных результатов необходимо удалять капсулу ЛУ [20, 23].

Все вышеперечисленные методики и работы направлены на решение одного из наиболее важных вопросов — зависимости прогноза течения заболевания у пациентов с НМКРЛ от микрометастазов в ЛУ. Особенно это актуально для больных с ранними стадиями заболевания [13]. Многофакторный анализ показал, что у пациентов с НМКРЛ I стадии после радикального оперативного вмешательства наличие микрометастазов в ЛУ является независимым фактором неблагоприятного прогноза, причем более значимым, чем T-статус.

Так, С.Д. Гу и соавторы (2002) отмечают, что 5-летняя выживаемость больных с IA стадией после оперативного лечения без наличия микрометастазов в ЛУ составила 90%, в то время как при наличии микрометастазов в ЛУ — 50% ( $p=0,057$ ). Среди пациентов с IB стадией с и без микрометастазов общая 5-летняя выживаемость составила 21,4 и 76,0% соответственно ( $p=0,0016$ ) [17]. Неблагоприятный прогноз у больных НМКРЛ с наличием раково-эмбрионального антигена мРНК в исследуемых ЛУ, которые являются маркерами микрометастазов, отмечают и другие авторы ( $p<0,021$ ) [28, 33].

По данным различных авторов, безрецидивная выживаемость больных с IA стадией составляет от 34,8 до 41,1 мес, а пациентов с IB (наличие микрометастазов в ЛУ) — 18,0–29,0 мес ( $p=0,0081$ ). Причем размер микрометастазов не имеет решающего значения в прогнозе, важен лишь факт их наличия [21].

Выживаемость пациентов с микрометастазами, выявленными иммуногистохимическим методом, не лучше, чем больных с метастазами в ЛУ, диагностированными с помощью обычного гистологического исследования [20].

Описанные выше данные демонстрируют, что даже минимальное опухолевое поражение ЛУ ассоциировано с неблагоприятным прогнозом и является независимым прогностическим фактором. Это правило действительно как для пациентов с локализованной (pT1–3 pN0), так и распространенной (pT1–3 pN1–2) формой НМКРЛ [32].

Недообследование ЛУ средостения приводит к неосведомленности онкологов о прогнозе у каждого конкретного больного с НМКРЛ [34]. Однако, прогноз заболевания зависит не только от наличия N2-поражения ЛУ, важно также, какой именно коллектор поражен, количество «положительных» ЛУ в каждом коллекторе, размер ЛУ, пораженного метастазом.

Таким образом, для улучшения качества оказания помощи больным с НМКРЛ необходимо решить ряд важных задач:

- проведение адекватной диагностики микрометастазов в ЛУ;
- выделение предрасполагающих к метастазированию факторов;
- изучение прогноза выживаемости больных в зависимости от наличия микрометастазов в ЛУ;
- определение тактики дальнейшего лечения больных с выявленными микрометастазами.

## СПИСОК ИСПОЛЬЗОВАННОЙ ЛИТЕРАТУРЫ

1. Акопов А.Л. Лимфогенное метастазирование рака легкого: можно ли считать операционную диагностику окончательной? (<http://omr.med.by/html/www/journal/oj3/akopov.pdf>)
2. Давыдов М.И., Полоцкий Б.Е. (2003) Современные принципы выбора лечебной тактики и возможности хирургического лечения немелкоклеточного рака легкого. Новое в терапии рака легкого.
3. Делекторская В.В., Перевощиков А.В., Полоцкий Б.Е. и др. (2002) Плоскоклеточный рак легкого: иммуногистохимическое выявление микрометастазов в регионарных лимфатических узлах. Клинические исследования, 13(1): 21–24.
4. Зборовская И.Б., Чижиков В.В. (2003) Детекция молекулярных нарушений, характерных для рака легкого. Возможности использования в клинической практике. Новое в терапии рака легкого.
5. Колесников И.С. (1975) Оперативные вмешательства при раке легкого. Л.: Медгиз, 296 с.
6. Стариков В.И., Ходак А.С. (2007) Детекция диссеминированных опухолевых клеток в крови, костном мозгу и лимфатических узлах с помощью молекулярно-биологических методов. Международный медицинский журнал, 2: 96–100.
7. Стилиди И.С., Лебединская О.В., Шубина И.Ж., Пирогов А.В. (2007) Выявление микрометастазов в костном мозгу и лимфатических узлах онкологических больных с использованием метода иммуномагнитной сепарации. Сиб. онкол. журн., 1(21): 44–48.
8. Хузин Ф.Ф., Цыплаков Д.Э. (2010) Прогностическое значение выявления скрытых микрометастазов в регионарных к раковой опухоли лимфатических узлах. Казанский медицинский журнал, 91(1): 69–72.
9. Черных А.В. (2009) Современные варианты лечения немелкоклеточного рака легкого. Вестник Санкт-Петербургского университета, 2: 153–163.
10. Al-Sarraf N., Aziz R., Gately K., Lucey J. (2008) Pattern and predictors of occult mediastinal lymph node involvement in non-small cell lung cancer patients with

negative mediastinal uptake on positron emission tomography. *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, 33: 104–109.

11. Bille A., Pelosi E., Skanjeti A., Arena V. (2009) Preoperative intrathoracic lymph node staging in patients with non-small-cell lung cancer: accuracy of integrated positron emission tomography and computed tomography. *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, 36: 440–445.

12. Cahan W.G., Watson W.L., Pool J.L. (1951) Radical pneumonectomy. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 22: 449–471.

13. Casalia C., Stefania A., Natalia P., Rossib G. (2005) Prognostic factors in surgically resected N2 non-small cell lung cancer: the importance of patterns of mediastinal lymph nodes metastases. *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, 28: 33–38.

14. D'Amico Th.A., Niland J., Mamet R. et al. (2011) Efficacy of Mediastinal Lymph Node Dissection During Lobectomy for Lung Cancer by Thoracoscopy and Thoracotomy. *Ann. Thorac. Surg.*, 92: 226–32.

15. Decaluwe H., Leyn P.D., Vansteenkiste J., Dooms C. (2009) Surgical multimodal treatment for baseline resectable stage IIIA-N2 non-small cell lung cancer. Degree of mediastinal lymph node involvement and impact on survival. *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, 36: 433–439.

16. Gómez-Caro A., Garcia S., Reguart N., Arguis P. (2010) Incidence of occult mediastinal node involvement in cN0 non-small-cell lung cancer patients after negative uptake of positron emission tomography/computer tomography scan. *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, 37: 1168–74.

17. Gu C.D., Osaki T., Oyama T., Inoue M. (2002) Detection of Micrometastatic Tumor Cells in pN0 Lymph Nodes of Patients With Completely Resected Nonsmall Cell Lung Cancer. *Ann. Surg.*, 235(1): 133–9.

18. Hashimoto T., Kobayashi Y., Ishikawa Y., Tsuchiya S. (2000) Prognostic Value of Genetically Diagnosed Lymph Node Micrometastasis in Non-Small Cell Lung Carcinoma Cases. *Cancer Research.*, 60: 6472–78.

19. Hermanek P., Hutter R., Sobin L., Wittekind C. (1999) Classification of Isolated Tumor Cells and Micrometastasis. *Cancer.*, 86(12): 2668–73.

20. Ito M., Minamiya Y., Kawai H., Saito S. (2005) Intraoperative detection of lymph node micrometastasis with flow cytometry in non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 130: 753–758.

21. Izbicki J.R., Passlick B., Hosc S.B., Kubuschok B. (1996) Mode of spread in the early phase of lymphatic metastasis in non-small-cell lung cancer: significance of nodal micrometastasis. *J. Thorac. Cardiovasc. Surg.*, 112(3): 623–30.

22. Kawano R., Hata E., Ikeda S., Sakaguchi H. (2002) Micrometastasis to Lymph Nodes in Stage I Left Lung Cancer Patients. *Ann. Thorac. Surg.*, 73: 1558–62.

23. Lardinois D., Suter H., Hakki H., Rousson V. (2005) Morbidity, Survival, and Site of Recurrence After Mediastinal Lymph-Node Dissection Versus Systematic Sampling After Complete Resection for Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 80: 268–275.

24. Leyn P.D., Lardinois D., Van Schil P.E. (2007) ESTS guidelines for preoperative lymph node staging for non-small cell lung cancer. *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, 32: 1–8.

25. Massard G., Ducrocq X., Kochetkova E.A. et al. (2006) Sampling or node dissection for intraoperative staging of lung cancer: a multicentric cross-sectional study. *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, 30: 164–167.

26. Misthos P., Sepsas E., Athanassiadi K., Karakis S. (2004) Skip metastases: analysis of their clinical significance and prognosis in the IIIA stage of non-small cell lung cancer. *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, 25: 502–508.

27. Mitas M., Cole D.J., Hoover L. et al. (2003) Real-time reverse transcription-PCR detects KS1/4 mRNA in mediastinal lymph nodes from patients with non-small cell lung cancer. *Clin. Chem.*, 49: 312–5.

28. Nosotti M., Falleni M., Palleschi A. et al. (2005) Quantitative real-time polymerase chain reaction detection of lymph node lung cancer micrometastasis using carcinoembryonic antigen marker. *Chest.*, 128: 1539–44.

29. Okada M., Sakamoto T., Yuki T. et al. (2006) Selective Mediastinal Lymphadenectomy for Clinico-Surgical Stage I Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 81: 1028–32.

30. Orki A., Tezel C., Kosar A., Ersev A.A. (2006) Feasibility of Imprint Cytology for Evaluation of Mediastinal Lymph Nodes in Lung Cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 36(2): 76–79.

31. Osaki T., Oyama T., Gu C.D. et al. (2002) Prognostic impact of micrometastatic tumor cells in the lymph nodes and bone marrow of patients with completely resected stage I non-small cell lung cancer. *J. Clin. Oncol.*, 13: 2930–6.

32. Passlick B., Izbicki J.R., Kubuschok B., Thetter O. (1996) Detection of Disseminated Lung Cancer Cells in Lymph Nodes: Impact on Staging and Prognosis. *Ann. Thorac. Surg.*, 61(1): 177–82.

33. Qiu Y., Yang H., Chen H. et al. (2010) Detection of CEA mRNA, p53 and AE1/AE3 in haematoxylin-eosin-negative lymph nodes of early-stage non-small cell lung

cancer may improve veracity of N staging and indicate prognosis. *Jpn. J. Clin. Oncol.*, 40(2): 146–152

34. Raymond U., Allen J.W., Farooq A., Berry A. (2011) Pathologic Lymph Node Staging Practice and Stage-Predicted Survival After Resection of Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 91: 1486–92.

35. Rena O., Carsana L., Cristina S., Papalia E. (2007) Lymph node isolated tumor cells and micrometastases in pathological stage I non-small cell lung cancer: prognostic significance. *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, 32: 863–867.

36. Sugi K., Kobayashi S., Yagi R., Matsuoka T. (2008) Usefulness of sentinel lymph node biopsy for the detection of lymph node micrometastasis in early lung cancer. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.*, 7: 913–915.

37. Tanakaa F., Takenakaa K., Oyanagia H., Fujinaga T. (2004) Skip mediastinal nodal metastases in non-small cell lung cancer. *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, 25: 1114–20.

38. Tomita M., Matsuzaki Y., Edagawa M. et al. (2004) Combined Procedures for Mediastinal Staging in Non-small Cell Lung Cancer. *Asian Cardiovasc Thorac Ann.*, 12: 125–9.

39. Verhagen A.F., Bulten J., Shirango H., Thunnissen F.B. (2010) The clinical value of lymphatic micrometastases in patients with non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.*, 5(8): 1201–05.

40. Wallace M.B., Block M.J., Gillanders W. (2005) Accurate molecular detection of non-small cell lung cancer metastases in mediastinal lymph nodes sampled by endoscopic ultrasound-guided needle aspiration. *Chest.*, 127: 430–7.

41. Whitton B.A., Groth S.S., Maddaus M.A. (2007) Surgical Assessment and Intraoperative Management of Mediastinal Lymph Nodes in Non-Small Cell Lung Cancer. *Ann. Thorac. Surg.*, 84(3): 1059–65.

42. Wu N., Lv Ch., Yan Sh. et al. (2008) Systemic mediastinal lymph node dissection of right lung cancer: surgical quality control and analysis of mediastinal lymph node metastatic patterns. *Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery.*, 7: 240–243.

43. Xi L., Coello M., Little V., Raja S. (2006) Combination of Molecular Markers Accurately Detects Lymph Node Metastasis in Non-Small Cell Lung Cancer Patients. *Clin. Cancer Res.*, 12: 2484–91.

44. Yano T., Fukuyama Y., Yokoyama H. et al. (1998) Long-term survivors in combination with pN2 non-small cell lung cancer after a complete resection with a systematic mediastinal node dissection. *Eur. J. Cardio-thoracic Surg.*, 14: 152–155.

## Оцінка N-статусу у хворих на рак легені: проблеми та шляхи вирішення (огляд літератури)

О.П. Колеснік, В.О. Кузьменко

Запорізький державний медичний університет

**Резюме.** Стадіювання недрібноклітинного раку легені залишається важливим питанням сучасної онкології. Однією з невирішених проблем стадіювання є визначення N-статусу пацієнта. Існують інвазивні та неінвазивні методики визначення N-статусу. Із неінвазивних найчастіше використовують комп'ютерну томографію або комп'ютерну томографію/позитронно-емісійну томографію. Однак на сьогоднішні дані дослідження не задовольняють вимог онкологів, оскільки не дозволяють коректно оцінити стадію захворювання. Більш точними є морфологічні методи визначення N-статусу. У літературі описано велику кількість методик визначення мікрометастазів у лімфатичних вузлах: звичайне патоморфологічне дослідження, імуногістохімічне дослідження з використанням цитокератинів у комбінації з p53, лімфосцинтиграфія, імуномагнітна сепарація, проточна цитометрія, полімеразна ланцюгова реакція. На жаль, не виділено методики, яка б відповідала усім вимогам онкологів. У зв'язку з чим необхідно розробити методику проведення адекватної діагностики мікрометастазів у лімфатичних вузлах, виділити фактори, пов'язані з ризиком розвитку метастазів, дослідити прогноз виживаності хворих на рак легені залежно від наявності мікрометастазів у лімфатичних вузлах, а також визначити тактику подальшого лікування пацієнтів з мікрометастазами. Вирішення вищезазначених проблем та питань дозволить покращити якість надання допомоги хворим на недрібноклітинний рак легені.

**Ключові слова:** мікрометастази, лімфодисекція, прогноз, виживаність, рак легені.

## N-status evaluation in patients with lung cancer: problems and solutions (review)

O.P. Kolesnik, V.A. Kuzmenko

Zaporozhye state medical university

**Summary.** Staging of non-small cell lung cancer remains an important question of modern oncology. Correct N-status of patients one of the unsolved problem. There are invasive and non-invasive methods for detection N-status. CT or CT/PET one of the most frequently used methods. But this methods unable to assessed stage of disease carefully. There are lots of methods in a literature that described detection of micrometastasis in visually intact lymph nodes: simple pathomorphologic assessment, immunohistochemical assessment with cytokeratins in combination with p53, lymphoscintigraphy, immunomagnetic separation, flowcytometry, polymerase chain reaction. Unfortunately there are no any methods than satisfied for all oncologists. That's why lots of problem needs for solving. First of all adequate diagnostic of micrometastasis in lymph nodes. Than separation of factors that influence for methastasing. Third, investigation of survival prognosis in patients with metastatic involvement of lymph nodes. After that necessary to define ways of treatment for each patient.

**Key words:** micrometastasis, lymph node dissection, prognosis, survival, lung cancer.