

## Современные малоинвазивные способы верификации диагноза у больных с опухолями лёгких

**М.С. Бурдюков**, к. м. н., ст. науч. сотр., доцент кафедры Российской медицинской академии последипломного образования ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина»,  
Каширское шоссе, 23, Москва, 115478, Российская Федерация

### Current minimally invasive procedures for the verification of diagnosis in patients with lung tumors

**M.S. Burdyukov**, MD, PhD, Senior Research Associate,  
Associate Professor of Chair of Russian Medical Academy of Postgraduate Education

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center,  
Kashirskoe shosse, 23, Moscow, 115478, Russian Federation

Рак легкого является одной из актуальных проблем современной онкологии. Эффективность подбора химиотерапии обусловливает правильная морфологическая верификация. С учетом распространенности опухолевого процесса в большинстве случаев хирургическая операция не показана, поэтому необходимо получить материал для морфологического исследования другими способами. Данная статья посвящена современным способам получения опухолевого материала на дооперационном этапе и в случаях, когда операция не показана, с целью подбора эффективной химиотерапии.

Lung cancer is one of the problems of modern oncology, which remains relevant. Its morphological verification is the key moment to choose chemotherapy. Based on the extent of a tumor process, surgery is not indicated in the majority of cases, which necessitates that materials should be obtained preoperatively and when surgery is not indicated to choose effective chemotherapy.

#### Введение

Рак легкого занимает лидирующее положение по показателям заболеваемости и смертности и в подавляющем большинстве случаев выявляется на поздних стадиях. Принятие решения о должной лечебной тактике в каждом отдельном случае основывается на объективной оценке локальной и системной распространенности заболевания и биологических особенностей опухоли, практически всегда требует морфологической идентификации поражения, в том числе с использованием возможностей генетического анализа. С этой целью применяются различные способы получения образцов опухолевой ткани: эндоскопическая внутрипросветная щипцовая и браш-биопсия, транскутанные и эндоскопические пункционные методики, малоинвазивные эндоскопические (торако- и медиа-

стиноскопия) и инвазивные диагностические оперативные вмешательства. В данном обзоре представлены сведения о методиках, наиболее часто используемых для получения биопсийного материала у пациентов, страдающих раком легкого.

#### Эпидемиология рака легкого

В 2008 г. в России зарегистрировано 56 767 новых случаев рака лёгкого. В структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями мужского населения рак лёгкого занимает 1-е место (20,4%), женского населения – 9-е место (3,9%). С 2003 по 2008 г. абсолютное число вновь выявленных случаев рака лёгкого снизилось на 5,5% у мужчин и увеличилось на 6,8% у женщин. На долю запущенных случаев рака легкого приходится 56–69% [1, 2]. К моменту выявления опу-

холи доля местно-распространенных форм рака или случаев отдаленного метастазирования, когда оперативное лечение не показано, может достигать 75% [3].

Рак лёгкого – ведущая причина смертности от злокачественных заболеваний населения России. В 2008 г. от рака лёгкого умерли 51 364 человека; в структуре смертности мужчин рак лёгкого занимает 1-е место (27,8%), женщин – 4-е место (6,5%). Число умерших от рака лёгкого в России с 2003 по 2008 г. уменьшилось на 3,9% у мужчин и увеличилось на 0,2% у женщин [1].

#### Ключевые слова:

рак легкого, верификация диагноза, эндосонография, тонкоигольная пункция, стадирование

#### Index terms:

lung cancer, diagnosis verification, endosonography, fine needle puncture, staging

Немелкоклеточный рак легкого составляет порядка 85% случаев, на долю мелкоклеточного рака приходится 15–20%, однако последний отличается быстрым прогрессированием и более агрессивным течением, проявляющимися в том, что большинство пациентов к моменту выявления имеют диссеминированную форму болезни [4, 5].

Несмотря на общее состояние пациента, отсутствие потери веса, женский пол (что ассоциируется с лучшим прогнозом), основным фактором, определяющим прогноз течения заболевания, является биологическая природа опухоли [5]. Одной из ведущих характеристик запущенного заболевания, определяющей прогноз 5-летней выживаемости больного на уровне менее 5%, является степень дифференцировки опухоли – низкая или ее отсутствие [6]. Степень дифференцировки опухоли и размер первичного очага представляют собой значимые прогностические факторы, что нашло отражение в пересмотренной в 2009 г. классификации рака легкого [7].

В современной классификации рака легкого учитываются гистологический тип, дифференцировка опухоли, однако существует тенденция пересмотра классификации с целью включения в нее и гистологического подтипа опухоли – фактора, существенно влияющего на прогноз [8].

### **Способы верификации диагноза**

При распространенном опухолевом поражении (нерезектабельная опухоль, неоперабельный пациент) выполнение диагностического хирургического вмешательства для морфологической верификации диагноза и уточнения биологических особенностей опухоли не оправданно. В связи с этим принципиальными являются постановка диагноза и стадирование опухолевого процесса с использованием менее инвазивных и хорошо переносимых методик, позволяющих

получать качественные образцы опухолевой ткани при минимальном риске развития осложнений [9]. От качества полученного биопсийного материала зависит корректность выставяемого диагноза, уточнение биологической природы опухоли, а также (что в последнее время становится общепринятым мировым стандартом) проведение генетического анализа, направленного на обнаружение изменений в генах EGFR и ALK с целью планирования и подбора индивидуальной противоопухолевой терапии.

### **Роль эндоскопических методик в уточняющей диагностике рака легкого**

#### ***Бронхоскопия***

При центральной локализации опухоли диагностическая точность исследования биопсийного материала, полученного при бронхоскопии, составляет 70–90% [10]. Для оптимизации результатов рекомендуется получение 5 опухолевых фрагментов [11], но и при соблюдении этого условия лишь в 48% случаев обнаруживается опухолевая ткань [12]. В случаях, когда опухоль имеет периферическую локализацию, диагностическая точность бронхоскопии снижается до 40% [13]. Для повышения диагностической эффективности исследования нередко прибегают к сочетанию различных способов получения биопсийного материала для морфологического исследования, таким как щипцовая биопсия, браш-биопсия и бронхоальвеолярный лаваж [14]. При периферической локализации опухолевых поражений, в случае видимого при бронхоскопии оттеснения стенки бронха прилежащим лимфатическим узлом или обнаруживаемых признаках перибронхиального опухолевого роста, в ходе бронхоскопии возможно выполнение трансбронхиальной пункции под визуальным контролем.

Одним из факторов, влияющих на точность метода, по дан-

ым N. Lee et al. [15], является размер опухолевого очага. F. Vinesh et al. [16] при выполнении бронхоскопии применили сочетание трансбронхиальной пункции и бронхоальвеолярного лаважа у 388 пациентов. Трансбронхиальная пункция позволила выявить опухолевое поражение у 183 пациентов, отсутствие опухоли – у 205. Бронхоальвеолярный лаваж дал положительные результаты лишь в 86 случаях. Таким образом, чувствительность, специфичность и точность бронхоальвеолярного лаважа составили 46,9; 91,6 и 70,5% соответственно. В связи с этим авторы пришли к выводу о том, что клиническая значимость бронхоальвеолярного лаважа недостаточна для применения его в качестве монометода постановки диагноза у больных периферическим раком легкого; сочетание же бронхоальвеолярного лаважа и трансбронхиальной пункции позволяет оптимизировать результаты диагностического поиска.

В свою очередь, диагностическая точность трансбронхиальной пункции в диагностике опухолевого поражения варьирует от 20 до 89% [17, 18], по этой причине она также не может быть рекомендована в качестве монометодики.

Осложнения трансбронхиальной пункции встречаются в 0,08–5% случаев, наиболее частые – пневмоторакс, транзиторная гипоксия и лёгочное кровотечение [19].

#### ***Эндобронхиальное радиальное ультразвуковое исследование***

Эндобронхиальное ультразвуковое исследование проводится с помощью радиальных мини-датчиков: это один из способов повышения информативности бронхоскопии. Так, при размере опухолевого очага менее 2 см диагностическая ценность бронхоскопии, дополненной эндобронхиальным ультразвуковым исследованием, повышается с 36 до 58–70% [20]. Сейчас разработаны

программы, «ассистирующие» бронхоскопии, они способствуют прецизионному позиционированию бронхоскопа для выполнения ультразвукового исследования и трансбронхиальной пункции под визуальным контролем. Благодаря такой тактике диагностическая ценность бронхоскопии, выполняемой с целью получения адекватного материала для морфологического исследования, может достигать 84%, а для опухолей, размеры которых не превышают 2 см, – 75,9% [21].

### **Эндобронхиальное конвексное ультразвуковое исследование**

Эндобронхиальное ультразвуковое исследование (ЭБУС) с помощью конвексного эхоэндоскопа и тонкоигольная пункция под контролем эндобронхиальной эндосонографии (ЭБУ-ТИП) позволяет получать биопсийный материал малоинвазивным и безопасным способом. Этот метод в сочетании с транспищеводной пункцией необходимо применять даже при отсутствии данных за поражение средостения по результатам лучевых методов диагностики, – это позволит получить детальную информацию о состоянии лимфоколлектора средостения и избежать выполнения эксплоративных торакотомий [22]. Диагностическая ценность этого метода весьма высока – чувствительность и специфичность достигают 95 и 100% соответственно [23]. Ограничение метода заключается лишь в том, что в подавляющем большинстве случаев осуществляется верификация диагноза периферического рака легкого не по первичному, а по метастатическому очагу; в свою очередь, по результатам морфологического исследования биопсийного материала, полученного из метастаза, судят о строении первичной опухоли. Клиническая значимость метода продемонстрирована при проведении сравнения данных, полученных при выполнении ЭБУС и хирургического вмешательства

ва, с целью стадирования опухолевого процесса; по результатам исследования авторы сделали вывод, что чувствительность ЭБУС в выявлении средостенных лимфатических узлов высока и использование данного метода в алгоритме предоперационного обследования пациентов поможет избежать хирургического вмешательства в случаях распространенного опухолевого процесса [23].

### **Эндоскопическая ультрасонография из просвета верхних отделов ЖКТ**

Эндоскопическая ультрасонография (ЭУС) из просвета верхних отделов желудочно-кишечного тракта с возможностью выполнения тонкоигольной пункции (ЭУС-ТИП) – методика, позволяющая получать биопсийный материал для морфологического исследования первичного опухолевого очага в легком (при условии, что он прилежит к пищеводу), увеличенных лимфатических узлов, а также вторичных опухолевых очагов, расположенных за пределами грудной клетки (метастазы в печени, левом надпочечнике, лимфатических узлах поддиафрагмальной и брюшной областей) [23, 24].

По данным G.A. Silvestri et al. [24], чувствительность и специфичность ЭУС-ТИП составляют 89 и 100% соответственно. В настоящее время ЭБУС-ТИП и ЭУС-ТИП позволяют провести фактически полное исследование переднего и заднего средостения и получить исчерпывающую диагностическую информацию, включающую и морфологическую идентификацию обнаруженных очаговых патологических образований [24–26]. В метаанализе данных, полученных в ходе обследования 811 пациентов, страдающих раком легкого, в 33% наблюдений было применено сочетание ЭУС-ТИП и ЭБУС-ТИП, их чувствительность и специфичность составили 91 и 100% соответственно [24].

### **Роль торакоцентеза в уточняющей диагностике рака легкого**

В случаях рака легкого, сопровождающегося гидротораксом, выполнение торакоцентеза является не только терапевтической, но и диагностической процедурой. Основная диагностическая задача торакоцентеза состоит в уточнении характера плеврального выпота [13]. Диагностическая ценность метода в обнаружении опухолевых клеток повышается при его повторном выполнении и может достигать 60–80% [27]. К сожалению, если торакоцентез является единственной процедурой, позволяющей верифицировать диагноз, то ценность его в проведении генетического анализа весьма мала и составляет 3,7% [28].

### **Транскутанные пункции в диагностике рака лёгкого**

Чрескожные трансторакальные пункции первичного опухолевого очага или увеличенных лимфатических узлов средостения могут осуществляться под рентгенологическим (КТ или флюороскопия) контролем. С учетом лучшей визуализирующей способности компьютерной томографии диагностическая ценность КТ-тонкоигольной пункции (КТ-ТИП) выше, чем рентгенологически-ассистированной пункции [29].

Основными осложнениями чрескожных трансторакальных пункций являются кровотечения (10%) и пневмоторакс (20%) [30]. Однако ряд авторов указывают и на более серьезные осложнения: так, при выполнении КТ-тонкоигольной пункции помимо пневмоторакса и кровотечения могут развиваться воздушная эмболия (0,061%), имплантация опухолевых клеток по ходу пункционного канала (0,01–0,06%) [31–36].

К противопоказаниям к проведению пункций под контролем

лучевых методов визуализации можно отнести выполненную ранее пневмонэктомию, тяжелые обструктивные болезни легких, буллезную эмфизему легких, пребывание пациента в условиях искусственной вентиляции легких, прилежание опухоли к крупному кровеносному сосуду [37].

Диагностическая ценность трансторакальной пункции варьирует в пределах 80–95% [38, 39]. Чувствительность, специфичность и точность чрескожной тонкоигольной пункции колеблется в пределах 82–99%, 86–100%, 64–97% соответственно [40]. G. da Cunha Santos et al. [41] в исследовании, охватывающем 602 пациентов, которым впоследствии было проведено радикальное хирургическое лечение по поводу рака легкого, констатировали, что диагнозы по результатам трансторакальной пункции в 93% случаев совпадают с морфологическим заключением по операционному материалу. Ложноотрицательные результаты при адекватном с морфологической точки зрения биопсийном материале могут встречаться в 6–54% случаев [42, 43].

Трансторакальная пункция может служить инструментом для получения материала с целью проведения генетического анализа на наличие мутаций в таргетных генах (EGFR и KRAS) [44].

### Торакоскопия

В случаях, когда по ряду причин верифицировать диагноз рака легкого менее инвазивными способами не представляется возможным, выполняют торакоскопию, при этом диагностическая ценность метода составляет 93–97% [45]. Торакоскопия – относительно безопасный метод, осложнения могут встречаться в 1,9% случаев [46]. Наиболее частые осложнения – пневмоторакс, подкожная эмфизема и гипертермия. Летальные исходы случаются крайне редко, частота их возникновения – 1 на 8000 торакоскопий [47].

### Медиастиноскопия

Еще одним методом, позволяющим верифицировать диагноз и уточнить локорегионарную распространенность опухолевого поражения, является медиастиноскопия. Чувствительность метода при раке легкого составляет 80–95% [48]. Ложноотрицательные результаты, фиксирующиеся в 5–9% случаев, связаны с локализацией пораженных метастазами лимфатических узлов (параэзофагеально, в задней легочной связке и в аортопульмональном окне). Осложнения встречаются в 2–5% случаев, наиболее частые – осиплость голоса (*n. recurrens*), инфекционные осложнения и кровотечение [49]. Основным недостатком медиастиноскопии и торакоскопии является необходимость выполнения исследования под наркозом и, соответственно, невозможность его проведения в амбулаторных условиях.

### Заключение

Современный диагностический арсенал средств, предназначенный для верификации диагноза и уточнения биологических особенностей опухоли у больных раком легкого, представлен достаточно широким спектром методик, обеспечивающих возможность визуализации первичного и вторичных опухолевых очагов, получение образцов опухолевой ткани для ее морфологической идентификации, стадирование, в том числе с морфологической верификацией локорегиональных (pN) и отдаленных (pM) метастатических очагов. Это арсенал, состоящий как из рутинных, так и высокотехнологичных малоинвазивных и инвазивных методов, с помощью которых возможно проведение адекватного обследования данной группы пациентов.

С учетом необходимости оптимизации уточняющей диагностики рака легкого стадирование заболевания, осуществляемое путем сочетания ЭУС-ТИП и ЭБУС-ТИП, представляется оптимальным, оно позволяет объективно

оценивать состояние подавляющего большинства увеличенных лимфатических узлов средостения и верхнего этажа брюшной полости. Низкая степень инвазивности и небольшой риск развития осложнений, высокая диагностическая эффективность обоих компонентов исследования, а также возможность проведения в амбулаторных условиях позволяют считать его методом выбора.

Несмотря на широкий перечень используемых методик, доля случаев верифицированного диагноза рака легкого в нашей стране остается крайне низкой и достигает 65,3% [1], что не позволяет оказывать значительной части пациентов с нерезектабельными формами поражения высокотехнологичную, таргетную (индивидуально спланированную) химиотерапию. Пути решения проблемы связаны с совершенствованием организации онкологической помощи населению, оснащения медицинских учреждений высокотехнологичным оборудованием, подготовки для ЛПУ страны специалистов, владеющих современными технологиями и способных эффективно применять их в клинической практике.

### Литература/References

1. Давыдов М.И., Аксель Е.М. Заболеваемость злокачественными новообразованиями. *Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН*. 2010; 21 (2, 80, прил. 1). / Davydov M.I., Aksel' E.M. Incidence of oncologic diseases. *Vestnik Rossiyskogo onkologicheskogo nauchnogo tsentra imeni N.N. Blokhina Rossiyskoy akademii meditsinskikh nauk*. 2010; 21 (2, 80, suppl. 1) (in Russian).
2. Siegel R., Ward E., Brawley O., Jemal A. Cancer statistics, 2011: the impact of eliminating socioeconomic and racial disparities on premature cancer deaths. *Cancer J. Clin.* 2011; 61 (Is. 4): 212–36.
3. Pfister D.G., Johnson D.H., Azzoli C.G., Sause W., Smith T.J., Baker S. Jr et al. American Society of Clinical Oncology. Treatment of unresectable non-small cell lung

- cancer guideline: update 2003. *J. Clin. Oncol.* 2004; 22: 330–53.
4. Parkin D.M., Bray F., Ferlay J. et al. Global cancer statistics, 2002. *Cancer J. Clin.* 2005; 55: 74–108.
  5. Chansky K., Sculier J.P., Crowley J.J. et al. The International Association for the Study of Lung Cancer Staging Project: prognostic factors and pathologic TNM stage in surgically managed non-small cell lung cancer. *J. Thorac. Oncol.* 2009; 4: 792–801.
  6. Howlader N., Noone A.M., Krapcho M. et al. (eds). SEER Cancer Statistics Review, 1975–2011. Bethesda, Md: National Cancer Institute; 2011.
  7. Rami-Porta R., Crowley J.J., Goldstraw P. The revised TNM staging system for lung cancer. *Ann. Thorac. Cardiovasc. Surg.* 2009; 15 (1): 4–9.
  8. Travis W.D., Brambilla E., Noguchi M. et al. International association for the study of lung cancer/ American Thoracic Society/ European Respiratory Society International multidisciplinary classification of lung adenocarcinoma. *Thorac. Oncol.* 2011; 6 (2): 244–85.
  9. Kerr K.M. Personalized medicine for lung cancer: new challenges for pathology. *Histopathology.* 2012; 60: 531–46.
  10. Mazzone P., Jain P., Arroliga A.C., Matthay R.A. Bronchoscopy and needle biopsy techniques for diagnosis and staging of lung cancer. *Clin. Chest. Med.* 2002; 23 (1): 137–58.
  11. Gellert A.R., Rudd R.M., Sinha G. Geddes Fiberoptic bronchoscopy: effect of multiple bronchial biopsies on diagnostic yield in bronchial carcinoma. *Thorax.* 1982; 37 (9): 684–7.
  12. Coghlin C.L., Smith L.J., Bakar S., Stewart K.N., Devereux G.S., Nicolson M.C., Kerr K.M. Quantitative analysis of tumor in bronchial biopsy specimens. *J. Thorac. Oncol.* 2010; 5 (4): 448–52.
  13. Rivera M.P., Mehta A.C. Initial diagnosis of lung cancer: ACCP evidence-based clinical practice guidelines (2nd edition). *Am. Coll. Chest Phys. Chest.* 2007; 132 (Suppl. 3): 131S–148S.
  14. Bodh A., Kaushal V., Kashyap S., Gulati A. Cytohistological correlation in diagnosis of lung tumors by using fiberoptic bronchoscopy: study of 200 cases. *Ind. J. Pathol. Microbiol.* 2013; 56 (2): 84–8.
  15. Lee N., Kim S.H., Kwon W. et al. The effects of bronchoscope diameter on the diagnostic yield of transbronchial lung biopsy of peripheral pulmonary nodules. *Tuberc. Respir. Dis. (Seoul).* 2014; 77 (6): 251–7.
  16. Binesh F., Pirdehghan A., Mirjalili M.R., Samet M., Majomerd Z.A., Akhavan A. Comparative assessment of the diagnostic value of transbronchial lung biopsy and bronchoalveolar lavage fluid cytology in lung cancer. *Asian. Pac. J. Cancer Prev.* 2015; 16 (1): 201–4.
  17. Cetinkaya E., Yildiz P., Altin S., Yilmaz V. Diagnostic value of transbronchial needle aspiration by Wang 22-gauge cytology needle in intrathoracic lymphadenopathy. *Chest.* 2004; 125 (2): 527–31.
  18. Soja J., Szlubowski A., Wasowski D., Kuzdzal J., Zieliński M., Sladek K. Transbronchial needle aspiration as a diagnostic method of mediastinal adenopathy. *Przegl. Lek.* 2005; 62 (2): 102–4.
  19. Simpson F.G., Arnold A.G., Purvis A., Belfield P.W., Muers M.F., Cooke N.J. Postal survey of bronchoscopic practice by physicians in the United Kingdom. *Thorax.* 1986; 41 (4): 311–7.
  20. Kurimoto N., Nakamura H., Miyazawa T. Overview of endobronchial ultrasonography in chest medicine. *J. Med. Ultrasound.* 2009; 17: 31–43.
  21. Asahina H., Yamazaki K., Onodera Y., Kikuchi E., Shinagawa N., Asano F., Nishimura M. Transbronchial biopsy using endobronchial ultrasonography with a guide sheath and virtual bronchoscopic navigation. *Chest.* 2005; 128 (3): 1761–5.
  22. Szlubowski A., Zieliński M., Soja J. et al. A combined approach of endobronchial and endoscopic ultrasound-guided needle aspiration in the radiologically normal mediastinum in non-small-cell lung cancer staging – a prospective trial. *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* 2010; 37 (5): 1175–9.
  23. Annema J.T., van Meerbeeck J.P., Rintoul R.C. et al. Mediastinoscopy vs endosonography for mediastinal nodal staging of lung cancer: a randomized trial. *JAMA.* 2010; 304 (20): 2245–52.
  24. Silvestri G.A., Gonzalez A.V., Jantz M.A. et al. Methods for staging nonsmall cell lung cancer: Diagnosis and management of lung cancer. 3rd ed.: American College of Chest Physicians evidence-based clinical practice guidelines. *Chest.* 2013; 143: e211S–50S.
  25. Detterbeck F.C., Boffa D.J., Tanoue L.T. The new lung cancer staging system. *Chest.* 2009; 136 (1): 260–71.
  26. Goldstraw P., Crowley J., Chansky K. et al. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for the Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Seventh) Edition of the TNM Classification of Malignant Tumours. *Thorac. Oncol.* 2007; 2 (8): 706–14.
  27. Sears D., Hajdu S.I. The cytologic diagnosis of malignant neoplasms in pleural and peritoneal effusions. *Acta Cytol.* 1987; 31 (2): 85–97.
  28. Billah S., Stewart J., Staerkel G., Chen S., Gong Y., Guo M. EGFR and KRAS mutations in lung carcinoma: molecular testing by using cytology specimens. *Cancer Cytopathol.* 2011; 119 (2): 111–7.
  29. Schreiber G., McCrory D.C. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest.* 2003; 123 (Suppl. 1): 115S–128S.
  30. Klein J.S., Salomon G., Stewart E.A. 20 Transthoracic needle biopsy with a coaxially placed 20-gauge automated cutting needle: results in 122 patients. *Radiology.* 1996; 198 (3): 715–21.
  31. Wu C.C., Maher M.M., Shepard J.A. Complications of CT-guided percutaneous needle biopsy of the chest: prevention and management. *Am. J. Roentgenol.* 2011; 196 (6): W678–82.
  32. Covey A.M., Gandhi R., Brody L.A. et al. Factors associated with pneumothorax and pneumothorax requiring treatment after percutaneous lung biopsy in 443 consecutive patients. *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2004; 15 (5): 479–83.
  33. Khan M.F., Straub R., Moghadam S.R., Maataoui A., Gurung J., Wagner T.O. et al. Variables affecting the risk of pneumothorax and intrapulmonary hemorrhage in CT-guided transthoracic biopsy. *Eur. Radiol.* 2008; 18 (7): 1356–63.
  34. Saji H., Nakamura H., Tsuchida T., Tsuboi M., Kawate N., Konaka C., Kato H. The incidence and the risk of pneumothorax and chest tube placement after percutaneous CT-guided lung biopsy: the angle of the needle trajectory is a novel predictor. *Chest.* 2002; 121 (5): 1521–6.

35. Ayar D., Golla B., Lee J.Y., Nath H. Needle-track metastasis after trans-thoracic needle biopsy. *J. Thorac. Imag.* 1998; 13 (1): 2–6.
36. Tomiyama N., Yasuhara Y., Nakajima Y., Adachi S., Arai Y., Kusumoto M. et al. CT-guided needle biopsy of lung lesions: a survey of severe complication based on 9783 biopsies in Japan. *Eur. J. Radiol.* 2006; 59 (1): 60–4.
37. Bolliger C.T., Mathur P.N., Beamis J.F., Becker H.D., Cavaliere S., Colt H. et al. European Respiratory Society/American Thoracic Society ERS/ATS statement on interventional pulmonology. *European Respiratory Society/American Thoracic Society. Eur. Respir. J.* 2002; 19 (2): 356–73.
38. Levine M.S., Weiss J.M., Harrell J.H., Cameron T.J., Moser K.M. Transthoracic needle aspiration biopsy following negative fiberoptic bronchoscopy in solitary pulmonary nodules. *Chest.* 1988; 93 (6): 1152–5.
39. Laurent F., Latrabe V., Vergier B., Michel P. Percutaneous CT-guided biopsy of the lung: comparison between aspiration and automated cutting needles using a coaxial technique. *Cardiovasc. Intervent. Radiol.* 2000; 23 (4): 266–72.
40. Beslic S., Zukic F., Milisic S. Percutaneous transthoracic CT guided biopsies of lung lesions; fine needle aspiration biopsy versus core biopsy. *Radiol. Oncol.* 2012; 46 (1): 19–22.
41. Da Cunha Santos G., Lai S.W., Saieg M.A., Geddie W.R., Pintilie M., Tsao M.S. et al. Cyto-histologic agreement in pathologic subtyping of non small cell lung carcinoma: review of 602 fine needle aspirates with follow-up surgical specimens over a nine year period and analysis of factors underlying failure to subtype. *Lung Cancer.* 2012; 77 (3): 501–6.
42. Gelbman B.D., Cham M.D., Kim W., Libby D.M., Smith J.P., Port J.L. et al. Radiographic and clinical characterization of false negative results from CT-guided needle biopsies of lung nodules. *J. Thorac. Oncol.* 2012; 7 (5): 815–20.
43. Schreiber G., McCrory D.C. Performance characteristics of different modalities for diagnosis of suspected lung cancer: summary of published evidence. *Chest.* 2003; 123 (Suppl. 1): 115S–128S.
44. Fassina A., Gazziero A., Zardo D., Corradin M., Aldighieri E., Rossi G.P. Detection of EGFR and KRAS mutations on trans-thoracic needle aspiration of lung nodules by high resolution melting analysis. *J. Clin. Pathol.* 2009; 62 (12): 1096–102.
45. Roberts M.E., Neville E., Berrisford R.G., Antunes G., Ali N.J. Management of a malignant pleural effusion: British Thoracic Society Pleural Disease Guideline 2010. *BTS Pleural Disease Guideline Group. Thorax.* 2010; 65 (Suppl. 2): ii32–40.
46. Menzies R., Charbonneau M. Thoracoscopy for the diagnosis of pleural disease. *Ann. Intern. Med.* 1991 15; 114 (4): 271–6.
47. Boutin C., Viallat J.R., Cargnino P., Farisse P. Thoracoscopy in malignant pleural effusions. *Am. Rev. Respir. Dis.* 1981; 124 (5): 588–92.
48. Herth F.J. Nonsurgical staging of the mediastinum: EBUS and EUS. *Semin. Respir. Crit. Care. Med.* 2011; 32 (1): 62–8.
49. Lemaire A., Nikolic I., Petersen T., Haney J.C., Toloza E.M., Harpole D.H. Jr et al. Nine-year single center experience with cervical mediastinoscopy: complications and false negative rate. *Ann. Thorac. Surg.* 2006; 82 (4): 1185–9; discussion 1189–90.

Поступила 21.03.2015