

ФЕДЕРАЛЬНОЕ ГОСУДАРСТВЕННОЕ  
БЮДЖЕТНОЕ НАУЧНОЕ УЧРЕЖДЕНИЕ  
«ТОМСКИЙ НАЦИОНАЛЬНЫЙ ИССЛЕДОВАТЕЛЬСКИЙ  
МЕДИЦИНСКИЙ ЦЕНТР РОССИЙСКОЙ АКАДЕМИИ НАУК»

На правах рукописи

БЫЛИН МАКСИМ ВЛАДИМИРОВИЧ

**ВОЗМОЖНОСТИ ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫХ  
ЭНДОСКОПИЧЕСКИХ МЕТОДОВ В ДИАГНОСТИКЕ ПРЕДРАКА,  
ЦЕНТРАЛЬНОГО И РЕЦИДИВНОГО РАКА ЛЕГКОГО**

14.01.12 – онкология

Научный руководитель:  
доктор медицинских наук  
Черемисина О.В.

Томск – 2019

## ОГЛАВЛЕНИЕ

ВВЕДЕНИЕ.....	5
ГЛАВА I. ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ.....	13
1.1. Эпидемиология рака легкого.....	13
1.2. Хронические заболевания легких, как фактор риска развития бронхогенного рака.....	16
1.3. Морфология предопухолевых (преинвазивных) изменений при раке легкого.....	17
1.4. Основные методы диагностики рака легкого.....	19
1.4.1. Методы флуоресцентной эндоскопической диагностики при раке легкого.....	24
1.4.2. Узкоспектральная эндоскопия, как метод диагностики центрального рака легкого.....	31
1.5. Диагностика рецидивов рака легкого.....	34
1.6. Первично-множественные злокачественные опухоли бронхиального дерева, как проблема эндоскопической диагностики.....	38
ГЛАВА II. МАТЕРИАЛ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ.....	43
2.1. Характеристика групп больных, включенных в исследование.....	43
2.2. Видеоэндоскопические диагностические методики, использованные в исследовании.....	47
2.3. Критерии оценки диагностической эффективности использованных эндоскопических методик. Методы статистической обработки полученных результатов.....	56
ГЛАВА III. ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫЕ ЭНДСКОПИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ В ДИАГНОСТИКЕ ПРИ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ИЗМЕНЕНИЯХ БРОНХОВ, ЦЕНТРАЛЬНОМ И ПЕРВИЧНО- МНОЖЕСТВЕННОМ РАКЕ ЛЕГКОГО.....	58
3.1. Диагностика центрального рака легкого с помощью высокотехнологичных эндоскопических методик.....	59

3.2. Видеобронхоскопия в диагностике скрытого первично-множественного рака легких.....	80
3.3. Эндоскопическая аутофлуоресцентная и NBI-семиотика рецидивов центрального рака легкого и диагностическая эффективность послеоперационного мониторинга с применением уточняющих методик.....	87
3.4. Характеристика эндоскопических изменений у больных ХЗЛ.....	117
ЗАКЛЮЧЕНИЕ.....	127
ВЫВОДЫ .....	138
ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ.....	139
СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ.....	140

### **Список использованных сокращений:**

АФ – аутофлуоресценция;

АФБ – аутофлуоресцентная бронхоскопия;

АФД – аутофлуоресцентная диагностика

ВБС – видеобронхоскопия;

ВДС – вытянутые деформированные сосуды;

Д – диспластические изменения, дисплазия;

ДО – доброкачественные образования;

КБ – культя бронха;

КТ – компьютерная томография;

КУС – короткие утолщенные сосуды;

ЛФС – локальная флуоресцентная спектроскопия;

ОГК – органы грудной клетки;

ПМЗО – первично-множественная злокачественная опухоль;

ПМРЛ – первично-множественный рак легких;

ПСС – петлистая сосудистая сеть;

РЛ – рак легкого;

СКТ – спиральная компьютерная томография;

ТБД – трахео-бронхиальное дерево;

УСР – усиленный сосудистый рисунок;

ФД – флуоресцентная диагностика;

ХЗЛ – хронические заболевания легких;

ХНЗЛ – хронические неспецифические заболевания легких;

ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких;

ЭБ – эндобронхит;

AFI – аутофлуоресценция;

NBI – narrow band imaging (режим узкого спектра, узкоспектральная эндоскопия);

WLI – white light imaging (эндоскопия в режиме белого света).

## ВВЕДЕНИЕ

### Актуальность и степень разработанности темы исследования

В настоящее время в большинстве развитых стран мира рак легкого (РЛ) является одной из важнейших медицинских и социально-экономических проблем, в связи с его лидирующей позицией в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований. Ежегодно в мире регистрируется около 1,6 млн. новых случаев заболевания. Рак легкого является основной причиной смерти от злокачественных новообразований населения мира, в год умирает более 1,3 млн. человек. В 2013 г. в России раком легкого заболело 56051 человека, число умерших достигло 41123. В структуре умерших от злокачественных новообразований доля опухолей легкого составила 26,76 % у мужчин и 6,63 % – у женщин, занимая соответственно первое и четвертое места [14, 15].

На момент постановки диагноза 68,4% больных имеют местнораспространённый процесс, более чем у трети пациентов (36,0%) выявляется РЛ IV стадии, центральный рак легкого в стадии 0 (Tis) и I (microinvasive) диагностируется в 0,4% случаев [14, 15, 40, 133]. Известно, что уровень 5-летней выживаемости при центральном РЛ коррелирует со стадией заболевания, в частности при РЛ IA-IB стадии удается добиться излечения 70-80% больных. При микроинвазивном и прединвазивном раке (carcinoma in situ) 5-летняя выживаемость равна 90-95% [27, 67], при I стадии она значительно выше 50%, при II достигает 25-40%, при III составляет 8-18%, а при IV стадии не превышает 2% [20, 109, 138, 153]. Все эти данные послужили основанием для внедрения программ скрининга рака легкого. Однако, скрининговые программы по центральному раку легкого показали низкую эффективность и высокую экономическую затратность [76, 159, 165].

Несмотря на постоянное совершенствование хирургического и комбинированных методов лечения, заметной тенденции к увеличению

выживаемости больных не наблюдается, и приоритетным направлением онкопульмонологии должна быть ранняя диагностика рака легкого [65].

Основным методом диагностики центрального рака легкого является фибробронхоскопия в белом свете (WBL). Однако, метод имеет большие ограниченные возможности для выявления предраковых изменений и ранних форм рака. В связи с этим, достаточно высок уровень диагностических неудач при интерпретации эндоскопических изменений на слизистой оболочке бронхов, частота ошибок пропорционально нарастает по мере уменьшения размеров патологического очага [70, 113].

Еще большие трудности возникают при диагностике предопухолевых изменений респираторного тракта, что обусловлено не разработанностью эндоскопической семиотики данных состояний, частым наличием сопутствующих атрофических и/или воспалительных процессов бронхиального дерева, отсутствием рекомендаций по скринингу центрального рака легкого. Аналогические проблемы встают при диагностике ранних рецидивов в культе оперированного бронха и оценке мультицентричного характера роста первичной злокачественной опухоли бронхов [56, 144].

Среди методов ранней диагностики предраковых изменений и скрытых форм центрального рака легкого перспективными на сегодняшний день являются высокотехнологичные уточняющие методики, в частности аутофлуоресценция (AFI) и исследование в узкоспектральном пучке света (NBI-методика) [74, 107]. Аутофлуоресценция основана на различиях в интенсивности и спектральном составе собственной флуоресценции здоровой и опухолевой тканей при возбуждении лазерным излучением в ультрафиолетовом или видимом диапазонах спектра [43, 117]. При узкоспектральной эндоскопии используются специальные оптические фильтры, позволяющие получить контрастное изображение поверхности

слизистой оболочки и сосудистого рисунка и выявить изменения, характерные для раннего и скрытых форм рака [100].

Аутофлуоресцентная эндоскопия, по данным различных авторов, позволяет в 1,6% случаев выявить *сг in situ*, умеренную и тяжелую дисплазию бронхиального эпителия, являющуюся наиболее значимым предиктором злокачественной трансформации, – в 19%, ранний рак бронхов – примерно в 45% случаев. Большим недостатком данной технологии является высокий процент ложноположительных результатов [57, 61]. Имеются сообщения о возможности применения AFI в диагностике синхронного рака легкого, примерно у 10% больных с первичным РЛ выявляются скрытые очаги мультицентричного бронхогенного рака [114].

Методика узкоспектральной эндоскопии активно используется в диагностике различной пред- и неопластической патологии пищеварительного тракта, в этом отношении доказана ее высокая эффективность [44, 124]. Однако в доступной литературе, по проблеме применения NBI в онкопульмонологии имеются лишь единичные пилотные публикации и отсутствуют классификации характера изменений сосудистого рисунка в зависимости от выявленной патологии трахео-бронхиального дерева [30].

Таким образом, отсутствие единых данных о возможностях высокотехнологичных (уточняющих) эндоскопических методик, их диагностической специфичности и чувствительности в диагностике предопухолевых изменений и не манифестирующих очагов бронхогенного рака, отсутствие систематизированных эндоскопических критериев оценки этих процессов является обоснованием данной работы.

## **Цель исследования**

Оценка эффективности высокотехнологичных эндоскопических методов в диагностике первичного, мультицентричного и рецидивного рака легких, а также предопухолевых изменений трахео-бронхиального дерева.

## **Задачи исследования**

1. Определить наиболее значимые диагностические критерии центрального рака легкого, выявляемые с помощью высокотехнологичных эндоскопических методов (аутофлуоресценция, NBI).

2. Изучить диагностическую эффективность современных методов эндоскопической визуализации при выявлении первично-множественного рака легкого.

3. Оценить дифференциально-диагностические возможности видеобронхоскопии с применением технологий AFI и NBI в выявлении местных рентгенонегативных рецидивов у больных центральным раком легкого после хирургического и комбинированного лечения.

4. Провести оценку эффективности высокотехнологичных видеобронхоскопических методов в диагностике предраковых изменений слизистой оболочки трахео-бронхиального дерева.

5. Провести сравнительную оценку диагностической эффективности стандартного и уточняющих (высокотехнологичных) методов эндоскопической диагностики предраковых изменений слизистой оболочки бронхов, первичного и рецидивного центрального рака легкого.

## **Научная новизна**

В проведенном исследовании впервые систематизирована эндоскопическая семиотика различных типов нарушения архитектоники слизистой оболочки бронхиального дерева при проведении видеобронхоскопии в режима узкого спектра.

Применение уточняющих эндоскопических методов при видеобронхоскопическом обследовании больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких позволило в 1,9% случаев выявить скрытый, клинически и рентгенологически не манифестирующий центральный рак легкого и в 2,9% случаев – диспластические (предопухолевые) изменения бронхиального эпителия II–III степени. Дифференциально-диагностическими критериями предопухолевых изменений слизистой оболочки бронхов при проведении видеобронхоскопии в режиме аутофлуоресценции являются выраженное сиреневое свечение визуально не измененных участков, а в режиме NBI – различные варианты нарушения сосудистого рисунка.

Установлена высокая диагностическая эффективность высокотехнологичных эндоскопических методов по сравнению со стандартной видеобронхоскопией, применение режимов аутофлуоресценции и NBI позволяет выявить скрытые формы мультицентричного рака легкого в 6,1 % случаев, а также рентгенонегативные рецидивы в культе оперированного бронха у 7,4 % радикально пролеченных больных.

### **Практическая значимость**

Высокая эффективность методов аутофлуоресценции и NBI в эндоскопической диагностике ранних (рентгенонегативных) местных рецидивов рака легкого в культе бронха позволяет рекомендовать их для включения в диагностический алгоритм послеоперационного мониторинга радикально пролеченных пациентов.

Полученные результаты по оценке эффективности видеобронхоскопии в режимах AFI и NBI свидетельствуют о целесообразности применения этих высокотехнологичных методов при обследовании не только у больных с подозрением на центральный рак легкого или относящихся к группе риска по

этому заболеванию, но и при рутинном обследовании пациентов с ХОБЛ. Установлено, что показаниями для селективной биопсии при отсутствии визуальных изменений слизистой оболочки бронхов являются наличие выраженной сиреневой аутофлуоресценции и NBI-симптомы деформации сосудов.

### **Методология и методы исследования**

Методологической базой диссертационной работы стали современные теоретические и практические представления об основах эндоскопической диагностики злокачественных новообразований и предраковых изменений трахео-бронхиального дерева.

Диссертационное исследование выполнялось с применением диагностических, клинических, морфологических, аналитических и статистических методов.

На первом этапе проведена оценка эффективности стандартной видеобронхоскопии в диагностике предопухолевых изменений слизистой оболочки бронхиального дерева, злокачественных новообразований бронхов и ранних рецидивов в культе оперированного бронха. Выявлены основные типы изменений сосудистого рисунка при различной воспалительной и опухолевой патологии бронхов. Далее изучена эффективность дополнительных эндоскопических методов (аутофлуоресценции и режима узкого спектра) в выявлении патологии трахео-бронхиального дерева.

### **Основные положения, выносимые на защиту**

Патогномоничными симптомами центрального первичного и рецидивного рака легкого при видеобронхоскопии в режиме узкого спектра являются короткие утолщенные сосуды, вытянутые деформированные сосуды, петлистая сосудистая сеть.

Уточняющие видеоэндоскопические методы (аутофлуоресценция и NBI) обладают высокой диагностической эффективностью в оценке местной распространенности и дифференциальной диагностике первичного центрального рака легкого.

Сочетанное применение высокотехнологичных эндоскопических методов аутофлуоресценции и режима узкого спектра повышает частоту выявления рентгенонегативных рецидивов в культе оперированного бронха и скрытых очагов первично-множественного рака легкого.

### **Степень достоверности результатов**

Достоверность результатов, полученных в работе, подтверждается достаточным числом пациентов, включенных в исследование, высоким методологическим уровнем с использованием современных методов исследования: клинических, эндоскопических и морфологических. Обоснованность полученных результатов подтверждается корректной статистической обработкой.

### **Апробация материалов диссертации**

Материалы диссертации доложены и обсуждены на: областной научно-практической конференции «Актуальные вопросы пульмонологии» (Томск, 2015 г.); Ежегодной региональной научно-практической конференции «Предопухолевые заболевания и ранний рак внутренних локализаций» (Томск, 2016 г.); конкурсе научных работ молодых ученых России (Санкт-Петербург, 2017 г.); областной научно-практической конференции «Интеллектуальная пульмонология: Неординарные истории сложных больных» (Томск, 2017 г.); International conference «Physics of Cancer: Interdisciplinary Problems and Clinical Applications» (Tomsk, Russia, 23–26 May 2017).

## **Внедрение результатов исследования в практику**

Научные положения и практические рекомендации, сформулированные в диссертационной работе, внедрены в практическую деятельность клиник НИИ онкологии Томского НИМЦ.

## **Публикации**

По теме диссертации опубликовано 12 научных работ, в том числе 3 статьи в журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией Министерства образования и науки РФ для публикации материалов диссертации на соискание ученой степени кандидата наук, получен 1 патент РФ на изобретение.

## **Личный вклад автора**

Автор диссертации лично разработал дизайн данного исследования, самостоятельно проводил отбор пациентов для включения в работу, выполнил эндоскопические манипуляции с забором материала на комплексное морфологическое исследование, обработав материал, проанализировал полученные результаты и подготовил научные публикации, доклады и оформил диссертационную работу.

## **Объем и структура диссертации**

Работа изложена на 156 страницах машинописного текста и состоит из введения, 3 глав, заключения, выводов, практических рекомендаций и списка литературы. В диссертации приводится список сокращений, используемых в работе. Работа иллюстрирована 21 таблицей и 35 рисунками. Список цитированной литературы содержит 166 источников, из них 50 публикаций отечественных и 116 зарубежных авторов.

# ГЛАВА I

## ОБЗОР ЛИТЕРАТУРЫ

### 1.1. Эпидемиология рака легкого

Рак легкого (РЛ) – наиболее распространенное злокачественное новообразование в мире. В настоящее время в большинстве развитых стран мира РЛ является важнейшей медицинской и социально-экономической проблемой, в связи с его лидирующей позицией в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований. Ежегодно в мире регистрируется более 1,6 млн. новых случаев рака легкого, при этом заболеваемости составляет 5-8%. По данным Международного агентства по изучению рака (МАИР) это составляет более 12% всех впервые выявленных случаев злокачественных новообразований [39, 60, 66]. Рак легкого является основной причиной смертности населения мира от злокачественных новообразований, в 2012 году каждый третий онкологический больной умер от РЛ, что в абсолютном исчислении составило 1,59 млн случаев [148].

В странах Западной и Центральной Европы, в государствах бывшего СССР (Россия, Украина и др.), Западной и Юго-Восточной Азии, Северной Америки, Южной Африки, Австралии и Новой Зеландии злокачественные новообразования легкого занимают первое место (20-30%) в структуре онкологической заболеваемости мужского населения. В некоторых регионах планеты стандартизированные показатели заболеваемости мужчин приближаются к уровню 100 человек на 100 тыс. населения [65, 76].

В России в общей (оба пола) структуре заболеваемости онкологическими заболеваниями рак легкого занимает третье место и составляет 10,5%. Среди мужского населения рак легкого занимает первое

место в структуре всех онкологических заболеваний, составляя 18,4%, среди женского населения – 3,8% (10 место). Ежегодно в России РЛ диагностируют более чем у 60 тыс. пациентов. Более 85% заболевших составляют мужчины. В 2013 году рак легкого впервые был выявлен у 56051 лиц мужского пола и у 10975 лиц женского пола. С 2003 г. у мужчин отмечена динамика к снижению заболеваемости раком легкого, у женщин этот показатель неизменно держится на средних значениях (рисунок 1).

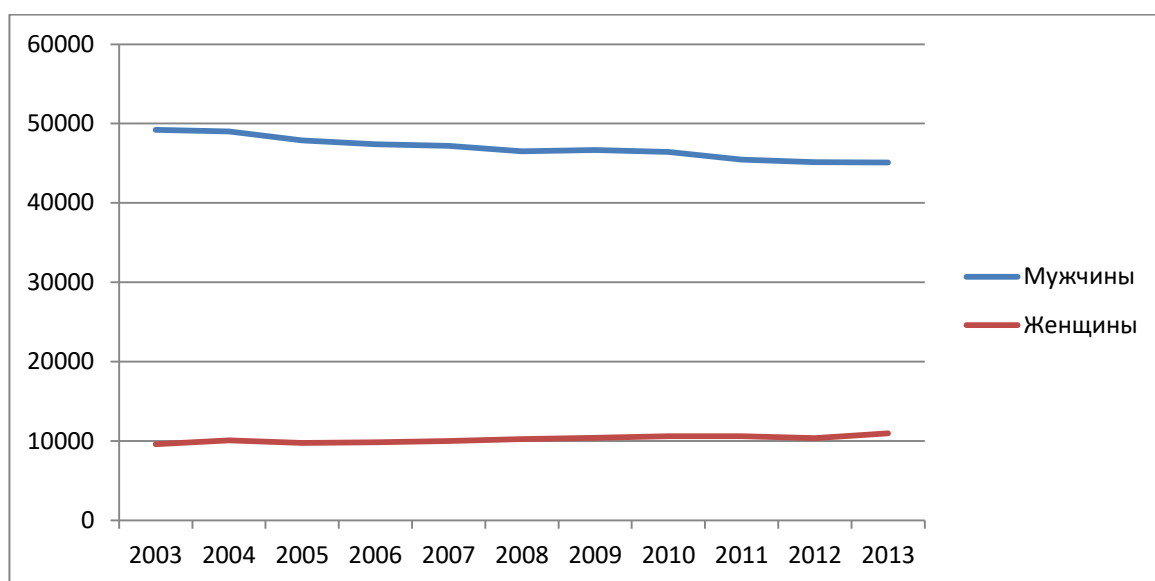


Рисунок 1 – Динамика заболеваемости населения России раком легкого в 2003-13 гг.

В структуре смертности населения России от злокачественных новообразований (ЗНО) опухоли легкого также занимают лидирующие позиции, составляя 17,4%. В структуре умерших от ЗНО доля опухолей легкого у мужчин составила 26,76%, у женщин – 6,63%, занимая соответственно первое и четвертое места. Ежегодно в России от рака легкого погибают более чем 50 тыс. человек. В 2013 году умерло 41123 лиц мужского пола и 8945 лиц женского пола, страдающих РЛ [14, 15]. Динамика смертности от рака легкого в Российской Федерации представлены на рисунке 2.

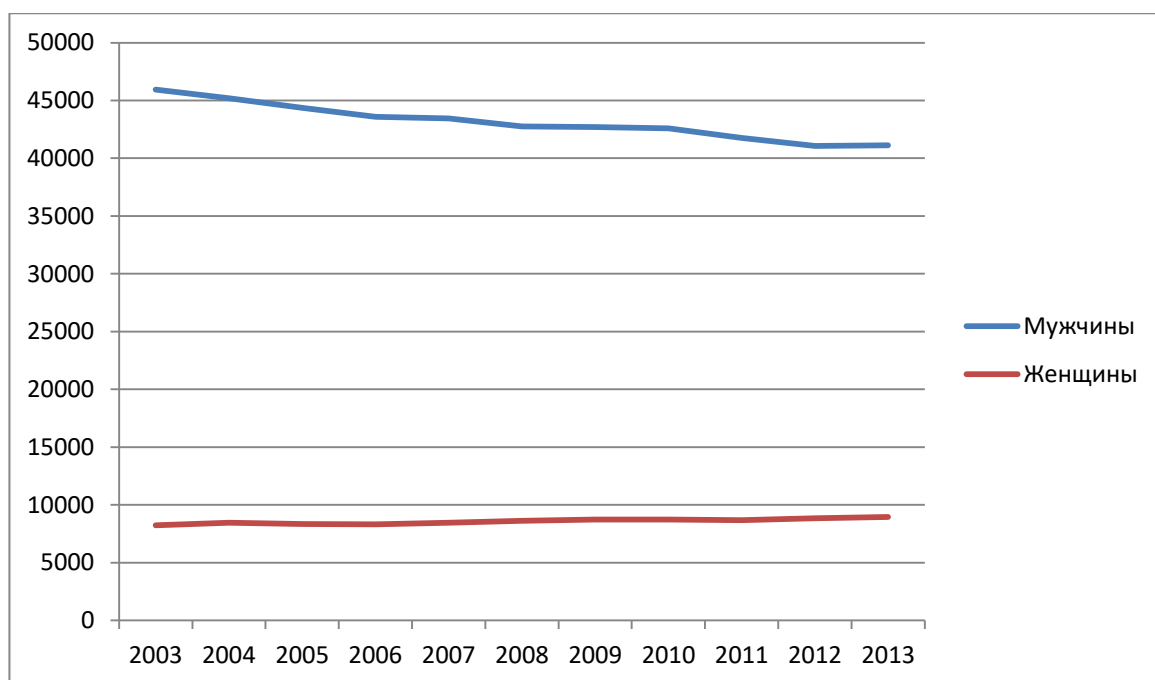


Рисунок 2 – Динамика смертности населения России раком легкого в 2003-2013 гг.

Стандартизованные показатели заболеваемости раком легкого мужского и женского населения Томской области близки к среднероссийским как по уровню, так и по тенденциям. У мужского населения Томской области органы дыхания являются наиболее частой мишенью опухолевого процесса. На долю рака легкого среди мужчин приходится 28,8%, в то время как среди женщин этот показатель ниже в 4,4 раза [50]. В структуре онкологической заболеваемости Томской области рак легкого в мужской популяции традиционно лидирует, при этом стандартизованный показатель (СП) составляет  $69^{0}/_{0000}$  (в РФ –  $54,6^{0}/_{0000}$ ), удельный вес – 19,7%, в женской популяции (СП –  $7,5^{0}/_{0000}$ ) структурная доля РЛ составляет 3,3% (в РФ –  $7,0^{0}/_{0000}$ ).

В структуре онкологической смертности у населения Томской области рак легкого у мужчин занимает 1-е место, СП –  $60,0^{0}/_{0000}$ , доленое участие – 27,2%, у женщин СП составляет  $5,6^{0}/_{0000}$ , с удельным весом 5,2%, что выше,

чем в среднем по России, где СП у мужчин и женщин равен 50,0 и 5,6<sup>0</sup>/0000 соответственно [48].

Лидирующие позиции рака легкого в структуре онкологической заболеваемости и смертности обуславливает продолжение поиска мероприятий по организации скрининга и формирования групп риска, а также выявления оптимальных критериев развития злокачественной опухоли в трахео-бронхиальном дереве.

## **1.2. Хронические заболевания легких, как фактор риска развития бронхогенного рака**

Среди фоновых состояний для рака легкого основное место занимают хронические заболевания легких (пневмония, туберкулез, бронхит, локализованный пневмофиброз и др.), которые являются эндогенными модифицирующими факторами риска. Злокачественные опухоли легкого чаще диагностируют у больных с неопухолевыми заболеваниями легких в анамнезе, в частности, с асбестозом, силикозом, туберкулезом, хроническим бронхитом, хронической пневмонией, эмфиземой легких.

В ряде исследований показана возможность развития опухоли, в частности аденокарциномы, из рубцовой ткани. Обычно такие фиброзные структуры формируются в результате перенесенного туберкулеза, гриппа, пневмоний и ряда других заболеваний. Если на такой фон воздействуют канцерогенный факторы, то риск развития рака легкого значительно увеличивается. Так, по данным Л.Е. Денисова и соавт. [23], из 440 больных раком легкого, выявленных в течение 14-летнего диспансерного наблюдения постоянного контингента населения (12878 человек), хронические бронхолегочные заболевания отмечены в анамнезе у 84,1%, что в 45 раз больше, чем среди всего обслуживаемого контингента. Хронический бронхит

был у 48% больных раком легкого, хроническая пневмония – у 16,2%, туберкулез легких – у 28,2%, бронхоэктатическая болезнь – у 8,2%.

При хронических заболеваниях легких наблюдаются серьезные изменения слизистой оболочки бронхиального дерева, вплоть до полного исчезновения реснитчатости эпителия, что может расцениваться в качестве предракового состояния. Следовательно, пациентов, имеющих в анамнезе хронические заболевания легких, необходимо рассматривать как группу риска по раку легкого. Для выявления предопухолевых изменений трахеобронхиального дерева (ТБД) и раннего рака легких такому контингенту больных показано проведение комплекса диагностических мероприятий, включающего современные эндоскопические методы.

### **1.3. Морфология предопухолевых (преинвазивных) изменений при раке легкого**

Согласно классификации ВОЗ и Международной ассоциации исследований в области рака (МАИР), к преинвазивным изменениям легкого относятся плоскоклеточная дисплазия, из которой развивается плоскоклеточный рак, рак *in situ*, атипичная аденоматозная гиперплазия (отличается характерной очаговой бронхоальвеолярной пролиферацией; служит предшественницей аденокарциномы) и диффузная идеопатическая гиперплазия нейроэндокринных клеток легких (характеризуется пролиферацией нейроэндокринных клеток периферических отделов дыхательных путей; является предшественницей карциноида) [29].

Плоскоклеточная дисплазия и рак *in situ* могут быть самостоятельной патологией, но могут выступать и в качестве составляющей инвазивного рака. Следует учитывать, что термин «преинвазивный» не означает обязательный переход в инвазивный рак. Рассматривают следующие фазы

превращения эпителия в плоскоклеточный рак: нормальный эпителий, гиперплазия, плоскоклеточная метаплазия, дисплазия, рак *in situ*, плоскоклеточный рак.

При решении вопроса о степени выраженности дисплазии (умеренная, средняя, выраженная) и о том, что она уже достигла степени рак *in situ*, учитываются толщина эпителиального пласта, клеточный и ядерный полиморфизм, изменение размеров клеток, анизоцитоз, дискариоз (нарушение гистологической дифференцировки в виде десквамации клеток, имеющих нормальную цитоплазму и гиперхромные ядра), ориентация клеток и митотическая активность. При умеренно выраженной дисплазии митозы редки или отсутствуют вообще, при средней выраженности фигуры митозов локализуются в нижней трети эпителиального пласта, при тяжелой дисплазии – в нижних двух третях, а при инвазивном раке – во всей толще эпителия.

Атипичическая железистая гиперплазия обычно бывает в виде фокуса размером менее 5 мм (редко превышает 10 мм), выстилает пораженные альвеолы (реже респираторный отдел бронхиол) и, как правило, не сопровождается подлежащим фиброзом или воспалением. Рассматривается как предшественник аденокарциномы, в том числе бронхиолоальвеолярной. В этом случае при оптической микроскопии измененные клетки, выстилающие альвеолы, имеют округлую, кубоидальную или низкопризматическую форму, причем многие из них сходны с клетками Клара или пневмоцитами II типа. При атипичической железистой гиперплазии реснитчатые или слизистые клетки отсутствуют; нередко выявляются двуядерные клетки; митозы не определяются.

Диффузная идиопатическая гиперплазия нейроэндокринных клеток может быть представлена очаговым скоплением нейроэндокринных клеток, небольшими узелками или более пространственно выраженной

пролиферацией этих клеток. Иногда эти разрастания выдаются в просвет бронхиол, вплоть до полной обтурации последних. В тех случаях, когда опухолевые пролифераты приобретают местно-деструктивный рост с прорывом базальной мембраны и формированием фиброзной стромы, их традиционно обозначают как «опухольки». В тех случаях, когда новообразования превышают 5 мм, их относят к карциномам.

Морфологическая диагностика опухолей легких подразумевает обязательное применение как минимум двух «рутинных» дополнительных методик – окраску на слизь и ШИК-реакцию, а также использование иммуногистохимических исследований [19, 26, 102].

Для повышения эффективности ранней диагностики рака легкого необходимо проводить забор материала на комплексное морфологическое исследование из любых минимально измененных участков слизистой оболочки бронхов и выполнять морфологический анализ на предмет выявления предопухолевой патологии бронхиального дерева.

#### **1.4. Основные методы диагностики рака легкого**

Рак легкого относится к наиболее агрессивным злокачественным опухолям. На момент постановки диагноза 68,4% больных имеют местнораспространённый процесс, более чем у трети пациентов (36,0%) выявляется РЛ IV стадии, центральный рак легкого в стадии 0 (Tis) и I (microinvasive) диагностируется в 0,4% случаев [14, 15, 21, 49, 133, 146, 166]. Уровень 5-летней выживаемости при центральном РЛ зависит от стадии заболевания, в частности при РЛ IA-IB стадии удается добиться излечения 70-80% больных. При микроинвазивном и прединвазивном раке (carcinoma in situ) 5-летняя выживаемость равна 90-95% [27, 67], при I стадии она значительно выше 50%, при II достигает 25-40%, при III составляет 8-18%, а

при IV стадии не превышает 2% [20, 94, 154]. Все эти данные послужили основанием для внедрения программ скрининга рака легкого.

Однако, по данным ВОЗ [165] скрининговые программы по центральному раку легкого показали низкую эффективность, высокую финансовую затратность, отсутствие улучшений показателей 5-летней выживаемости. Основными диагностическими тестами для выявления рака легких на ранней стадии были рентгенография грудной клетки и цитологическое исследование мокроты. Эффективность этих методов в качестве массового скрининга была оценена в ряде контролируемых исследований, проведенных в США [53, 143]. Продемонстрировано, что оба теста позволяют обнаружить центральный рак легкого до этапа клинической манифестации, что определило более высокий уровень резектабельности. Однако улучшения показателей отдаленной выживаемости в этих группах больных не произошло. Аналогичные программы по изучению скрининга в Европе, основанного на цитологической оценке мокроты и рентгенографии грудной клетки у курящих мужчин, показали сходные результаты [126, 137].

В исследовании в Чехии участвовали 6364 человека, которым были сделаны рентгенография грудной клетки и цитологическое исследование мокроты, далее они были распределены на две группы. В первой в течение 3 лет эти исследования проводились 2 раза в год, во второй – 1 раз в 3 года. После 3 лет члены обеих групп ежегодно обследовались рентгенологически. В течение первых 3 лет наблюдения заболеваемость раком легкого в опытной группе была на 33% выше, чем в контрольной группе. В первой группе рак легкого выявлялся на более ранних стадиях, соответственно и 5-летняя выживаемость была выше. Однако анализ смертности от рака легкого показал, что смертность в группе, которой проводился скрининг, не отличалась от таковой в опытной группе как в первые 3 года, так и после 15 лет наблюдения [137].

Исследование, проведенное в клинике Мейо (Mayo Lung Cancer Project), также не подтвердило эффективности этих методов для скрининга рака легкого. В исследовании участвовали 9200 курильщиков, перед началом исследования и до распределения по группам всем участникам были проведены рентгенография грудной клетки и цитологическое исследование мокроты. В дальнейшем опытная группа подвергалась скрининговому обследованию каждые 4 мес. в течение 6 лет и наблюдалась еще 1–5 лет. Опытной группе проводилось аналогичное обследование 1 раз в год. В результате в опытной группе было выявлено 143, а в контрольной группе 87 случаев рака легкого. Пятилетняя выживаемость больных в опытной группе также была выше, чем в контрольной (33% и 15% соответственно). К сожалению, смертность от рака легкого в обеих группах была одинаковой – 3,2 и 3,0 на 1000 человек соответственно. Авторы заключили, что большее количество рака легкого в опытной группе по сравнению с контрольной можно объяснить гипердиагностикой [99].

Таким образом, данные метаанализа этих исследования позволяют утверждать о неэффективности этих диагностических тестов в качестве методик массового скрининга центрального рака легкого [122, 142]. Все вышеперечисленное свидетельствует о необходимости поиска новых методов ранней диагностики предопухолевых заболеваний легких.

В современных условиях для диагностики рака легкого в клинической практике применяется метод спиральной компьютерной томографии (СКТ). По мнению многих авторов, СКТ является наиболее эффективным методом для диагностики центрального рака легкого [6, 34, 59, 128]. При диагностике центрального рака легкого чувствительность КТ составляет 96,7%, а специфичность — 80,9% [35]. Отчетливо прослеживается превосходство КТ органов грудной клетки над рутинным рентгенологическим исследованием при первичной и уточняющей диагностике РЛ. Спиральная КТ имеет высокую разрешающую способность, позволяющей на ранних этапах

выявить признаки злокачественной опухоли [9, 13, 147]. Современные возможности КТ позволяют диагностировать центральный рак легкого на начальных стадиях, включая перибронхиально растущие опухоли. Дополнительные методики обработки цифрового изображения с определением характера кровоснабжения опухолевого узла и построением графиков дисперсии его плотности позволяют выявить дополнительные признаки, характерные для злокачественного процесса, тем самым сужая дифференциально-диагностический ряд [16, 34]. Неоспорима важность КТ в выявлении дополнительных мелких очагов (метастазов) в легочной ткани и оценке состояния медиастинальных лимфатических узлов, их связей с соседними органами и структурами средостения. Следует учитывать, что выявление увеличенных (более 1 см) лимфатических узлов не всегда означает их метастатическое поражение [54, 95].

Henschke et al. [88] изучали эффективность спиральной компьютерной томографии (СКТ) для скрининга рака легкого по сравнению с рентгенографией ОГК. Исследование проведено среди 2000 курильщиков. Больным, у которых в результате низкодозовой СКТ был выявлен узел в легких, проводили стандартную компьютерную томографию. Было показано, что чувствительность (разрешающая способность) СКТ значительно выше, чем чувствительность РГГК. В опытной группе узел в легких был выявлен у 233 больных, из которых у 27 (11,6%) человек был диагностирован рак, включая 23 случая I стадии. В контрольной группе узел в легких был выявлен у 68 участников исследования, из которых у 7 (10,3%) оказался рак. Очевидно, что СКТ значительно повышает вероятность выявления небольших опухолей, что, в свою очередь, положительно сказывается на результатах лечения и, скорее всего, на 5-летней выживаемости больных. Однако необходимо отметить низкую специфичность метода. Из 233 больных, у которых был выявлен узел, только у 11,6% был диагностирован рак. Аналогичные результаты получены Diederich и Swensen et al. [79, 89]. В

первом исследовании СКТ была проведена у 817 мужчин, из которых у 353 (43%) был обнаружен узел. Однако при дополнительном исследовании рак был диагностирован лишь у 6 (1,7%) больных. Во втором – в результате обследования с помощью СКТ 1520 человек у 775 (51%) в легких были обнаружены узелки различных размеров, из которых только 15 (1,9%) были злокачественными. Однако данный метод диагностики в 4 раза превышает эффективность рентгенографии легких [97,127]. Рак легких, выявленный при СКТ, у 85% относится к I стадии, что позволяет добиться более высокой 5-летней выживаемости [149].

При перибронхиальном характере роста опухоли эффективность компьютерной томографии очень высока. Однако установлено, что проведение данного исследования с целью выявления рака легкого, характеризующегося эндобронхиальным ростом, является малоинформативным [34]. Основным методом первичной и уточняющей диагностики подобных изменений является фибробронхоскопия в белом свете (white light bronchoscopy, WLI). Данный диагностический метод позволяет выявить центральный рак легкого тогда, когда по клинко-рентгенологическим данным его еще нельзя заподозрить. Кроме того метод позволяет морфологически его подтвердить [25, 36, 72].

Ряд исследований доказали, что возможности традиционной бронхоскопии в белом свете ограничены, чаще всего удается диагностировать изменения бронхов лишь при их протяженности не менее 20 мм, тогда как, ранние формы рака легкого имеют незначительные размеры. Традиционная бронхоскопия в белом свете позволяет диагностировать поверхностные бронхиальные повреждения при размере от 20 мм или полиповидные повреждения более 2 мм по высоте. По данным литературы предраковая патология и ранние формы рака бронхов имеют незначительные размеры: 1-10 мм по плоскости и 200-300 мкм по толщине. Таким образом, по данным литературы возможность обнаружения подобной патологии при

ФБС в белом свете составляет около 36% [113]. В связи с этим, достаточно высок уровень диагностических неудач при интерпретации эндоскопических изменений слизистых оболочек бронхов, частота ошибок пропорционально нарастает по мере уменьшения размеров патологического очага. Следует отметить, что эндоскопическая диагностика является оператор-зависимой технологией, соответственно, адекватность заключения существенно зависит от квалификации и онкологической настороженности специалиста, проводящего исследование. Так, по данным Woolner [181] плоскоклеточный рак бронха диаметром до 2 мм опытный эндоскопист диагностирует только в 29%. В целом специфичность фибробронхоскопии в белом свете не превышает – 65-70%, уровень диагностических ошибок, по данным различных авторов, может достигать 46-60% [144, 155].

#### **1.4.1. Методы флуоресцентной эндоскопической диагностики при раке легкого**

В публикациях последних лет для диагностики предраковых изменений и скрытых форм центрального рака легкого предлагается использовать высокотехнологичные уточняющие методики эндоскопии, в частности аутофлуоресценцию (autofluorescence imaging, AFI) позволяющую выявить участки патологического свечения слизистой оболочки и исследование в узкоспектральном пучке света (narrow-band imaging, NBI), обеспечивающее визуализацию нарушения сосудистого рисунка в участках измененной аутофлуоресценции [107, 152].

Одним из перспективных направлений в раннем выявлении рака легкого является метод эндоскопической флуоресцентной диагностики [17, 43, 163, 164]. В ее основе лежат два явления: различия в собственной (эндогенной) или аутофлуоресценции (АФ) здоровой и опухолевой тканей

при их возбуждении лазерным излучением в ультрафиолетовом и видимом диапазонах спектра; избирательность накопления фотосенсибилизатора в опухолевой ткани, возможность его обнаружения по характерной флуоресценции из освещаемой лазерным излучением области [43]. Многочисленные исследования в этой области показали, что туморотропность фотосенсибилизаторов определяется специфическими особенностями опухолевой ткани, к ним, в первую очередь, относятся высокий уровень метаболизма злокачественных новообразований, повышенная проницаемость новообразованных сосудов, высокое содержание макрофагов и рецепторов к липопротеинам низкой плотности, пониженное значение рН и замедленный лимфоотток в опухоли.

Существуют два основных метода анализа флуоресценции биологических тканей. Первый заключается в точечных измерениях спектров флуоресценции при освещении малого объема ткани возбуждающим лазерным излучением при контакте с тканью волоконно-оптического катетера, передающего лазерное излучение и принимающего излучение флуоресценции. Эта технология получила название точечной или локальной спектрофотометрии. Вторым методом является регистрация панорамных флуоресцентных изображений при облучении больших площадей поверхности биологической ткани возбуждающим лазерным излучением. Данная методология составляет основу флуоресцентного эндоскопического исследования [8, 12, 43].

Помимо флуоресцентных изображений для анализа флуоресценции биологических тканей применяется метод локальной флуоресцентной спектроскопии (ЛФС). Ряд авторов отмечает возможность объективизации данных, полученных во время аутофлуоресцентной бронхоскопии (АФБ), при помощи использования метода ЛФС, но на сегодняшний день таких работ крайне мало [5,8, 43, 118]. Группа авторов из Санкт-Петербурга [2] указывает на высокую эффективность метода спектрометрии при

исследовании слизистых оболочек бронхиального дерева, при диагностике начальных форм РЛ чувствительность метода достигает 94,74%, специфичность – 79,95%. Однако ЛФС значительно удлиняет время эндоскопических манипуляций, поскольку требует фиксации большого количества спектров с разных участков слизистой оболочки, что приводит к низкой специфичности ввиду погрешностей спектроскопии. Указанные диагностические трудности способствовали проведению исследований по оценке эффективности методов диагностики, базирующихся на феномене аутофлуоресценции.

Аутофлуоресцентная эндоскопия [43, 62] основана на выявлении феномена аутофлуоресценции (АФ) некоторых структур слизистой оболочки и подслизистого слоя – эндогенных флуорофоров (коллаген, эластин, флавин и др.). Еще Поликард в 1924 году описал первое клиническое наблюдение аутофлуоресценции злокачественной опухоли человека в красной области спектра [103]. Данное явление он объяснил наличием в опухолях эндогенных порфиринов. Как показали исследования, проведенные в последние десятилетия, на определенном этапе канцерогенеза в опухолях происходит накопление эндогенных порфиринов, которые дают интенсивную флуоресценцию в красной области спектра [12, 93]. В тоже время на ранних стадиях в очагах малигнизации происходит резкое падение интенсивности АФ в видимом диапазоне спектра [110]. Таким образом, АФ способна улучшить обнаружение раннего рака по степени интенсивности флуоресценции, ее цвету в сравнении с неизменной окружающей слизистой оболочкой [63, 160].

Спектр АФ формируется определенными биологическими молекулами, так называемыми эндогенными флуорохромами, флуоресцирующими на разных длинах волн. К ним относятся некоторые аминокислотные остатки белков (триптофан, тирозин, фенил-аланин), элементы дыхательной цепи (флавины, НАДН), соединительной ткани (коллаген, эластин), порфирины,

липиды, липопигменты, витамины и другие молекулы [43, 77, 113]. Поэтому АФ биологических тканей в ультрафиолетовом и видимом диапазонах спектра зависит от биохимического состава, метаболической активности и структуры тканей [74, 113, 141]. При развитии опухолевой трансформации в слизистой оболочке происходят изменения указанных типов, которые отражаются на интенсивности и спектральном составе аутофлуоресцентного излучения опухолевых очагов. Различия в интенсивности и спектральном составе АФ-излучения нормальных и опухолевых тканей составляют основу аутофлуоресцентной диагностики (АФД).

Эндоскопическая АФД применялась при выявлении рака гортани, результаты ее использования в клинической практике показали высокую чувствительность аутофлуоресцентной ларингоскопии, превышающую 90% [112]. Данный метод показал свои возможности при дифференциальной диагностики злокачественных и доброкачественных опухолей толстой кишки. В результате проведенного исследования установлено, что имеются диагностически значимые различия в интенсивности аутофлуоресценции неизменной слизистой оболочки, на поверхности аденомы и аденокарциномы толстой кишки [58]. Работы японских авторов в 2000 году показали, что аутофлуоресцентная гастроскопия при инвазии опухоли в пределах слизистого слоя позволяет диагностировать аденокарциному желудка в 57,5%, в пределах подслизистого слоя — в 74,3%, при инвазии в мышечный слой — в 88,1% наблюдений. Следует отметить, что эффективность диагностики существенно зависела от гистологической формы злокачественного процесса, при высоко- и низкодифференцированных вариантах рака желудка первичные опухоли были выявлены в 82%, тогда как при недифференцированных гистотипах — только в 61% случаев. Таким образом, АФД является малоинформативной для диагностики недифференцированных, инфильтративных и скirrosных форм рака с преимущественным поражением подслизистого слоя, так как для

данного метода принципиальное значение имеет утолщение слизистой оболочки в зоне опухолевого очага [151].

В настоящее время накоплен практический опыт по использованию АФД при диагностике злокачественных новообразований трахеобронхиального дерева [5, 43, 57]. Исследование, проведенное в 1992 году в Канаде, показало, что при измерении спектров АФ слизистой оболочки бронхов при возбуждении лазерным излучением с длиной волны 442 нм (синяя область спектра) в очагах раннего рака регистрируется резкое падение интенсивности АФ. В целом, применение метода локальной флуоресцентной спектроскопии позволило повысить частоту обнаружения при бронхоскопии раннего центрального рака легкого до 86% [63, 87].

Причина более низкой эндогенной флуоресценции злокачественных опухолей по сравнению с нормальной тканью до конца не изучена. Однако, в ряде работ, объяснение этого феномена связывают с тем, что глубина проникновения возбуждающего излучения в ткани в ультрафиолетовой области спектра составляет всего 1-10 мкм, а при возбуждении в зеленой области спектра – не более 1 мм. Показано, что при возбуждении в синей области спектра эпителиальный слой слизистой бронхиального дерева флуоресцирует очень слабо, подслизистый слой флуоресцирует более ярко за счет своего поверхностного слоя [43, 63, 87]. Таким образом, основным фактором, влияющим на падение интенсивности АФ при злокачественном поражении слизистой оболочки бронхов можно считать утолщение респираторного эпителия [5, 43]. В исследованиях Lam et al. [153] было показано, что утолщение бронхиального эпителия от 50 до 200 мкм может приводить к снижению АФ до 2,5 раз. При ранних формах рака происходит утолщение эпителия более чем на 200 мкм, вследствие чего при измерениях спектров АФ слизистой оболочки бронхов в участках патологии падает интенсивность спектра, а при аутофлуоресцентном эндоскопическом

исследовании очаги патологии визуализируются в виде темного пятна на фоне зеленой АФ здоровой слизистой.

Многие авторы считают, что АФБ информативна при диагностике поверхностно расположенного плоскоклеточного рака, а оценка аденокарциномы и мелкоклеточной опухоли затруднительна для данного метода. Это связано с тем, что аденокарцинома и мелкоклеточный рак на начальном этапе имеют подслизистый рост [52, 80, 135]. Сочетание традиционной и аутофлуоресцентной бронхоскопии позволяет диагностировать на 50% больше интраэпителиальных повреждений, а чувствительность при этом возрастает до 69% по сравнению с использованием одной бронхоскопии в белом свете [17, 74, 75]. В ряде работ показаны преимущества использования АФБ в диагностике дисплазий тяжелой степени, *carcinoma in situ* и ранних злокачественных изменений бронхиального эпителия [5, 83, 120, 164]. Возможности АФБ в 2 рандомизированных исследованиях, проведенных в течение последнего десятилетия, которые показали улучшение показателей эффективности диагностики тяжелых предраковых повреждений в 2-5 раз [156, 157]. Таким образом, накоплен опыт по применению метода, основанного на феномене АФ в диагностике предраковых изменений слизистой оболочки бронхов и выявлении раннего рака легких. Метод показал высокую чувствительность, достигающую, по данным большинства авторов, более 90%, при довольно низкой специфичности, которая для многих злокачественных опухолей не превышает 50%.

Доказано, что не только злокачественная трансформация ткани, но и другие патологические процессы, характеризующиеся утолщением слизистого или подслизистого слоев бронхиального эпителия, могут вызывать снижение АФ. Отмечено, что гемоглобин крови способен абсорбировать флуоресценцию, поэтому при воспалительных процессах, характеризующихся гиперваскуляризацией ткани, также можно ожидать

снижение АФ на данных участках. Наиболее часто ложноположительные результаты АФБ по данным гистологического исследования биопсийного материала, приходится на базальноклеточную гиперплазию и утолщение мембраны слизистой оболочки бронхов в результате хронического воспаления [113, 162]. Также показано, что ложноположительные результаты АФД наблюдаются на месте выполнения биопсии или в рубце в зоне удаленной злокачественной опухоли. Предполагается, что эти явления обусловлены уменьшением толщины эпителиального покрова и резким изменением оптических свойств ткани в результате инвазивных диагностических или лечебных манипуляций [5, 132].

A. Pasic et al. показали, что подозрительные изменения, диагностированные при АФБ у лиц из группы риска, являются неблагоприятным прогностическим фактором в развитии плоскоклеточного рака. При ретроспективной оценке оказалось, что ряд ложноположительных результатов аутофлуоресцентной бронхоскопии в последующем были истинно положительными. Поскольку при динамическом наблюдении малигнизация отмечалась именно в тех участках, где бралась биопсия с подозрительных мест, выявленных при АФБ, но не подтвержденных морфологически [130]. То есть аномально низкая АФ, расцененная как ложноположительная, может являться следствием молекулярно-генетических изменений в слизистой оболочке бронха, которые, пока, не диагностируются существующими гистологическими методами [84].

Кроме того, АФБ рекомендуется для определения локализации рентгенонегативных раков легкого, диагностики синхронных опухолей трахеобронхиального дерева, уточнения границ распространенности злокачественных опухолей [11, 83]. Рассматривается возможность применения метода при ранней диагностике рецидивов у пациентов, прооперированных по поводу карциномы легких [85].

Флуоресцентные эндоскопы позволяют получать панорамное аутофлуоресцентное изображение слизистой бронха, что обеспечивает флуоресцентную визуализацию больших участков слизистой, это крайне удобно при исследовании такого протяженного органа, как трахеобронхиальное дерево. В то же время данные приборы не дают количественной информации об интенсивности и спектральном составе аутофлуоресцентного излучения бронхиального эпителия. При скрининговых исследованиях, когда задачей АФБ является выявление затемненных очагов в аутофлуоресцентном изображении слизистой оболочки с последующей биопсией, отсутствие объективной количественной информации не является принципиальным. В то же время для первичной и уточняющей диагностики требуется количественная информация об интенсивности и спектральном составе аутофлуоресцентного излучения. В частности, при поиске рецидивов рака у оперированных больных при наличии воспалительных процессов в культе бронха, по данным флуоресцентного исследования могут быть получены ложноположительные результаты, обусловленные наличием воспалительных процессов.

#### **1.4.2. Узкоспектральная эндоскопия, как метод диагностики центрального рака легкого**

Второй уточняющей эндоскопической методикой, активно развивающейся в настоящее время является узкоспектральная эндоскопия (Narrow band imaging, NBI) – которая позволяет значительно повысить диагностическую эффективность стандартной видеэндоскопии. Впервые данная технология была апробирована в клинике в 1999 г., при этом первая разработанная установка генерировала только черно-белый монохромный цвет, что значительно ограничивало ее диагностические возможности. Начиная с 2005 года, были разработаны и внедрены в клиническую практику фильтры и схемы для цветowego дисплея NBI.

Узкоспектральная эндоскопическая диагностическая методика, основана на использовании специальных оптических фильтров, позволяет получить без специальной окраски контрастное изображение поверхности слизистой оболочки и сосудистого рисунка, выявить изменения, характерные для патологических участков воспалительного генеза, а также для предопухолевой патологии и ранних и скрытых форм рака. Данная технология основана на применении встроенного в источник света оптического фильтра, суживающего спектр волны белого света до 415 и 540 нм, что соответствует длинам волн синего и зеленого света [100]. Принцип NBI состоит в элиминации из испускаемого источником света красной спектральной составляющей и эндоскопического осмотра слизистой оболочки исследуемого органа в сине-зеленой части спектра, соответствующей пикам поглощения света гемоглобином. В зеленой части спектра визуализируются вены подслизистого слоя, а в синем свете определяются капилляры слизистой оболочки. Исключение отдельных спектральных составляющих из излучаемого света обеспечивается как светофильтрами прямого действия, так и ротационными интерференционными фильтрами. Длины волн излучаемого света NBI-эндоскопами в зависимости от модельного ряда различаются и составляют 440-460 и 540-560 нм для европейского рынка, 390-445 и 530-550 нм – для японского. В России представлены обе модификации данной технологии [1].

Глубина проникновения синего света ограничена структурами слизистой оболочки, в то время как зеленый свет проникает до подслизистого слоя. Обе световые волны хорошо поглощаются гемоглобином, благодаря чему становится возможным оценить структуру и капиллярный рисунок слизистой оболочки, а также сосуды подслизистого слоя [100].

Методика NBI активно используется в диагностике различной пред- и неопластической патологии пищеварительного тракта, в этом отношении

доказана ее высокая эффективность [44, 124]. Структура многослойного плоскоклеточного эпителия в глотке и пищеводе не имеет ямок, которые обычно определяются в железистом эпителии желудка и толстой кишки. Эндоскопическое исследование пищевода, проводимое в режиме узкого спектра, позволяет осмотреть микрососудистый рисунок плоского эпителия и определить IPCL, по характеру их изменений выявить атипичию ткани и глубину инвазии злокачественной опухоли. Разработана и внедрена классификация изменений сосудистого рисунка IPCL (Венская классификация), выделяющая 4 типа. Uedo et al., выявили характерные эндоскопические закономерности при выявлении кишечной метаплазии на слизистой желудка с помощью режима NBI, Yagi и Nakagawa разработали классификацию для хеликобактерного гастрита и степени атрофии слизистой оболочки желудка. Для оценки капилляров на слизистой оболочке толстой кишки разработана эндоскопическая микрососудистая классификация Sano. Использование предложенной классификации позволяет провести дифференциальную диагностику аденоматозных и гиперпластических полипов, плоских образований менее 10 мм, неопластических изменений слизистой оболочки толстой кишки. Применение критериев микрососудистых нарушений при злокачественной трансформации слизистой оболочки желудочно-кишечного тракта в клинической практике значительно повышается эффективность прицельной биопсии.

В последнее десятилетие стало возможным применение режима узкого спектра и для эндоскопического исследования дыхательных путей. Watanabe et al., одними из первых провели оценку эффективности эндоскопического осмотра с дополнительным режимом NBI в диагностике рака органов головы и шеи и показали высокую чувствительность, специфичность и точность предложенной методики, которые составили 97%, 98%, 98%, что значительно выше по сравнению со стандартным эндоскопическим исследованием – 51%, 99% и 96% соответственно. Годом позже эта же группа авторов сообщила о

возможности использования режима NBI для дифференциальной диагностики диспластических изменений слизистой оболочки различной степени. В 2010 году Ni et al., проанализировали результаты 85 видеоларингоскопий с дополнительным осмотром в режиме NBI. Авторы выявили 5 типов сосудистого строения слизистой оболочки гортани, основой которых является наличие или отсутствие интраэпителиальных капиллярных петель. В результате проведенного исследования была предложена классификация изменений сосудистой архитектоники.

В России опыт использования NBI-эндоскопии для диагностики поражения верхних дыхательных путей практически отсутствует. В доступной литературе, по проблеме применения NBI в онкопульмонологии имеются лишь единичные пилотные публикации без детализации нарушений микроархитектоники слизистой оболочки трахео-бронхиального дерева и без оценки эффективности применения полученных результатов для дифференциальной диагностики различных патологических процессов.

### **1.5. Диагностика рецидивов рака легкого**

Несмотря на совершенствование методов лечения, прогноз у больных немелкоклеточным раком легкого остается неблагоприятным. Изучив причины смерти больных НМРЛ после радикальных хирургических вмешательств, можно сделать вывод, что большая часть пациентов имели признаки прогрессирования заболевания (87,9%), при этом развитие местных рецидивов наблюдалось в 20-38,5% случаев [7, 31, 42, 69, 139].

У 75,4% пациентов развитие местного рецидива рака легкого диагностируется в течение первых 5 лет после оперативного лечения [69,

108, 161]. Частота местных рецидивов существенно зависит от объёма оперативного вмешательства, гистологического варианта опухоли, а также ряда других факторов, и встречается в 5,6-56% случаев [46, 47, 69, 98, 108, 116, 150]. По данным НИИ онкологии Томского НИМЦ прогрессирование опухолевого процесса в отдаленные сроки после лечения диагностировалось в 30,7% случаев, при этом развитие местного рецидива наблюдалось более чем у половины пациентов из этой группы [32].

Таким образом, серьезной проблемой в лечении рака легкого является своевременная диагностика рецидива заболевания. С целью своевременной диагностики прогрессирования рака легкого за пациентами после проведения комбинированного лечения необходим строгий мониторинг [31, 111, 158]. Основными моментами послеоперационного наблюдения является поиск прогрессирования заболевания в виде рецидива опухоли в культе бронха, метастатического поражения оставшегося легкого и лимфатических узлов. В раннем выявлении рецидива рака лёгкого отмечаются значительные трудности, особенно после выполнения пульмонэктомии [3, 96].

Длительное время рентгенологический метод являлся практически единственным для диагностики прогрессирования опухолевого процесса. В настоящее время рентгенологическое исследование органов грудной клетки занимает значимое место в обследовании пациентов, прооперированных по поводу рака легкого. Однако результативность данного метода исследования не превышает 30%, возможности стандартного рентгенологического обследования в своевременной диагностике локального рецидива весьма ограничены [115].

Для диагностики рецидива рака легкого в культе бронха после выполнения пульмонэктомии рутинная рентгенография является мало информативной [31, 32, 72, 78]. Интенсивное тотальное затемнение гемиторакса не позволяет своевременно выявить рецидив заболевания в

культе бронха. Кроме этого, традиционная рентгенография и томография из-за небольшого разрешения улавливают лишь выраженные изменения, размером от 1-2 см и более [134]. Как правило, ранние рецидивы при центральном раке легкого являются рентгенонегативными. Р.И. Вагнер и соавт. считают, что не правомерно говорить о рентгенодиагностике опухолей небольших размеров эндобронхиальной и перибронхиальной формы роста [140].

В настоящее время для диагностики рака легкого в клинической практике применяется метод спиральной компьютерной томографии (СКТ). Данное исследование является наиболее эффективным методом для диагностики центрального рака легкого и его рецидивов после хирургического лечения [34, 55, 59, 136]. Чувствительность КТ при диагностике центрального рака легкого составляет 96,7%, а специфичность – 80,9% [145]. Компьютерно-томографическая семиотика во многом совпадает с рентгенологическими симптомами. Но при этом СКТ обладает высокой разрешающей способностью и отсутствием суммационного эффекта. Это позволяет выявлять симптомы, которые при обычном рентгенологическом исследовании бывают слабо выражены либо не определяются. Компьютерная томография позволяет выявлять очаговые изменения легочной ткани на более ранних этапах, при размерах образования 2-3 мм [134]. Высокое пространственное разрешение компьютерной томографии позволяет отчетливо дифференцировать рецидив в культе бронха как после выполнения лобэктомии, так и после пульмонэктомии [72]. При проведении этого исследования возможность диагностики рецидива рака в культе прооперированного бронха при условии экзобронхиального характера роста довольно высока [78].

Несомненно, высока диагностическая ценность КТ при оценке распространенности злокачественной опухоли по бронхиальному дереву, особенно ее перибронхиального компонента. КТ в этом превосходит

традиционное рентгенологическое исследование на 34%, а эндоскопический метод диагностики – на 20% [145]. Однако в диагностике начальных проявлений эндобронхиальных изменений ценность метода очень низкая, при эндофитной форме роста КТ легких оказывается неинформативным, по данным, различных авторов, не распознается до 80% случаев ранних рецидивов РЛ в культе оперированного бронха. При этом эндоскопически удается выявить инфильтративную опухоль в виде утолщения слизистой белесоватого цвета, обычно не сопровождающуюся изменением культуры бронха. Диагностика этой формы опухоли при КТ возможна только при поражении более глубоких слоев стенки органа. Экзофитная эндобронхиальная форма опухоли определяется при КТ в 70% случаев, тогда как при бронхоскопии во всех случаях удается визуализировать узловое образование [34].

Диагностика рецидива рака легкого в культе бронха на ранней стадии является основной задачей динамического эндоскопического наблюдения пациентов на этапах мониторинга после лечения. По данным К. Охо, среди гистологических типов рака легкого плоскоклеточный рак является, по-видимому, единственным, который можно выявить при традиционной фибробронхоскопии на ранней стадии, так как он имеет выраженную изначальную тенденцию к экзофитному росту [24, 155].

По данным многих авторов, информативным методом диагностики центрального рака на ранней стадии на сегодняшний день является метод флуоресцентной диагностики, обеспечивающий выявление carcinoma in situ и раннего инвазивного рака [4, 17, 25, 43, 57, 63, 71, 86, 93, 107, 123, 163, 164]. Показано, что четверть диагностируемых случаев рака скрыта для компьютерной томографии и диагностировалась только при помощи аутофлуоресцентной бронхоскопии [78, 123]. Таким образом, основными методами в ранней диагностике местных рецидивов РЛ следует считать фибробронхоскопию и компьютерную томографию [33, 34, 36, 105, 114].

Использование бронхоскопии в послеоперационном периоде позволяет выявить рецидив в культе бронха небольших размеров и морфологически его подтвердить еще тогда, когда на основании клинико-рентгенологического исследования его нельзя даже заподозрить [25, 36, 72]. Разумное сочетание бронхоскопии и компьютерной томографии позволяет своевременно диагностировать внутригрудной рецидив заболевания у 90% больных [36].

### **1.6. Первично-множественные злокачественные опухоли бронхиального дерева, как проблема эндоскопической диагностики**

Первично-множественные злокачественные опухоли представляют собой сложную и многогранную проблему современной онкологии. Первично-множественные злокачественные опухоли (ПМЗО), или полинеоплазия – одновременное или поочередное образование злокачественных новообразований. Они развиваются самостоятельно и независимо друг от друга в пределах одного или нескольких органов организма человека в разные временные отрезки.

При этом возникновение нескольких опухолей в пределах одного органа обозначают термином «мультицентричность», мультиорганные карциномы чаще определяют как «полиорганный полинеоплазия». Частота их обнаружения варьирует в широких пределах от 3,9 до 16,2% [22], при этом у мужчин чаще встречаются функционально-зависимые опухоли, к примеру, новообразования верхних и нижних дыхательных путей, а у женщин – гормонально-зависимые раки молочной железы, яичников, толстой кишки [45]. В зависимости от интервала между временем обнаружения опухолей, ПМЗО подразделяются на метакронные (интервал более 6 месяцев) и синхронные (интервал составляет до 6 месяцев) новообразования.

Основной причиной выявления новых независимых опухолей других локализаций (ПМЗО) является совершенствование ранней диагностики и разработка новых методов лечения злокачественных опухолей, что приводит к увеличению выживаемости больных, тем самым увеличивая вероятность возникновения ПМЗО [28, 37, 129].

В 1889 году сначала немецкий хирург Т. Billroth [64] предложил критерии ПМЗО, затем в 1913 году Goetze [104] видоизменил эти признаки, имеющие определенное значение в клинической практике и в накоплении материала для последующих обобщений в литературе. Им были сформулированы следующие принципы:

- макро- и микроскопическая картина опухоли должна быть типичной для органа, в котором она развивалась;
- исключение метастазов одной опухоли по отношению к другой;
- диагноз каждой опухоли может быть подтвержден строением метастазов каждой из них.

Как дополнение к этим признакам некоторые исследователи считали исключение опухолей с тенденцией к мультицентрическому росту.

Благодаря когортным эпидемиологическим исследованиям установлено, что повышенный риск развития вторых злокачественных опухолей, в большинстве случаев, зависит от пола, локализации первичной опухоли и времени наблюдения за онкологическим больным. По-разному определяется роль последовательных генетических и внешнесредовых факторов в возникновении и развитии ПМЗО. Прогресс в понимании причин, механизмов развития ПМЗО, их диагностики и лечения способствует эволюции взглядов на проблему как синхронной, так и метасинхронной полинеоплазии [45].

ПМЗО чаще возникают в парных органах: молочные железы [28], яичники [18], легкие [10]. Рак легкого занимает большой удельный вес среди ПМЗО [38, 45, 51, 131]. Частота данной патологии варьирует в значительных пределах – от 0,8 до 28% [131]. Увеличение частоты полинеоплазии с поражением легкого обусловлено ростом заболеваемости РЛ, совершенствованием методологии обследования онкологических больных, использованием диагностических методов с высокой разрешающей способностью, увеличением числа длительно живущих больных после радикального лечения, как рака легкого, так и других локализаций с потенциальной возможностью возникновения второй метакронной опухоли [41].

Рак легкого может встречаться в сочетании с опухолями любой локализации, однако у мужчин вторая опухоль чаще поражает органы дыхания и ЖКТ, у женщин – молочные железы и матку. В 60,9% случаев опухоли были диагностированы синхронно, в 39,1% случаев – метакронно [41]. Среди больных с ПМЗО органов дыхания рак легкого часто выявляют в сочетании с раком второго легкого (43,2%), раком гортани (14,6%) [51, 121]. Если рак появляется в одном органе системы, другая первичная опухоль наиболее часто проявляется в органе той же системы, отмечали еще Hurt и Broders в 1932 г. [45].

Многоочаговая малигнизация является ответом морфологически и функционально однородных тканей на экзогенное или эндогенное воздействие. Авторы считают, что с точки зрения генетики риск возникновения полинеоплазии определяется как интенсивным воздействием неблагоприятных факторов внешней среды, так и степенью наследственной предрасположенности к опухолям. Нередко рак легкого сочетается со злокачественными опухолями желудка или толстой кишки (18,7%), чаще с раком пищевода, преимущественно синхронно [41]. Рак легкого в сочетании со злокачественными опухолями гормонально-

зависимых органов наблюдается в 7,3%. Характерно, что в этом случае опухоль легкого была второй локализацией (84,6%) [41]. У 80% больных ПМЗО органов мочеполовой системы рак легкого был второй метакронной опухолью. Клиника первично-множественных метакронных опухолей не отличается от проявлений солитарных опухолей.

Диагностика метакронного поражения обоих легких основана на обнаружении патологии в контралатеральном легком, уточнении ее природы и не представляет особых трудностей при выполнении эндоскопического исследования в полном объеме. В то же время диагностика метакронных односторонних очагов сложна, так как вновь появившаяся опухоль может быть результатом продолженного роста остаточной опухоли, местным рецидивом заболевания или метастатическим процессом.

Двусторонний первично-множественный рак легких (ПМРЛ) встречается в 2 раза чаще, чем одностороннее поражение. Наблюдается увеличение числа больных двусторонним ПМРЛ на фоне роста заболеваемости раком легкого. Частота двустороннего рака легких колеблется от 0,08 до 3,5%. По сводным данным литературы, метакронный двусторонний рак легких наблюдается у 58% больных, синхронный — у 42% [91, 125]. Опухоли одинаковой гистологической структуры (преимущественно плоскоклеточный рак) выявляют у 60% больных, в 40% наблюдений отмечено сочетание различных типов рака [100, 107]. В современный комплекс эндоскопической первичной и уточняющей диагностики ранних форм ПМРЛ входят: видеобронхоскопия с высоким качеством изображения, узкоспектральная (NBI) видеобронхоскопия, флюоресцентная бронхоскопия, ультразвуковая видеобронхоскопия, оптическая когерентная томография [90, 92, 100, 107].

Второй синхронный центральный рак легкого чаще обнаруживают при детальном бронхологическом обследовании больных с уже

диагностированным рентгено- и эндоскопически позитивным первичным раком легкого [61, 106]. По данным ряда авторов [73, 119] верификация диагноза до операции достигается использованием эндобронхиальных, чрезbronхиальных, трансторакальных, эндовидеохирургических торакоскопических биопсий. При сравнительном анализе диагностической эффективности обычной световой бронхоскопии и флюоресцентной бронхоскопии в диагностике синхронного рака и предраковых поражений в литературе до сих пор нет единой точки зрения. В частности при высокой чувствительности AFI равной 100% против 77,8% при WLI, авторы отмечают низкую специфичность AFI – 3%, против 37,5% при WLI, последний показатель также не может считаться удовлетворительным. Относительная чувствительность AFI к WLI составляет 1,28. Поэтому, для дифференциальной диагностики полинеоплазии и метастазов первичного рака в контралатерального легкое, особенно при совпадении гистологической структуры новообразований, рекомендуется выполнение сложных иммуногистохимических исследований.

Таким образом, по данным литературы методики эндоскопической диагностики первично-множественного центрального рака легкого требуют совершенствования и создания адекватного диагностического алгоритма, это обстоятельство особенно актуально для ранних форм ПМРЛ, как с односторонним, так и с контралатеральным поражением.

## Глава II

### Материал и методы исследования

#### 2.1. Характеристика групп больных, включенных в исследование

В работе представлены результаты эндоскопического обследования и динамического наблюдения за 349 пациентами с различными хроническими заболеваниями и злокачественными новообразованиями легких. Видеоbronхоскопия по стандартной методике (исследование в «белом свете») и с применением висотехнологических методик (аутофлуоресцентная ВБС и в режиме «узкого» спектра) выполнялась в условиях эндоскопического отделения НИИ онкологии Томского национального исследовательского медицинского центра Российской академии наук в период с 2013 по 2016 г. Исследование проведено с разрешения Локального этического комитета при ФГБУ «НИИ онкологии» СО РАМН, протокол № 9 от 25.04.2013.

Согласно целям и задачам диссертационной работы в исследование были включены следующие группы больных:

I группа – 99 пациентов, направленных в НИИ онкологии ТНИМЦ для дообследования с диагнозом: очаговое образование; опухоль легкого; подозрение на первичный рак легкого;

II группу составили 148 больных, получившие оперативное или комбинированное лечение по поводу рака легкого II-III стадии, которым проводился послеоперационный эндоскопический мониторинг на этапах динамического наблюдения;

III группу составили 102 пациента с хроническими заболеваниями легких (хронический необструктивный бронхит, хронический обструктивный бронхит I-II степени, пневмония в анамнезе, посттуберкулезные изменения легких).

Все пациенты I группы и 75 больных из II группы с диагностированным немелкоклеточным раком легкого в последующем получили оперативное или комбинированное лечение в условиях торако-абдоминального отделения НИИ онкологии Томского НИМЦ в период с 2012 по 2016 гг. Оставшаяся часть больных из II группы (n=73) получили оперативное лечение по поводу рака легкого на базе специализированных лечебных учреждений города Томска и других городов Западной Сибири и Красноярского края в 2012-16 г.г., с послеоперационным эндоскопическим мониторингом в НИИ онкологии Томского НИМЦ в течение 2-х лет после хирургического вмешательства: 1 раз в 3 месяца, в первый год после операции и 1 раз в 6 месяцев в последующие сроки.

Комбинированное лечение, проводилось по следующей схеме: в предоперационном периоде больные раком легкого IV-IIIa стадии получали 2 курса химиотерапии, включавшей винорельбин в разовой дозе 25 мг/м<sup>2</sup>, внутривенно, 1-й и 8-й день; карбоплатин АУС 6, внутривенно, во 2-й день лечения. Перерыв между курсами составлял 3 недели, через 3 недели после завершения программы химиотерапии выполнялся оперативный этап комбинированного лечения. Радикальные операции выполнялись по стандартной методике, объем вмешательства (пневмоэктомиа, би-, лобэктомиа) и уровень медиастинальной лимфодиссекции (ипси-, контралатеральная) определялся оперирующим хирургом с учетом данных предоперационного обследования о стадии и локализации первичной опухоли. В большинстве случаев объем операции соответствовал лоб- и билобэктомии – у 92 (62,2%) больных; в 53 (35,8%) случаях была выполнена пневмонэктомиа; 3 (2,0%) пациента перенесли резекцию доли легкого с клиновидной или циркулярной резекцией главного бронха и формированием межбронхиального анастомоза.

Пациенты III группы были направлены на эндоскопическое обследование в НИИ онкологии Томского НИМЦ из терапевтических и

пульмонологических отделений города и области, обследование больных было проведено в 2013-16 г.г.

Критерии включения пациентов в исследование:

- возраст пациентов 30-75 лет;
- показания для комплексного видеоэндоскопического исследования трахео-бронхиального дерева;
- отсутствие противопоказания для ВБС в амбулаторных условиях;
- письменное согласие пациента на видеоэндоскопию и включение результатов обследования в базу данных.

Критерии исключения из исследования:

- пациенты старше 75 лет;
- пациенты с соматическими противопоказаниями к проведению ВБС;
- пациенты с первичным диссеминированным раком легкого;
- пациенты с наличием внелегочных ПМЗО;
- пациенты, отказавшиеся от эндоскопического обследования или от включения в исследовательскую базу данных.

В исследовании преобладали лица мужского пола – 269 (77,1%) и пациенты в возрасте 51-60 лет – 159 (45,5%) и 61-70 лет – 105 (30,1%). Распределение больных по полу и возрасту представлено в таблице 1.

Таблица 1 – Распределение больных, включенных в исследование, по полу и возрасту

Возраст больных	I группа (n=99)			II группа (n=148)			III группа (n=102)			Итого (n=349)		
	муж	жен	всего	муж	жен	всего	муж	жен	всего	муж	жен	всего
31-40 лет	1 (0,3%)	-	1 (0,3%)	4 (1,2%)	10 (2,9%)	14 (2,5%)	10 (3,6%)	2 (0,6%)	12 (3,4%)	15 (4,3%)	12 (3,4%)	27 (7,7%)
41-50 лет	8 (2,3%)	1 (0,3%)	9 (2,6%)	8 (2,3%)	-	8 (2,3%)	15 (4,3%)	8 (2,3%)	23 (8,4%)	31 (8,9%)	9 (2,6%)	40 (11,5%)
51-60 лет	28 (8,0%)	4 (1,2%)	32 (9,2%)	72 (20,6%)	16 (4,6%)	88 (25,2%)	27 (7,7%)	12 (3,4%)	39 (11,2%)	127 (36,4%)	32 (9,2%)	159 (45,5%)
61-70 лет	45 (12,9%)	4 (1,2%)	49 (14,1%)	22 (6,3%)	10 (2,9%)	32 (9,2%)	17 (4,9%)	7 (2,0%)	24 (8,7%)	84 (24,1%)	21 (6,0%)	105 (30,1%)
70 лет и выше	7 (2,0%)	1 (0,3%)	8 (2,3%)	4 (1,2%)	2 (0,6%)	6 (1,7%)	1 (0,3%)	3 (0,9%)	4 (1,2%)	12 (3,4%)	6 (1,7%)	18 (5,2%)
<b>Всего</b>	89 (25,5%)	10 (2,9%)	99 (28,4%)	110 (31,5%)	38 (10,8%)	148 (42,4%)	70 (20,5%)	32 (9,2%)	102 (29,2%)	269 (77,1%)	80 (22,9%)	349 (100%)

## **2.2. Видеоэндоскопические диагностические методики, использованные в исследовании**

Всем пациентам, включенным в исследование, проводили комплексное эндоскопическое исследование в амбулаторных условиях, перед которым выполнялись СКТ органов грудной клетки, ЭКГ с консультацией терапевта, а также анализы на гепатит В и С, ВИЧ, RW. Все больные подписывали письменное информированное согласие на проведение эндоскопического исследования трахео-бронхиального дерева с возможной биопсией и включение полученных диагностических результатов в исследовательскую базу данных.

Эндоскопические методы исследования включали в себя проведение стандартной видеобронхоскопии в белом свете (WLI) с использованием эндовидеосистемы с высокой разрешающей способностью, осмотр с оптическим увеличением, видеобронхоскопии в режиме аутофлуоресценции (AFI) и узкоспектральной эндоскопии (NBI). Для оценки уровня интенсивности аутофлуоресценции использовалась эндоскопическая видеосистема LUCERA 260, фирмы «Olympus», Japan. Данные системы позволяют выполнить видеобронхоскопию в белом свете и затем последовательно в режиме аутофлуоресценции (AFI). Источник света обеспечивает освещение обычным светом (400-700 нм) для обычной световой бронхоскопии. Тот же источник света также используется для обеспечения подачи синего света высокой интенсивности (400-450 нм) и света ближней инфракрасной области (720-800 нм) для формирования флуоресцентного изображения. Узкоспектральная эндоскопия с оценкой характера изменений сосудистого рисунка слизистой оболочки бронхов проводилась с применением видеостойки EVIS EXERA II 180 фирмы «Olympus», Japan. Принцип узкоспектральной эндоскопии (NBI) состоит в элиминации из испускаемого источником света красной спектральной составляющей и эндоскопического осмотра слизистой оболочки

исследуемого органа в сине-зеленой части спектра, соответствующей пикам поглощения света гемоглобином. В зеленой части спектра визуализируются вены подслизистого слоя, в синей – капилляры слизистой оболочки. Исключение отдельных спектральных оставляющих из излучаемого света обеспечивается как светофильтрами прямого действия, так и ротационными интерференционными фильтрами. В представленной работе использовались NBI-эндоскопы, которые излучают света с длиной волны равной 440-460 и 540-560 нм.

Комплексная видеобронхоскопия проводилась всем пациентам в амбулаторных условиях по стандартной методике через рот, с применением в качестве местного анестетика 2% раствора лидокаина, вначале препарат распылялся на корень языка, затем через катетер, проведенный в биопсийный канал эндоскопа, последовательно вводилось капельно по 2 мл 2% раствора этого же местного анестетика на голосовые складки, в трахею и в каждую половину бронхиального дерева.

На первом этапе эндоскопического исследования бронхиального дерева выполнялся тщательный последовательный осмотр бронхов в белом свете (стандартная видеобронхоскопия). Она выполнялась с двух сторон до ветвей 4-5-го порядка с максимальным вниманием на состояние межбронхиальных шпор субсегментарных и сегментарных бронхов, наиболее подверженных поражению при центральном раке легкого и области культи прооперированного бронха. При ВБС в «белом» свете проводилась оценка характера слизистой оболочки (рисунок 3), выявлялись признаки воспаления, такие как диффузная гиперемия, отечность, наличие секрета в просвете бронхов; участки ограниченной гиперемии; утолщения слизистой оболочки; наличие экзофитных образований и деформация бронхов, участки сдавления бронха извне.

После проведения видеобронхоскопии в белом свете пациентам последовательно проводили ВБС в аутофлюоресцентном и узкоспектральном режимах. В норме слизистая оболочка бронхиального дерева в режиме АFI при использовании эндоскопическая видеосистема LUCERA 260, фирмы «Olympus», Япония имеет зеленое свечение (рисунок 4). В узкоспектральном режиме производится оценка микрососудистого рисунка слизистого и подслизистого слоев стенки бронха, выявлялся характер поражения по изменению структур сосудов и зависимости от типа микрососудистого рисунка предполагать злокачественный потенциал патологического процесса. При использовании видеостойки EVIS EXERA II 180 фирмы «Olympus», Япония в режиме NBI нормальная слизистая оболочка бронхиального дерева представлена вытянутыми, удлиненными, расположенными параллельно друг к другу сосуды и имеет структурный упорядоченный характер (рисунок 5).

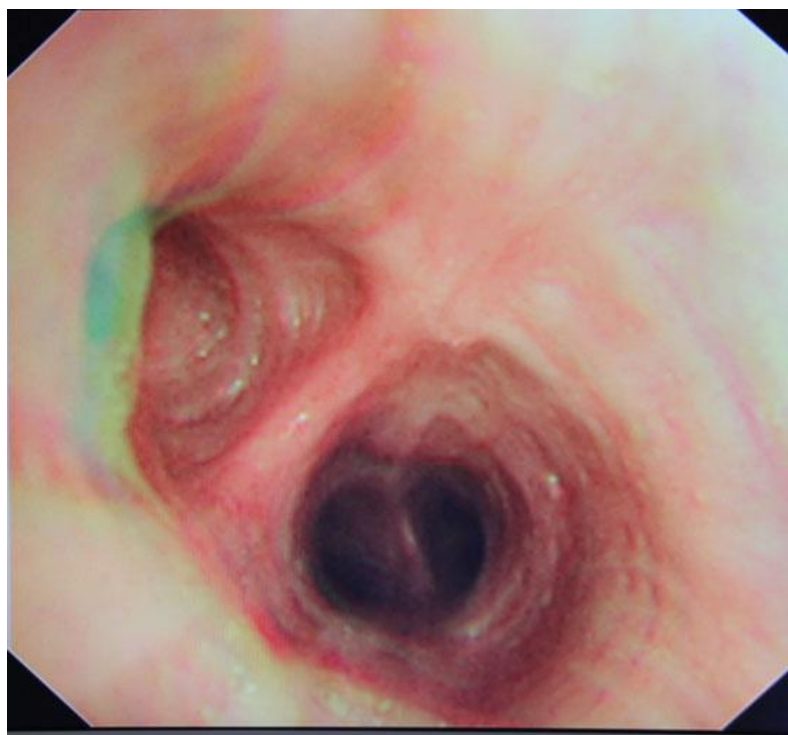


Рисунок 3 – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме «белого» света.

Неизменная слизистая оболочка верхнедолевого бронха слева

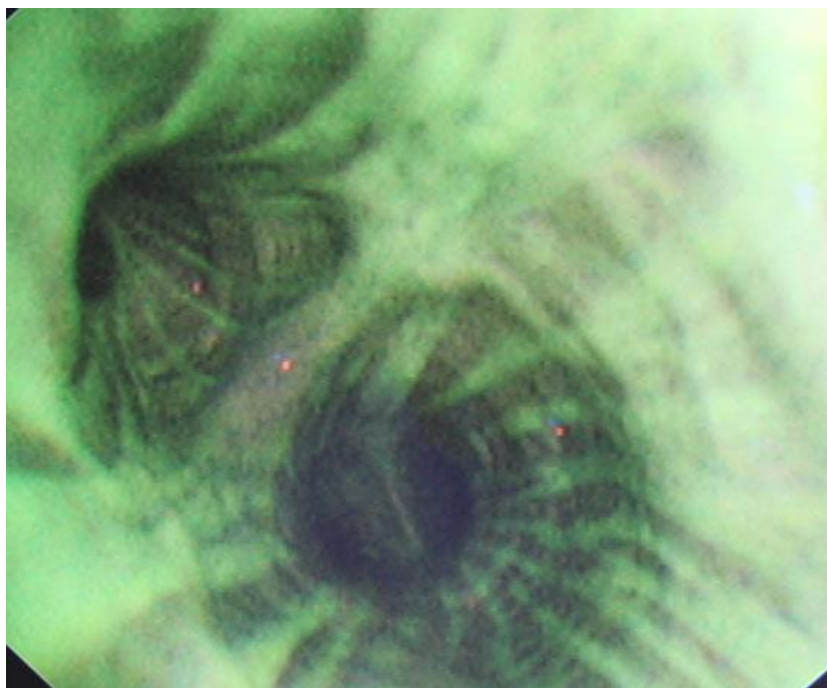


Рисунок 4 – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме AFI. Неизменная слизистая оболочка верхнедолевого бронха слева

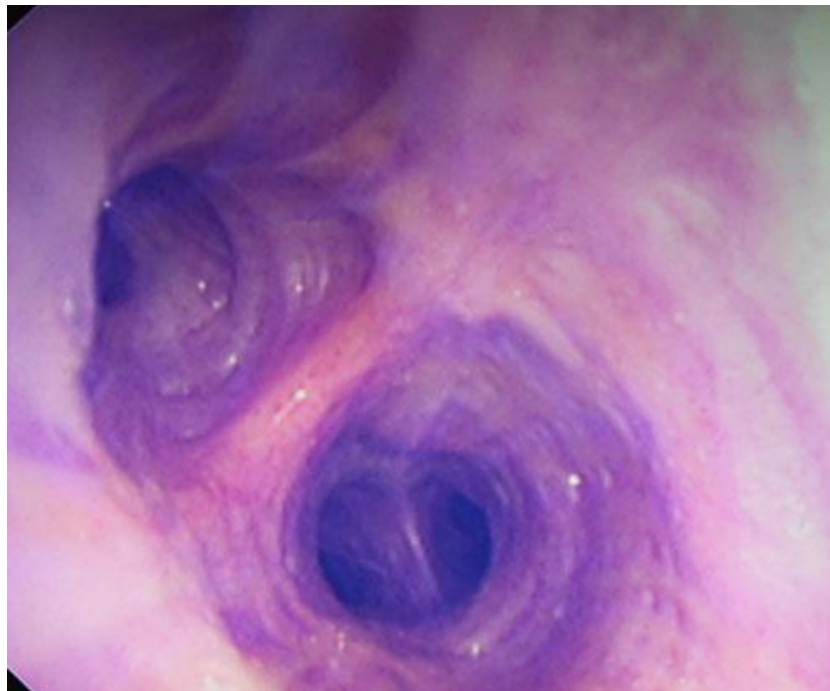


Рисунок 5 – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме NBI. Неизменная слизистая оболочка верхнедолевого бронха слева

Заключительным этапом комплексной эндоскопической визуализации являлась биопсия из измененных участков слизистой оболочки бронхиального дерева с последующим цитологическим, гистологическим исследованиям. Во всех случаях морфологическое исследование проводилось в лаборатории общей и молекулярной патологии НИИ онкологии Томского НИМЦ. Фрагменты слизистой оболочки бронхов фиксировали в 10% нейтральном формалине, обрабатывали смесью 96% этилового спирта и 40% формалина (9:1) в течение 12 часов, затем обезвоживали в четырех порциях 96% спирта в течение 4 часов и помещали в смесь целлоидина и касторового масла на одни сутки. После инкубации отмывали в трех порциях хлороформа по 30 минут и пропитывали смесью хлороформ-парафин в течение 6 часов. Далее заливали в парафин по стандартной методике. Из затвердевшего парафина вырезали скальпелем блоки. Окраска проводилась на полутонких срезах (3-4 мкм). Данные срезы окрашивали по стандартной методике гематоксилином и эозином по Ван-Гизону. При необходимости уточнения гистотипа опухоли выполнялся иммуногистохимический анализ полученного морфологического материала с использованием стандартной панели реактивов.

При эндоскопическом осмотре у оперированных пациентов (II группа) оценивалось состояние культи резецированного бронха и остальных бронхов на стороне операции при лобэктомии и в контралатеральном легком. При осмотре культи бронха измерялась длина культи, оценивался характер слизистой, наличие воспалительных явлений, лигатур, шовного материала, гранулем и рецидива опухолевого процесса и состоятельность культи вначале в режиме WLI (рисунок 6), затем в режимах AFI (рисунок 7) и NBI (рисунок 8). Всем больным, получившим хирургическое лечение, выполнялась биопсия культи оперированного бронха при каждом контрольном эндоскопическом осмотре. Морфологическое исследование бронхобиоптатов проводилось по аналогичной методике.

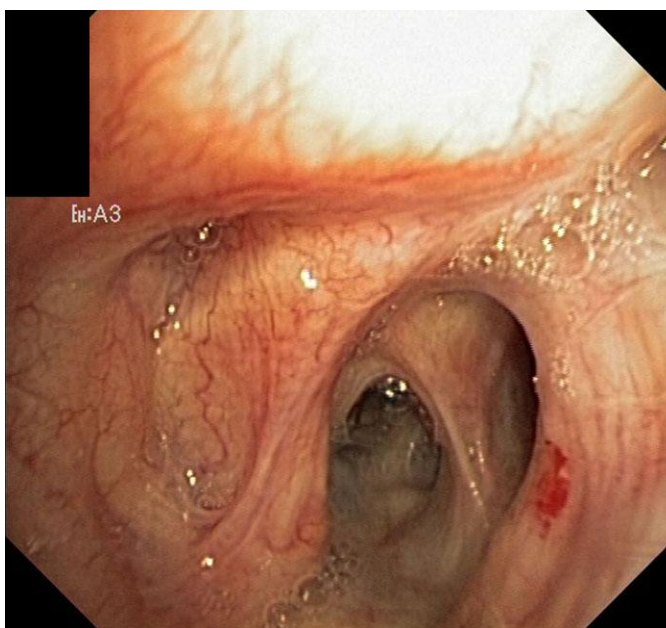


Рисунок 6 – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме «белого» света. Культия верхнедолевого бронха справа без признаков рецидива и воспалительных изменений

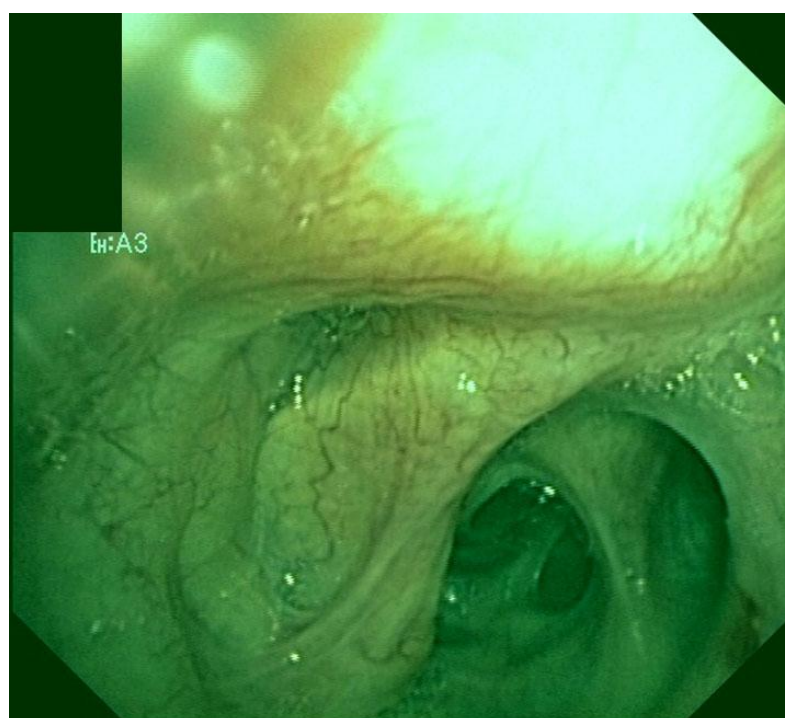


Рисунок 7 – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме AF1. Культия верхнедолевого бронха справа без признаков рецидива и воспалительных изменений

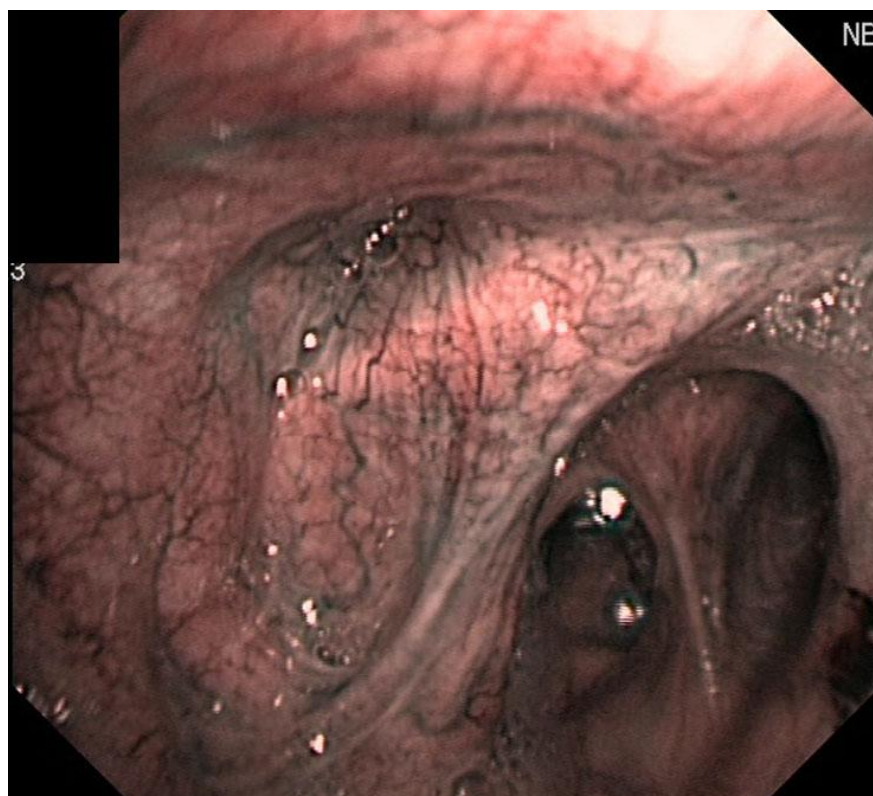


Рисунок 8 – Эндифото. Видеобронхоскопия в режиме NBI. Культия верхнедолевого бронха справа без признаков рецидива и воспалительных изменений

На противоположной стороне, в неоперированной половине бронхиального дерева оценивались все визуализируемые изменения на слизистой оболочке, как при первичном осмотре у больных I группы.

У больных с хроническими заболеваниями легких (III группа) при обследовании с целью выявления предопухоловой патологии проводилось эндоскопическое исследование бронхиального дерева в аналогичной последовательности: на первом этапе ВБС в «белом» свете, затем в режимах AFI и NBI. При этом наиболее частыми фоновыми изменениями являлась атрофия слизистой оболочки бронхов, обусловленная хронической бронхолегочной патологией (рисунки 9-11). Всем больным, включенным в III группу, при первичном осмотре выполнялась бронхобиопсия или мазки-соскобы с последующим морфологическим исследованием полученного материала по методике описанной выше.

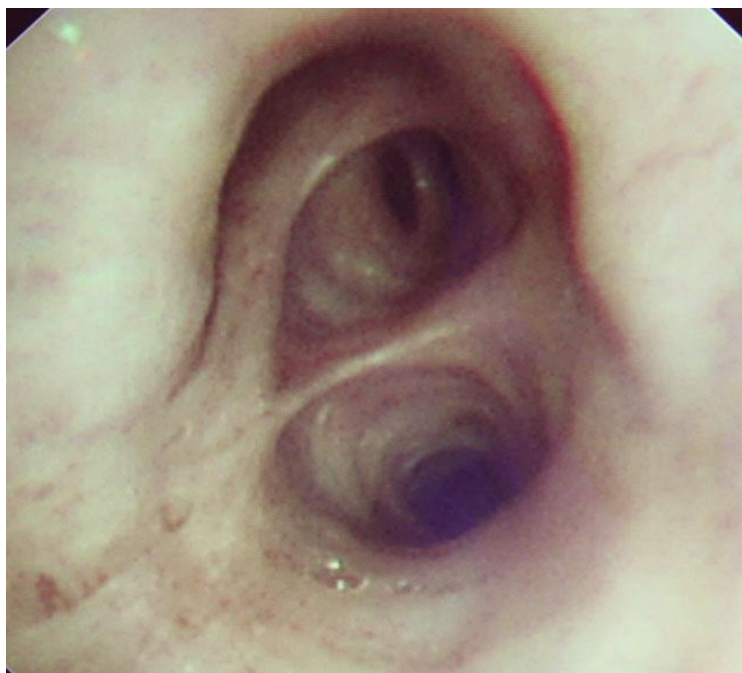


Рисунок 9 – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме «белого» света. Атрофические изменения слизистой оболочки нижнедолевого бронха слева

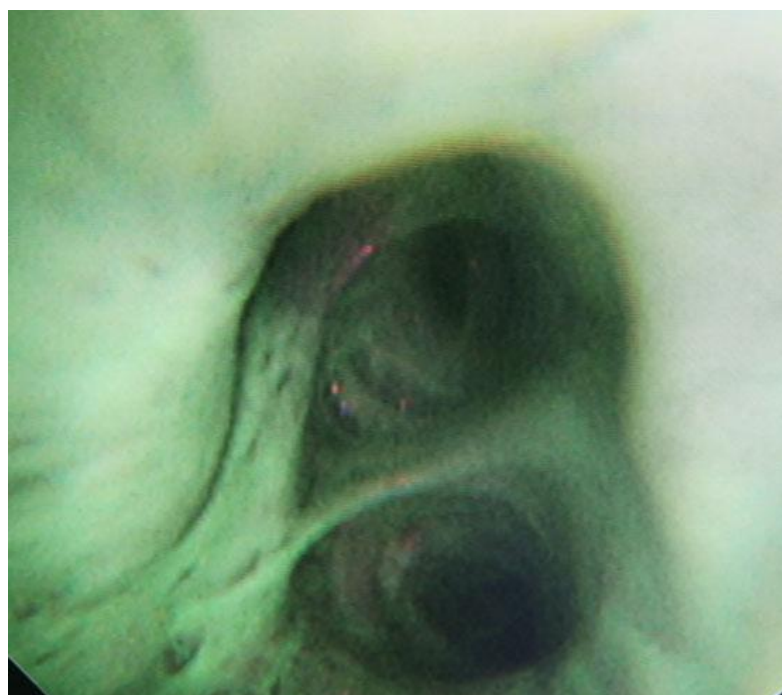


Рисунок 10 – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме AF1. Атрофические изменения слизистой оболочки нижнедолевого бронха слева

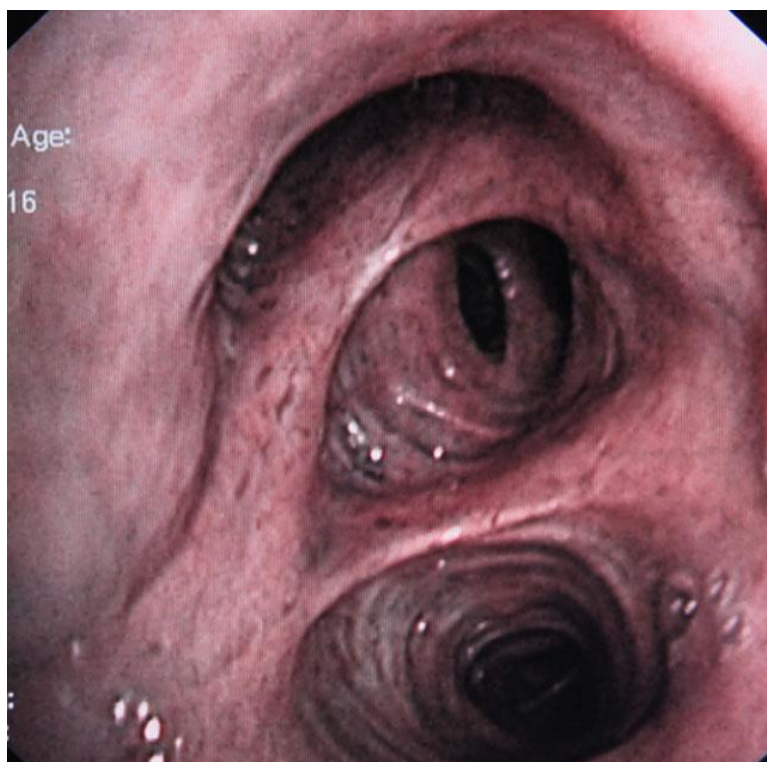


Рисунок 11 – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме NBI. Атрофические изменения слизистой оболочки нижнедолевого бронха слева

При верификации предопухолевых изменений эти пациенты включились в «группу риска», которая подразумевала динамическое наблюдение в условиях НИИ онкологии Томского НИМЦ по разработанной нами программе мониторинга. В соответствии с которой частота контрольного эндоскопического обследования определялась характером и степенью предопухолевых изменений.

При дисплазии (Д) бронхиального эпителия I степени повторная видеобронхоскопия проводилась через год и при стабилизации диспластического процесса она рекомендовалась к повторению через 3 года. При прогрессировании ДI дальнейшие рекомендации по срокам контрольного обследования зависели от тяжести вновь выявленного диспластического процесса.

При выявлении диспластических изменений II степени контрольное обследование назначается в срок через 6 месяцев, при отсутствии динамики дисплазии следующий видеобронхоскопический контроль рекомендуется в срок через год, при прогрессировании до ДIII степени – через 1-3 месяца. При обнаружении дисплазии III степени контрольная бронхоскопия с обязательной биопсией назначалась в срок через 3 месяца и затем при отсутствии прогрессирования еще через 3 месяца.

### **2.3. Критерии оценки диагностической эффективности использованных эндоскопических методов. Методы статистической обработки полученных результатов**

Диагностическая эффективность использованных видеобронхоскопических методик оценивалась с учетом следующих показателей:

- частота истинно-положительных (ИП) результатов исследования (совпадение данных ВБС и морфологического заключения о наличие злокачественной опухоли или предопухолевых изменений);

- частота истинно-отрицательных (ИО) результатов исследования (совпадение данных ВБС и морфологического заключения об отсутствии злокачественной опухоли или предопухолевых изменений);

- частота ложно-положительных (ЛП) результатов исследования (эндоскопическое заключение о наличие злокачественной опухоли или предопухолевых изменений в слизистой оболочке бронхиального дерева или культе оперированного бронха при отсутствии морфологической верификации);

- частота ложно-отрицательных (ЛО) результатов исследования (эндоскопическое заключение о нормальном состоянии слизистой оболочки

бронхиального дерева или культи оперированного бронха при морфологической верификации злокачественной опухоли или предопухолевых изменений по данным бронхобиопсии).

На основании этих данных для каждой из использованных эндоскопических методик рассчитывались следующие показатели диагностической эффективности:

- чувствительность метода, по формуле:  $(ИП / ИП + ЛО) \times 100\%$ ;
- специфичность метода, по формуле:  $(ИО / ИО + ЛП) \times 100\%$ ;
- точность метода, по формуле:  $(ИП + ИО / ИП + ИО + ЛП + ЛО) \times 100\%$ .

Для итоговой оценки полученных результатов использовались амбулаторные карты и истории болезни. Статистическая обработка материала проводилась с помощью компьютерной программы «Statistica 7.0». В зависимости от вида распределения, результаты представлены как  $m \pm M$ , где  $m$  – среднее выборочное,  $M$  – ошибка среднего. Значимость различий исследовали с помощью t-критерия Стьюдента или критерия Манна–Уитни. Обсуждались результаты с достоверностью различий при  $p < 0,05$ .

### ГЛАВА III

## ВЫСОКОТЕХНОЛОГИЧНЫЕ ЭНДОСКОПИЧЕСКИЕ МЕТОДИКИ В ДИАГНОСТИКЕ ПРИ ПРЕДОПУХОЛЕВЫХ ИЗМЕНЕНИЯХ БРОНХОВ, ЦЕНТРАЛЬНОМ И ПЕРВИЧНО-МНОЖЕСТВЕННОМ РАКЕ ЛЕГКОГО

Основным методом первичной и уточняющей диагностики центрального рака легкого является бронхоскопия в белом свете (WLI). Несмотря на ее достаточно высокую эффективность (до 74%), применение данной методики приводит к существенному количеству диагностических ошибок. Рядом исследований показано, что возможности традиционной бронхоскопии в белом свете имеют определенные ограничения, чаще всего удается диагностировать изменения на слизистой оболочке бронхов протяженностью не менее 20 мм, тогда как ранние формы рака легкого имеют значительно меньшие размеры и различные эндоскопические признаки [1, 6].

Клинический опыт применения высокотехнологических эндоскопических методов, включающих использование эндоскопов с высокой разрешающей способностью (HD – high-definition), а также с функцией узкоспектрального режима (NBI), аутофлюоресценции в выявлении и дифференциальной диагностике предопухолевых заболеваний и раннего рака различных отделов пищеварительной системы позволяет провести апробацию перечисленных методов при диагностике предопухолевых и опухолевых процессов в трахео-бронхиальном дереве. Внедрение этих технологий для выявления ранних форм центрального рака легкого позволяет рассчитывать на улучшение диагностических результатов. Следует признать, что эндоскопическая семиотика изменений респираторного тракта для видеобронхоскопии в режиме AFI, NBI не

систематизирована, что пока делает невозможным их применение в повседневной практике.

Еще одним аспектом проблемы центрального рака легкого является тенденция к увеличению частоты первично-множественных злокачественных новообразований (ПМЗО). При злокачественных опухолях дыхательных путей первое место по частоте синхронных полинеоплазий принадлежит новообразованиям других отделов бронхо-легочной системы. Скрытые и своевременно не распознанные очаги ПМЗО существенно ухудшают прогноз заболевания, способствуют выбору неадекватной тактики лечения, что, безусловно, требует совершенствования диагностических подходов и использования высокотехнологических эндоскопических методик при оценке изменений на слизистой трахео-бронхиального дерева.

### **3.1. Диагностика центрального рака легкого с помощью высокотехнологичных эндоскопических методик**

Согласно цели и задачам исследования в работе провели набор трех групп пациентов с первичными опухолями легких и различными хроническими заболеваниями легких. Первую группу больных составили 99 пациентов с объемными образованиями подозрительными на опухоль и с центральным и периферическим раком легкого, выявленным при СКТ.

Первым этапом работы было комплексное эндоскопическое исследование пораженной стороны и условно здоровой половины трахео-бронхиального дерева с целью выявления основных признаков злокачественного роста и/или других патологических изменений на слизистой оболочке бронхов при подозрении на первичный центральный рак легкого.

По данным спиральной компьютерной томографии, выполненной до комплексного эндоскопического исследования, центральный рак был

диагностирован у 96 (97,0%) больных, периферический рак или объемные образования легкого, требующие дифференциальной диагностики, с одной стороны – у 3 (3,0%) пациентов. Поражение правого легкого наблюдалось в 43 (43,3%), левого легкого – в 56 (56,6%) случаях.

При стандартном эндоскопическом исследовании в белом свете у 2 (2,0%) пациентов с диагнозом направления центральный рак легких (ЦРЛ) в просвете бронхов опухолевой патологии и косвенных признаков поражения трахео-бронхиального дерева не выявлено. При использовании уточняющих методик видеобронхоскопии (AFI, NBI) также патологических изменений не наблюдалось. Заключение эндоскописта об отсутствии опухолевой патологии были подтверждены данными комплексного морфологического исследования. Таким образом, диагноз рака легкого был отвергнут, что подтверждено при последующих контрольных СКТ органов грудной клетки и динамическом наблюдении.

Прямые или косвенными признаки опухолевого поражения бронхиального дерева были выявлены у 97 (97,9%) больных. Объемные образования бронхов при стандартной ВБС выявлены у 61 (61,6%) пациента, правостороннее поражение – в 26 (26,3%) случаях, левостороннее – в 35 (35,6%) случаях. У 56 (56,6%) пациентов данные изменения однозначно были расценены как злокачественная опухоль – экзофитная форма центрального рака легкого (ЦРЛ), что во всех случаях подтверждено гистологическим исследованием биопсийного материала. В бронхиальном дереве слева ЦРЛ диагностирован в 32 (32,3%) наблюдениях, при этом главный бронх был поражен в 6 (6,1%) случаях, один из долевого бронхов – в 16 (16,2%), оба долевого бронха – в 5 (5,1%) случаях, поражение на уровне сегментарного бронха обнаружено у 5 (5,1%) больных. В правой половине бронхиального дерева ЦРЛ был диагностирован в 24 (24,2%) случаях, в 3 (3,0%) случаях патологический процесс локализовался в главном бронхе, в 10 (10,1%) – в одном из долевого, в 5 (5,1%) – в 2 долевого, в 6 (6,1%) наблюдениях – в

сегментарном бронхе. В 5 (5,1%) случаях при стандартной ВБС в белом свете возникли диагностические трудности при интерпретации экзофитных образований в просвете бронхиального дерева. В 3 (3,0%) наблюдениях образование располагалось в субсегментарном бронхе и имело гладкую поверхность (рисунок 12), в 2 (2,0%) случаях – поверхность экзофита в сегментарном бронхе была полностью покрыта фиксированным некрозом (рисунок 13). В представленных случаях это затрудняло визуальную оценку характера поражения и не давало возможности для однозначной диагностической трактовки выявленных изменений. Уровень поражения (субсегментарный бронх) не давал возможности выполнить щипцовую биопсию. При наличии некротических изменений биопсийный материал был неинформативен.



Рисунок 12 – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме «белого» света.  
Экзофитная опухоль субсегментарного бронха

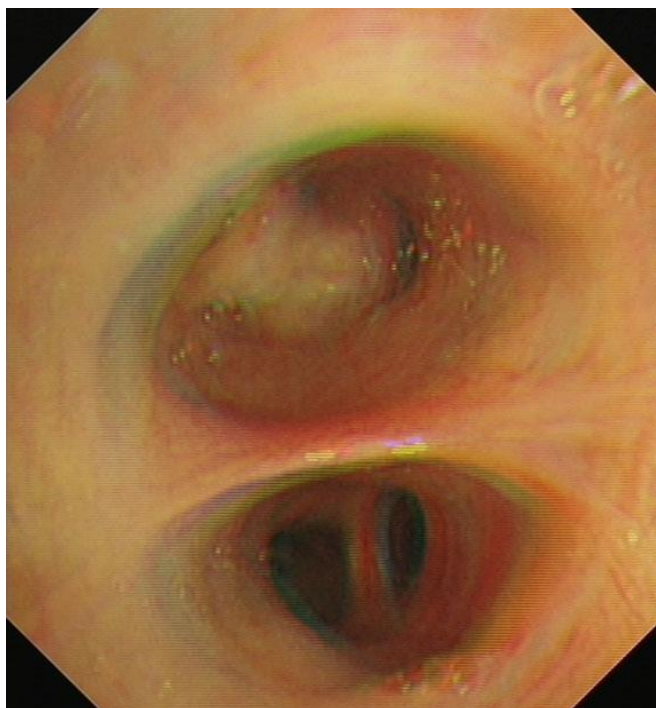


Рисунок 13 – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме «белого» света.

Экзофитная опухоль сегментарного бронха, покрытая некрозом

Смешанная форма роста опухоли бронхов диагностирована у 4 (4,0%) больных, при этом визуальная картина имела прямые признаки злокачественной опухоли, состоящей из экзофитного компонента с бугристой поверхностью, сочетающего с участком инфильтрированной слизистой оболочки. В 2 (2,0%) случаях экзофитный компонент поражал верхнедолевой бронх слева, а инфильтративная составляющая опухоли визуализировалась на шпоре долевого бронха и на стенке главного бронха. В 2 (2,0%) наблюдениях опухоль занимала нижнедолевой бронх справа, инфильтративный компонент распространялся на промежуточный или промежуточный и верхнедолевой бронхи.

Основные диагностические трудности при стандартной ВБС в белом свете возникли при наличии участков перибронхиальной компрессии и/или сдавлении бронха извне, которые наблюдались в 32 (32,3%) случаях. При

этом у 22 (22,2%) больных выявлены прямые признаки перибронхиальной формы рака легкого – участки уплотнения, утолщения стенки бронха с плоской и разнокалиберной инфильтрацией. Следует отметить, что у 19 (19,2%) из них диагнозом направления являлся центральный рак легкого, у 3 (3,0%) больных с диагнозом направления периферическое образование легких визуализировались изменения, характерные для перибронхиального варианта злокачественного процесса, что позволило изменить диагноз периферического рака легкого на ЦРЛ. Однако у 4 (4,0%) пациентов с перибронхиальной формой роста опухоли стандартная видеобронхоскопия в белом свете не позволило точно идентифицировать проксимальную границу распространения. В этих случаях визуализировались косвенные признаки опухолевого поражения в виде выбухания стенок бронхов или карины, наличия сглаженности скатов и треугольников, а также деформации просвета ТБД. Однако эти изменения могли быть проявлениям лимфоаденопатии средостения, сосудистой патологии легких, специфическим воспалительным процессом, а не истинным поражением трахео-бронхиального дерева злокачественной опухолью. В 10 (10,1%) случаях эндоскопическая картина при исследовании в белом свете не позволяла сделать однозначное заключение о наличии или отсутствии злокачественной опухоли. У 6 (6,1%) больных основными эндоскопическими проявлениями патологического процесса были сдавление бронха извне с незначительными признаками воспаления или инфильтрации слизистой оболочки (рисунок 14). В 4 (4,0%) случаях отмечен полный стеноз бронха с фиброзом слизистой оболочки над местом сужения (рисунок 15).

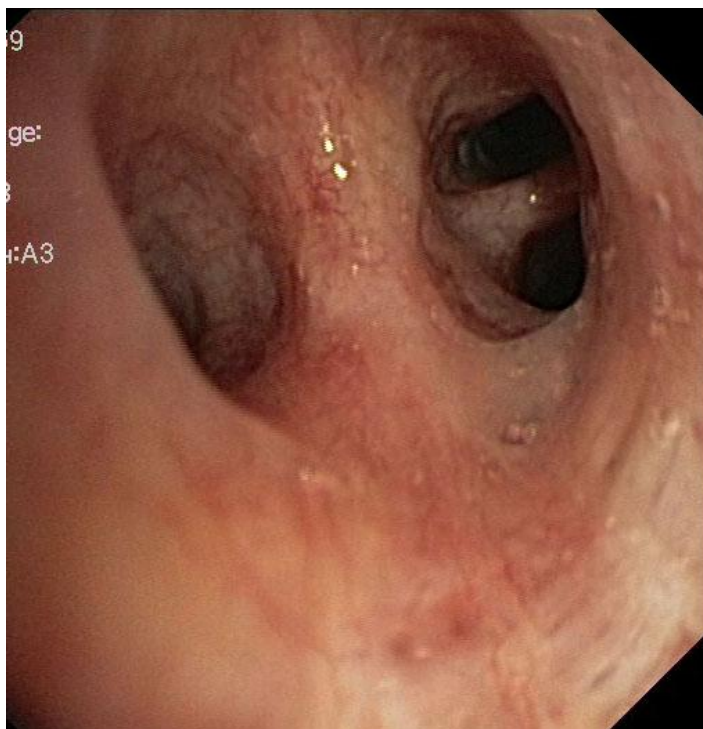


Рисунок 14 – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме «белого» света.  
Перибронхиальная компрессия S6 справа

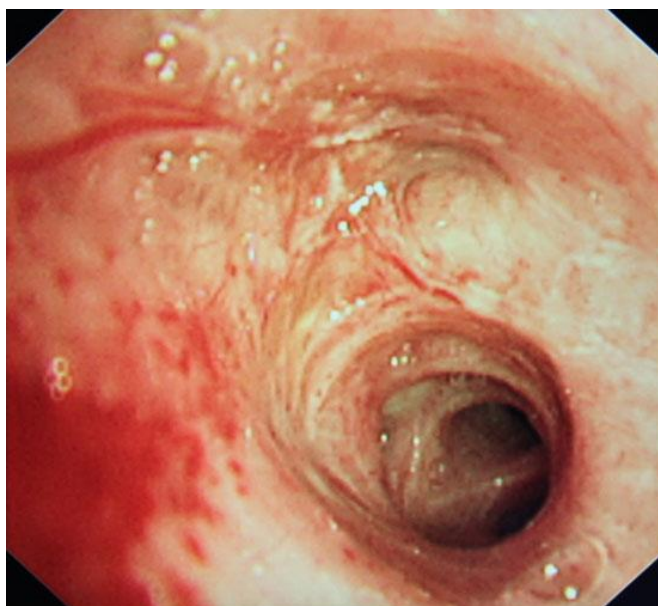


Рисунок 15 – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме «белого» света.  
Перибронхиальная форма роста опухоли. Стеноз верхнедолевого бронха  
слева III степени

Таким образом, при ВБС в белом свете диагноз центрального рака легкого установлен в 82 (82,8%) случаях, однако в 4 (4,0%) из них не было получено достоверных данных об истинной проксимальной распространенности первичной опухоли. В 2 (2,0%) наблюдениях диагноз центрального рака легкого был достоверно исключен. В 15 (15,2%) случаях результаты видеобронхоскопического исследования в режиме WLI не позволили сделать однозначного заключение о характере первичного патологического процесса. Основные диагностические трудности были связаны с новообразованиями перибронхиальной формы роста, когда нет непосредственной опухолевой инфильтрации слизистой оболочки бронхов или она располагается дистальнее зоны визуального осмотра. Имеющие косвенные эндоскопические симптомы могут быть обусловлены не только первичным процессом, но и перитуморальной псевдовоспалительной инфильтрацией. Эти явления особенно выражены при наличии стеноза бронхов 4-5-го порядка, при которых наблюдалось наибольшее количество диагностических ошибок при ВБС в белом свете.

На втором этапе эндоскопического исследования слизистая оболочка бронхиального дерева у всех больных была осмотрена в режиме аутофлуоресценции. При осмотре в режиме AFI не измененная слизистая оболочка имеет зеленое свечение, патологические участки – слабое, умеренное или выраженное сиреневое свечение, анализ его интенсивности позволяет провести дифференциальную диагностику обнаруженных изменений. В 2 (2,0%) случаях, у больных с отвергнутым на первом этапе диагностики диагнозом ЦРЛ, участков сиреневого свечения также не наблюдалось. Из 61 (61,6%) случая с выявленными на первом этапе экзофитными образованиями в просвете бронхов (рисунок 16а), в 58 (58,6%) случаях при эндоскопическом исследовании в режиме AFI наблюдалось выраженное сиреневое свечение, что является прямым признаком наличия злокачественной опухоли (рисунок 16б).

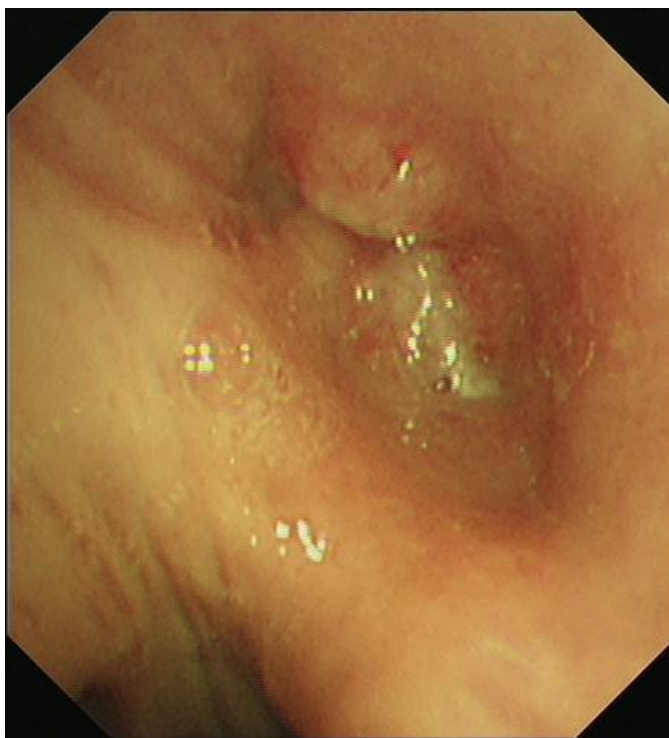


Рисунок 16а – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме «белого» света.  
Экзофитная опухоль верхнедолевого бронха слева

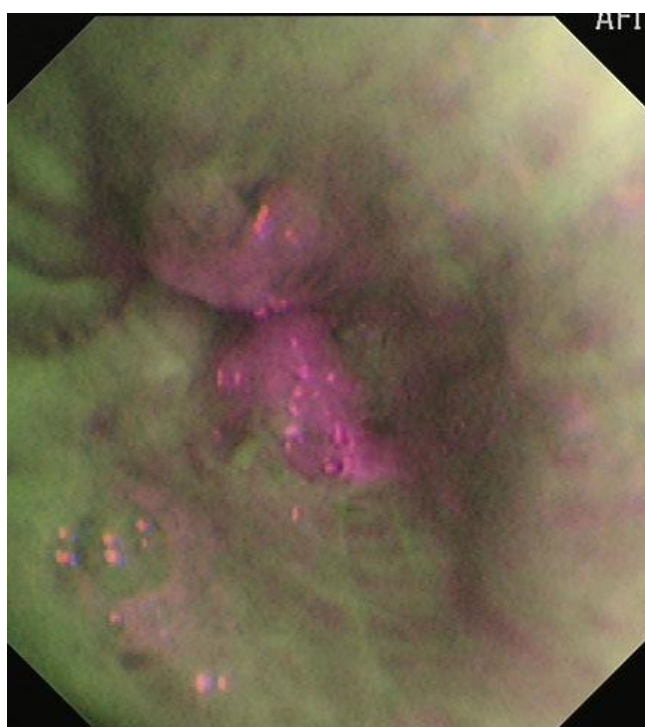


Рисунок 16б – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме AFI. Экзофитная  
опухоль верхнедолевого бронха слева

Кроме того, экзофитная форма центрального рака легкого характеризовалась четкой границей между зонами интенсивного сиреневого и зеленого свечения без промежуточного перехода цветности между ними. Описанные эндоскопические симптомы зафиксированы у 56 (56,6%) больных со злокачественными новообразованиями, которые были диагностированы при ВБС в режиме «белого света» и в 2 (2,0%) наблюдениях с первично неоднозначным эндоскопическим заключением. При видеобронхоскопии в режиме WLI эти случаи были представлены экзофитными процессами с некротическим налетом на поверхности (рисунок 17а). Более вероятно, что толщина некротического налета не была значительной и позволила зафиксировать в режиме AFI истинный уровень аутофлуоресценции, характерный для злокачественной опухоли (рисунок 17б). При анализе 3 оставшихся случаев с экзофитами в просвете бронхов, составивших подгруппу диагностических трудностей, установлено, что в 2 (2,0%) наблюдениях с поражением субсегментарного бронха, в 1 (1,0%) – с некротической поверхностью опухоли зафиксировано слабое сиреневое свечение патологического очага, что не позволяло однозначно сделать эндоскопическое заключение о наличии или отсутствии ЦРЛ. Данные явления можно объяснить дистальным расположением опухоли (поражение бронхов 5-го порядка), малым диаметром измененного бронха.

При опухолях смешанного типа роста во всех случаях наблюдались зоны сиреневой аутофлуоресценции над патологически измененными участками ТБД, что было однозначно расценено как злокачественная опухоль. Однако эндоскопическая семиотика при этой форме ЦРЛ имела определенные особенности. В большинстве случаев (n=3) отмечено интенсивное сиреневое свечение на всей площади патологического очага, которое было одинаково выражено как над экзофитным, так и над инфильтративным компонентами новообразования с наличием четкой границы между участками сиреневого и зеленого свечения. В 1 (1,0%) случае

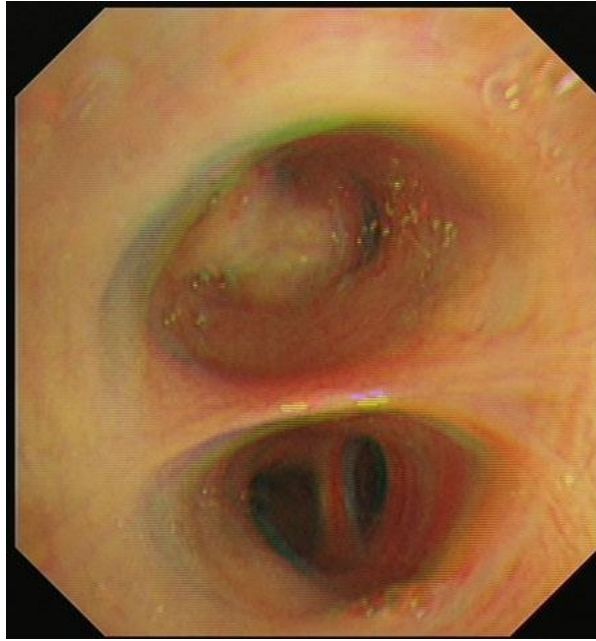


Рисунок 17а – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме «белого» света. Экзофитная опухоль верхнедолевого бронха слева, покрытая некрозом

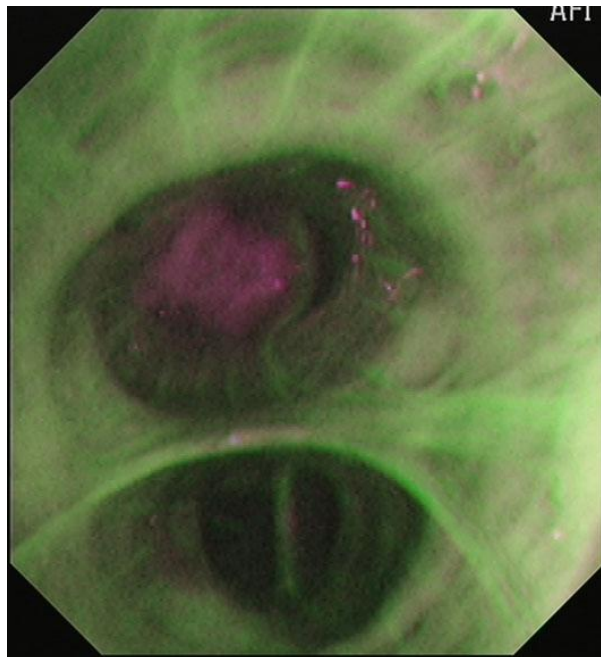


Рисунок 17б – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме AFI. Экзофитная опухоль верхнедолевого бронха слева, покрытая некрозом

наблюдалось постепенное снижение интенсивности патологической аутофлуоресценции от центра опухоли, представленного экзофитным компонентом, к периферии инфильтративного компонента с плавным переходом в нормальное (зеленое) свечение.

При видеобронхоскопии в режиме AFI, проведенного у 32 (32,3%) больных с перибронхиальной компрессией (рисунок 18а, б), выраженное сиреневое свечение наблюдалось у 26 (26,3%) пациентов, умеренное свечение – у 2 (2,0%), слабое свечение – у 3 (3,0%), в 1 (1,0%) случае участков патологического свечения не было выявлено. При этом интенсивная аутофлуоресценция отмечена у 22 (22,2%) пациентов с перибронхиальной инфильтрацией, однозначно расцененной при ВБС в режиме WLI как проявления злокачественного процесса, а также у 4 (4,0%) больных с трудностями интерпретации эндоскопической картины в белом свете (рисунок 19а). Во всех этих случаях наличие выраженного сиреневого свечения позволило сделать эндоскопическое заключение о наличии перибронхиальной формы роста рака легкого (рисунок 19б). Случаи умеренной и слабой патологической аутофлуоресценции были обусловлены наличием стеноза бронха III степени с явлениями фиброза слизистой. Кроме того, применение режима аутофлуоресценции позволило достоверно уточнить проксимальную границу распространения опухолевого процесса в 4 случаях, сложных для эндоскопической диагностики в режиме WLI, у которых наблюдалось выраженное или умеренное сиреневое свечение за пределами визуально определяемых границ опухолевой инфильтрации.



Рисунок 18а – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме «белого» света.  
Перибронхиальная форма роста опухоли верхнедолевого бронха слева

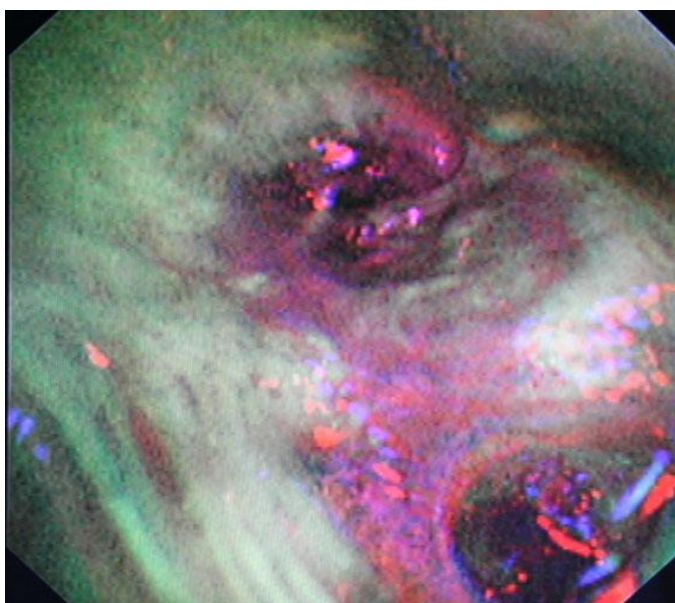


Рисунок 18б – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме АFI.  
Перибронхиальная форма роста опухоли верхнедолевого бронха слева

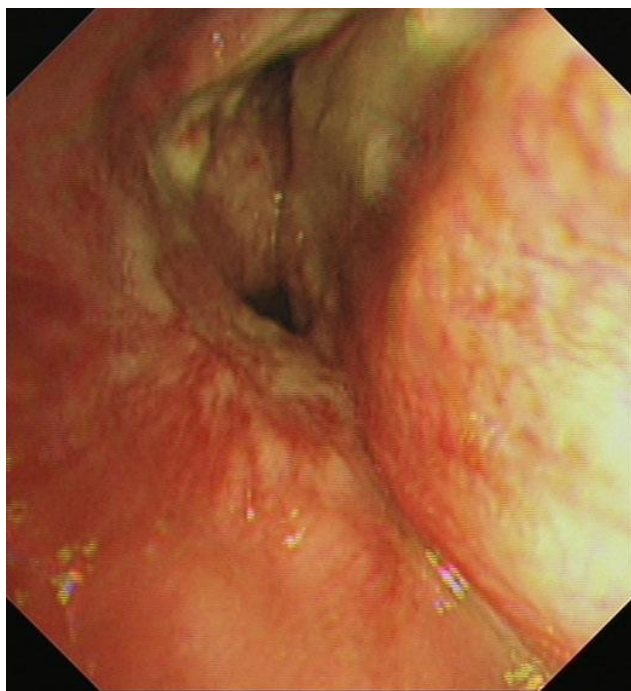


Рисунок 19а – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме «белого» света.  
Перибронхиальная форма роста опухоли верхнедолевого бронха справа

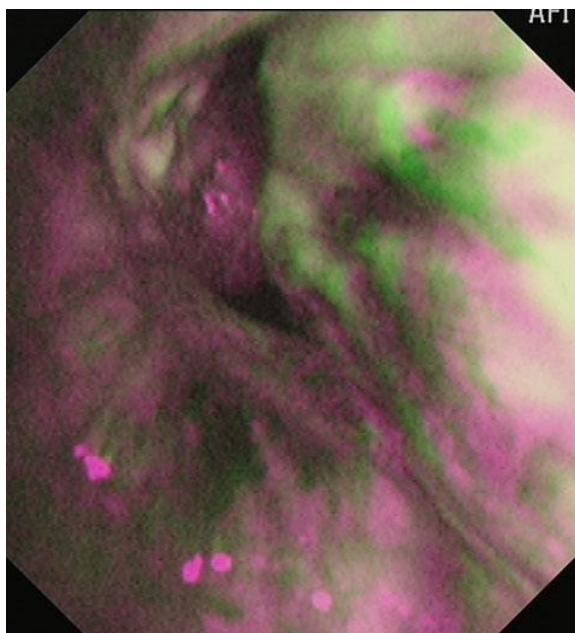


Рисунок 19б – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме AF1.  
Перибронхиальная форма роста опухоли верхнедолевого бронха справа

Таким образом, при видеобронхоскопическом исследовании в режиме АFI эндоскопический диагноз центрального рака легкого достоверно исключен в 2 (2,0%) наблюдениях, установлен в 88 (88,9%) случаях, что значимо выше, чем при WLI ( $p < 0,05$ ). В 6 (6,1%) случаях, когда при ВБС в белом свете не удалось сделать однозначное заключение о характере изменений в бронхиальном дереве, АFI-исследование позволило установить эндоскопический диагноз центрального рака легкого. В 9 (9,1%) случаях заключение по результатам ВБС в режиме аутофлуоресценции носило дифференциально-диагностический характер, что требовало дальнейшего обследования. Во всех трудных диагностических случаях наблюдалось экзофитное поражение бронхов мелкого калибра или перибронхиальная компрессия со стенозом III степени независимо от диаметра пораженного участка трахео-бронхиального дерева.

Завершающим этапом эндоскопической диагностики центрального рака легкого был осмотр в режиме NBI, который выявил большой спектр нарушений сосудистого рисунка при различных патологических изменениях на слизистой оболочке трахео-бронхиального дерева. Полученная информация позволила выделить варианты сосудистых изменений, характерные для воспалительных (рисунок 20) и доброкачественных процессов (рисунок 21) слизистой оболочки ТБД, а также три типа нарушения строения сосудистого рисунка, которые наблюдались исключительно при злокачественных новообразованиях бронхиального дерева, и могут рассматриваться в качестве патогномоничных эндоскопических симптомов центрального рака легкого.

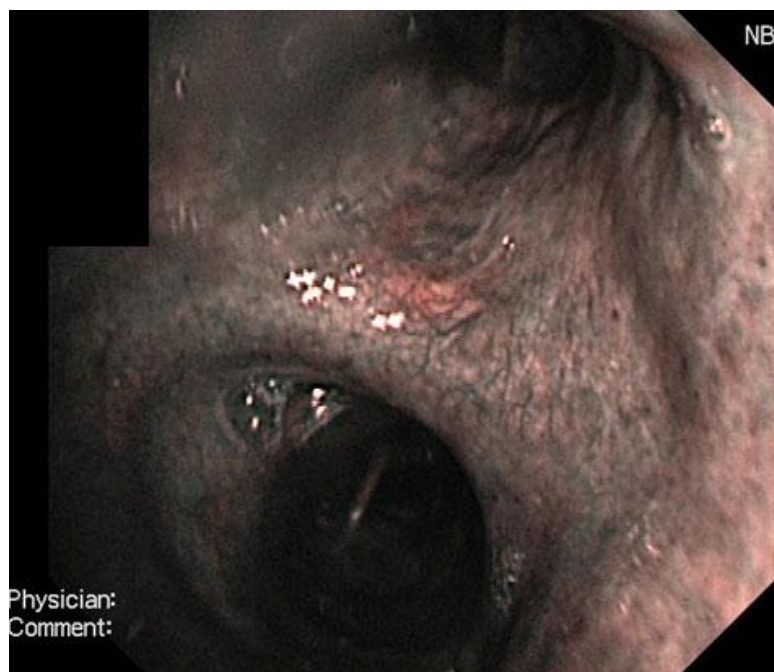


Рисунок 20 – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме NBI. Катаральный  
эбронхит

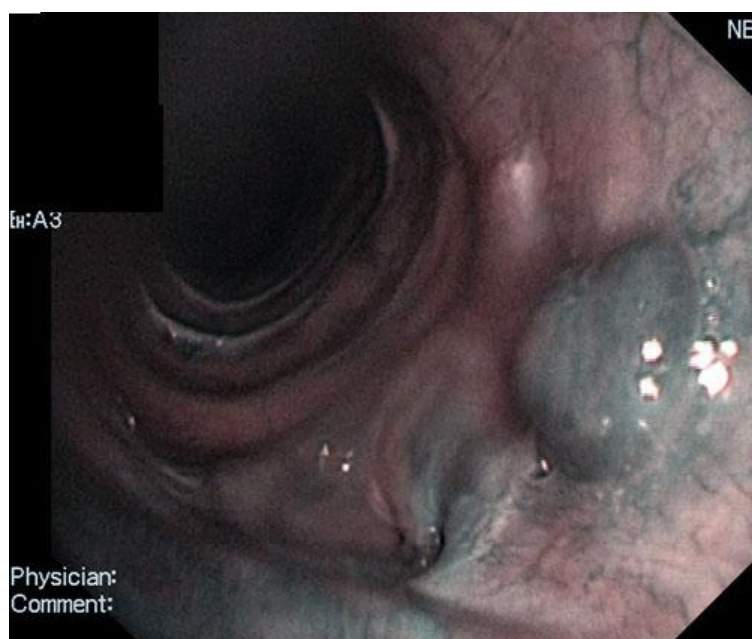


Рисунок 21 – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме NBI.  
Доброкачественная опухоль бронха

Первый, наиболее частый эндоскопический симптом центрального рака легкого, выявляемый при NBI-исследовании, – «короткие, утолщенные сосуды (КУС)». Данные нарушения представлены отдельными утолщенными, иногда деформированными отрезками сосудов на поверхности объемного образования (рисунок 22). Симптом был диагностирован в 37 (37,3%) наблюдениях, преимущественно при экзофитных опухолях (таблица 2). Второй по частоте наблюдения тип нарушения сосудистого рисунка со стороны слизистой оболочки бронхов, инфильтрированной опухолью, – «вытянутые, деформированные сосуды (ВДС)». В данном случае эндоскопическая картина была представлена вытянутыми, удлинёнными, частично деформированными, тесно прилежащими друг к другу сосудами (рисунок 23). Симптом «вытянутые, деформированные сосуды» наблюдался в 24 (24,2%) случаях у больных с перибронхиальной формой ЦРЛ. Третий по частоте NBI-симптом центрального рака легкого – «петлистые сосуды или петлистая сосудистая сеть (ПСС)». При видеобронхоскопии эти изменения визуализировались в виде тонких или несколько утолщенных, вытянутых деформированных сосудов, которые формировали замкнутые петли (рисунок 24). Изменения сосудистого рисунка петлистого вида диагностированы у 22 (22,2%) больных, чаще всего при экзофитном раке – в 15 (15,2%), а также при перибронхиальной компрессии – в 7 (7,1%) случаях. Следует отметить, что в ряде случаев, у 6 (6,1%) больных ЦРЛ, при бронхоскопии в режиме NBI в зоне опухоли наблюдались нарушения сосудистого рисунка смешанного типа, что проявлялось сочетанием вышеописанных симптомов, диагностировалась комбинация 2 различных вариантов патологических сосудов, чаще всего – ВДС и ПСС (таблица 2). У 2 (2,0%) больных с исключённым диагнозом центрального рака легкого, сосудистый рисунок слизистой оболочки бронхиального дерева не был изменен. Во всех описанных выше случаях эндоскопическое заключение было подтверждено результатами морфологического исследования биопсийного материала.

Таблица 2 – Частота выявления эндоскопических симптомов центрального рака при NBI-исследовании

NBI-симптомы	Количество больных (n=99)
Короткие утолщенные сосуды (КУС)	37 (37,3 ± 1,1%)
Вытянутые деформированные сосуды (ВДС)	24 (24,2 ± 0,9%)
Петлистая сосудистая сеть (ПСС)	22 (22,2 ± 0,9%)
Сочетание 2-х NBI-симптомов	6 (6,1 ± 0,2%)
ВДС + ПСС	3 (3,0 ± 0,1%)
КУС + ПСС	2 (2,0 ± 0,1%)
КУС + ВДС	1 (1,0 ± 0,1%)

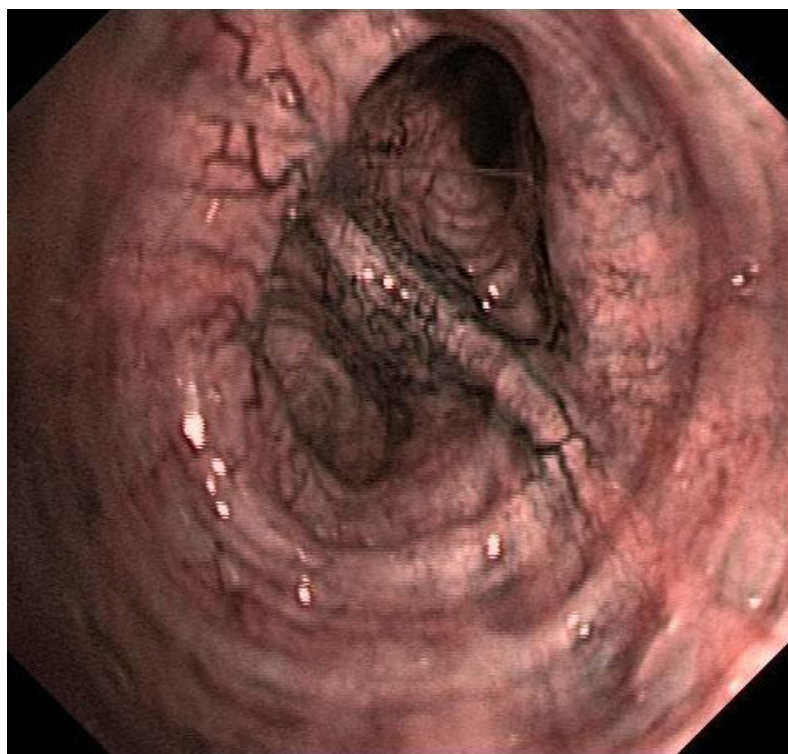


Рисунок 22 – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме NBI. Симптом «короткие, утолщенные сосуды»

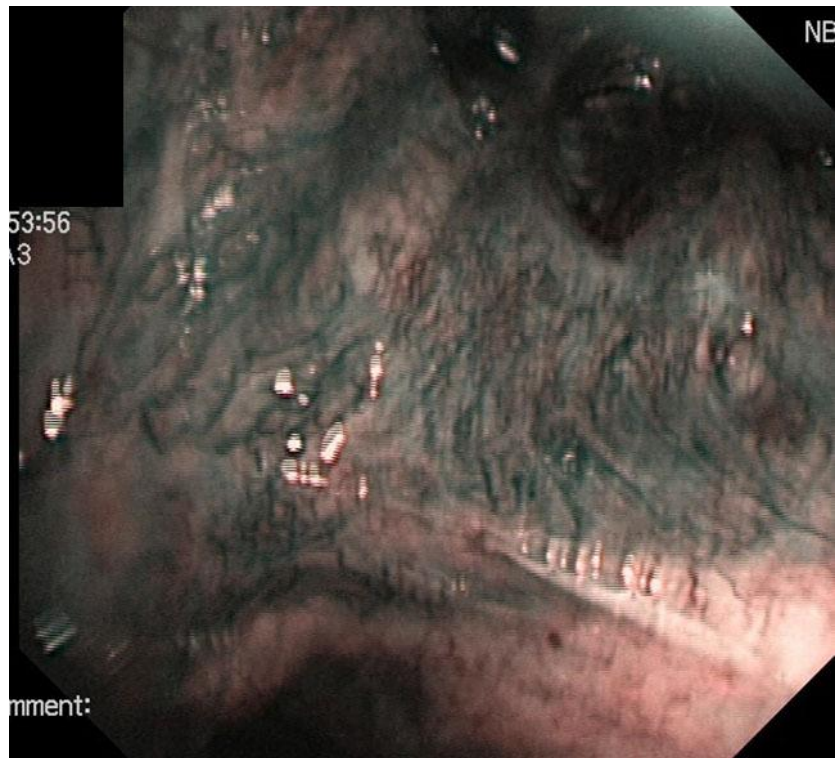


Рисунок 23 – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме NBI. Симптом «вытянутые, деформированные сосуды»

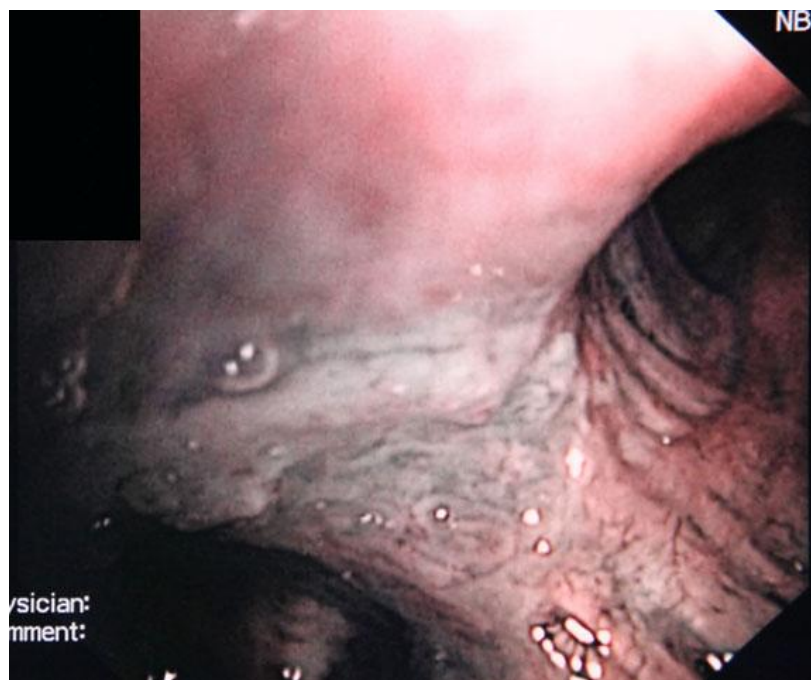


Рисунок 24 – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме NBI. Симптом «петлистая сосудистая сеть»

Таким образом, при эндоскопическом исследовании бронхиального дерева в режиме NBI точный эндоскопический диагноз был установлен у 91 (91,9%) больного: центральный рак легкого подтвержден у 89 (89,9%), ЦРЛ достоверно исключен – у 2 (2,0%) пациентов, что значимо выше, чем при WLI ( $p < 0,05$ ).

Помимо первичной диагностики, NBI-исследование в ряде случаев ( $n=10$ , 10,1%) позволило уточнить истинную проксимальную распространенность опухолевого процесса, которая была больше, чем по данным видеобронхоскопии в белом свете. При ВБС в режиме «узкого спектра» в 4 (4,0%) случаях выявлены патогномоничные эндоскопические симптомы злокачественной опухоли на карине и главных бронхах в участках визуально не измененных при WLI. При этом в 3 (3,0%) наблюдениях диагностированы удлиненные, деформированные, близко расположенные сосуды, в 1 (1,0%) случае сосудистый рисунок имел смешанный характер и состоял из удлиненных деформированных сосудов и структур, образующих петли. Кроме того, в 4 (4,0%) случаях проксимальнее опухоли были отмечены единичные очаги изменения сосудистого рисунка в виде решетки, в 2 (2,0%) – в виде звездочки, как правило, подобный феномен наблюдался при новообразованиях с поражением главного бронха или междолевой шпоры слева и шпоры долевых бронхов.

У 8 (8,1%) больных эндоскопическое заключение по результатам ВБС в режиме «узкого спектра» носило дифференциально-диагностический характер. Основные диагностические трудности при видеобронхоскопии в режиме NBI, также как и при аутофлуоресцентном исследовании, возникли при перибронхиальном расположении опухоли, особенно осложненном стенозом бронха III степени (рисунок 25), когда пораженная слизистая оболочка не доступна для визуализации, подобные изменения наблюдались в 4 (4,0%) случая.

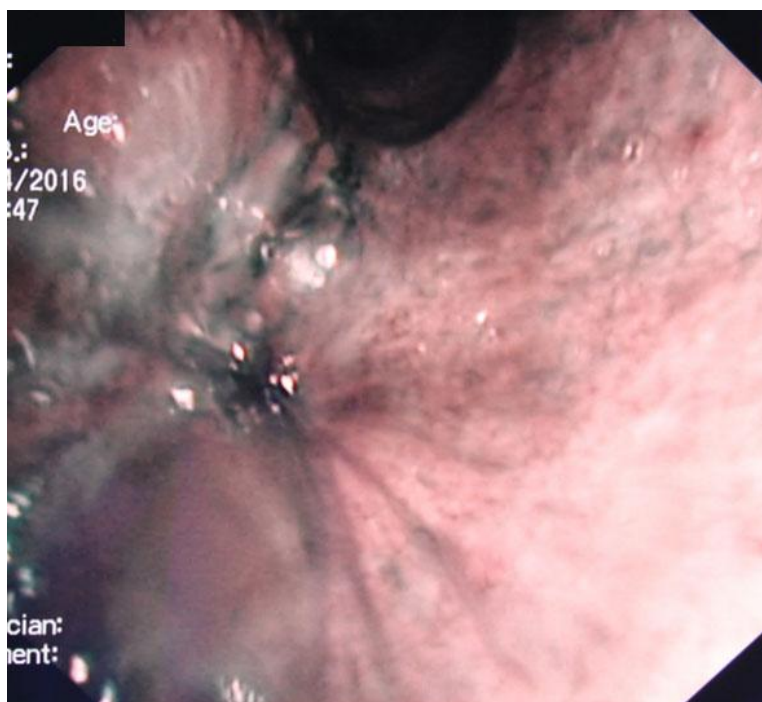


Рисунок 25 – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме NBI. Стеноз бронха S6 слева III степени

При экзофитных новообразованиях диагностические трудности возникали при ВБС в режиме NBI при локализации опухоли в субсегментарном (4-го порядка) или более дистально расположенном бронхе, они наблюдались – у 2 (2,0%) больных. Кроме того, вызывала сложности интерпретация эндоскопических данных при наличии объемного образования полностью покрытого некротическим налетом – у 2 (2,0%) пациентов. В этих случаях провести оценку изменений рельефа и оценить структуру нарушений сосудистого рисунка слизистой оболочки бронхов не представилось возможным.

Учитывая характер роста и протяженность опухолевого процесса по бронхиальному дереву провести эндоскопический осмотр оставшихся, условно интактных участков бронхиального дерева было возможным у 69 пациентов. При этом были выявлены следующие эндоскопические изменения, которые в большинстве случаев (n=50) соответствовали атрофии

слизистой ТБД, в 5 случаях отмечены воспалительные изменения разной степени интенсивности. У 14 больных не было выявлено патологии в бронхах за пределами доли, пораженной опухолью. В 4 случаях визуализировались участки гиперплазии, в 2 случаях – доброкачественные образования (1 – папиллома, 1 – хондрома). Все выявленные изменения на слизистой оболочке бронхов не вызвали диагностических трудностей, но наравне с основным патологическим процессом так же были последовательно осмотрены в режиме аутофлуоресценции и узкого спектра. Характер аутофлуоресцентного свечения и тип изменения сосудистого рисунка в режиме NBI в бронхах на стороне поражения представлены в таблице 3, данные которой показывают, что уточняющие эндоскопические методики подтвердили отсутствие скрытых очагов мультицентричного роста опухоли в легком на стороне поражения.

Таблица 3 – Частота выявления эндоскопических симптомов в интактных бронхах на стороне поражения при AFI и NBI-исследовании

Эндоскопические симптомы	Количество больных (n=69)
Видеобронхоскопия в режиме AFI	
Нормальное свечение	55 (79,7 ± 1,3%)
Слабое сиреневое свечение	12 (17,4 ± 1,1%)
Умеренное сиреневое свечение	2 (2,9 ± 0,1%)
Интенсивное сиреневое свечение	-
Видеобронхоскопия в режиме NBI	
Структурный сосудистый рисунок	50 (72,5 ± 1,3%)
Усиленный структурный сосудистый рисунок	14 (20,3 ± 1,1%)
Сосудистый рисунок в виде звездочки	5 (7,2 ± 0,2%)

### **3.2. Видеобронхоскопия в диагностике скрытого первично-множественного рака легких**

Следующим этапом диагностического эндоскопического осмотра у всех больных, включенных в исследование, был осмотр контралатеральной половины трахео-бронхиального дерева, в котором по данным рентгенографии и КТ не было выявлено опухолевой патологии. Эндоскопическое исследование этой зоны проводилось в аналогичной последовательности, вначале выполнялась стандартная видеобронхоскопия, затем ВБС с применением уточняющих методик (AFI и NBI).

При эндоскопическом осмотре в белом свете на здоровой стороне в 9 (9,1%) случаях диагностированы патологические изменения слизистой оболочки бронхов, которые в 4 (4,0%) наблюдениях были расценены как доброкачественные образования, и в 5 (5,1%) случаях, – как возможные злокачественные опухоли (очаги клинически не манифестирующего, синхронного рака легкого).

При ВБС в режиме аутофлуоресценции патологических изменений у других больных выявлено не было. Образования, расцененные при осмотре в режиме WLI, как доброкачественные объемные процессы, при аутофлуоресценции в 2 (2,0%) случаях имели слабое сиреневое свечение, в 1 (1,0%) – умеренное. Однако, в 1 (1,0 %) наблюдении характер свечения был интенсивным, что позволило предположить наличие злокачественной опухоли. У 5 (5,1%) больных с подозрением на полинеоплазию по данным стандартной ВБС (рисунок 26а), в режиме аутофлуоресценции наблюдалось интенсивное сиреневое свечение (рисунок 26б), что подтвердило наличие синхронной злокачественной опухоли во всех ранее обнаруженных очагах (таблица 4).

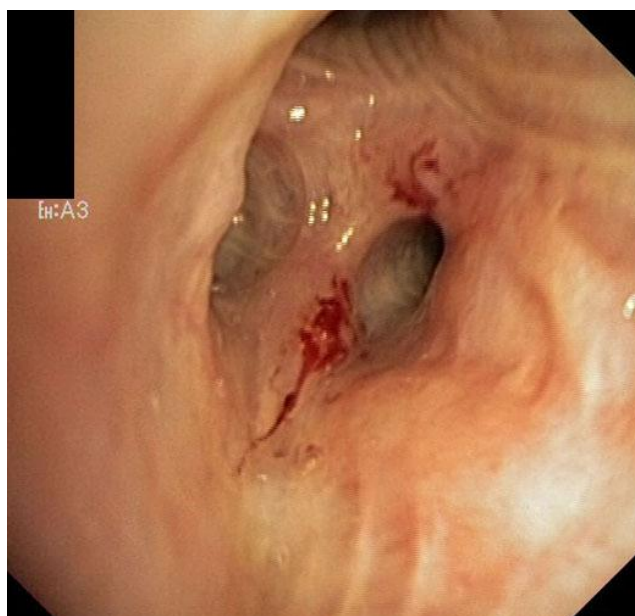


Рисунок 26а – Эндофото. Видеобронхоскопия в «белом свете». Синхронный рак контралатерального легкого

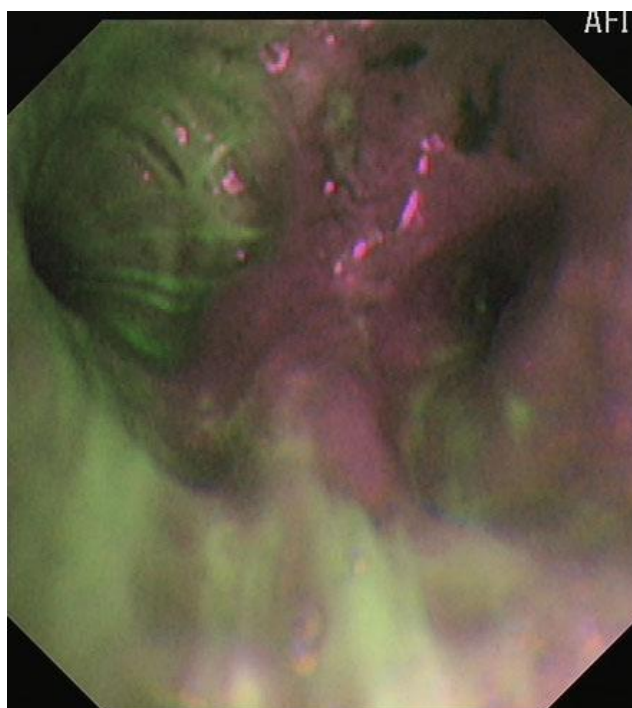


Рисунок 26б – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме AFI. Синхронный рак контралатерального легкого

Таблица 4 – Характер и выраженность аутофлуоресценции слизистой оболочки бронхов при бронхоскопии в режиме AFI в контралатеральном легком

Эндоскопический диагноз	Свечение при AFI			
	Нормальное	Слабое	Умеренное	Интенсивное
Нет патологии (n=23)	23 (23,2%)	-	-	-
Неопухолевые изменения контралатерального легкого (n=65)				
Атрофия слизистой оболочки (n=49)	42 (42,4%)*	7 (7,1%)	-	-
Воспаление (n=10)	-	6 (6,1%)	4 (4,0%)	-
Гиперплазия слизистой оболочки (n=6)	3 (3,0%)	2 (2,0%)	1 (1,0%)	-
Полинеопластические изменения в контралатеральном легком (n=9)				
Доброкачественное образование (n=3)	-	2 (2,0%)	1 (1,0%)	-
Синхронный рак (n=6)	-	-	-	6 (6,1%)

Примечание: \* – частота встречаемости признака значимо выше ( $p < 0,05$ )

Затем бронхи контралатерального легкого были осмотрены в режиме узкого спектра и проведен анализ характера изменений сосудистого рисунка в выявленных объемных образованиях. В 3 (3,0%) образованиях, расцененных по данным ВБС в режиме WLI как доброкачественные, наблюдался упорядоченный сосудистый рисунок, что подтвердило предварительный эндоскопический диагноз. У 1 (1,0%) больного объемное образование, первоначально расцененное по данным WLI, как доброкачественное, в режиме NBI визуализировалось как опухоль с

укороченными утолщенными сосудами на поверхности, что является патогномоничным симптомом злокачественного новообразования. Следует отметить, что данный очаг в режиме АFI также имел признаки центрального рака в виде выраженного сиреневого свечения. У остальных 5 (5,1%) больных, эндоскопическое заключение по результатам NBI-исследования не претерпело изменений – во всех очагах, ранее расцененных как синхронный рак бронха, наблюдались участки патологически измененного сосудистого рисунка (рисунок 26в). При этом петлистые сосуды зафиксированы в 2 (2,0%) случаях, укороченные утолщенные сосуды – в 3 (3,0%) наблюдениях (таблица 5).

При морфологическом исследовании диагноз «Доброкачественная опухоль», установленный по результатам комплексного эндоскопического исследования контралатерального легкого с использованием уточняющих методик, был подтвержден во всех 3 (3,0%) случаях, из них, в 1 (%) наблюдении диагностирован полип бронхов, в 1 (1,0%) – хондрома, в 1 (1,0%) случае – папиллома. Также были морфологически подтверждены диагностические заключения «Синхронный рак бронха» по результатам аутофлуоресцентной и NBI-видеобронхоскопии. При исследовании биопсийного материала во всех 6 (6,1%) случаях был диагностирован плоскоклеточный рак.

Таблица 5 – Характер изменений сосудистого рисунка слизистой оболочки бронхов при бронхоскопии в режиме NBI в контралатеральном легком

Эндоскопический диагноз	Структурный сосудистый рисунок	Усиленный структурный сосудистый рисунок	Сосудистый рисунок в виде звездочки или решетки	Короткие утолщенные сосуды	Петлистый сосудистый рисунок	Вытянутые деформированные сосуды
Нет патологии (n=23)	20 (20,2%)*	3 (3,0%)	-	-	-	-
Неопухолевые изменения контралатерального легкого (n=65)						
Атрофия слизистой оболочки (n=49)	43 (43,4%)*	6 (6,1%)	-	-	-	-
Воспаление (n=10)	2 (2,0%)	6 (6,1%)	2 (2,0%)	-	-	-
Гиперплазия слизистой оболочки (n=6)	3 (3,0%)	1 (1,0%)	2 (2,0%)	-	-	-
Полинеопластические изменения в контралатеральном легком (n=9)						
Доброкачественное образование (n=3)	3 (3,0%)	-	-	-	-	-
Синхронный рак (n=6)	-	-	-	4 (4,0%)*	2 (2,0%)	-

Примечание: \* – частота встречаемости диагностического признака значимо выше, чем в сравниваемых подгруппах (p<0,05)

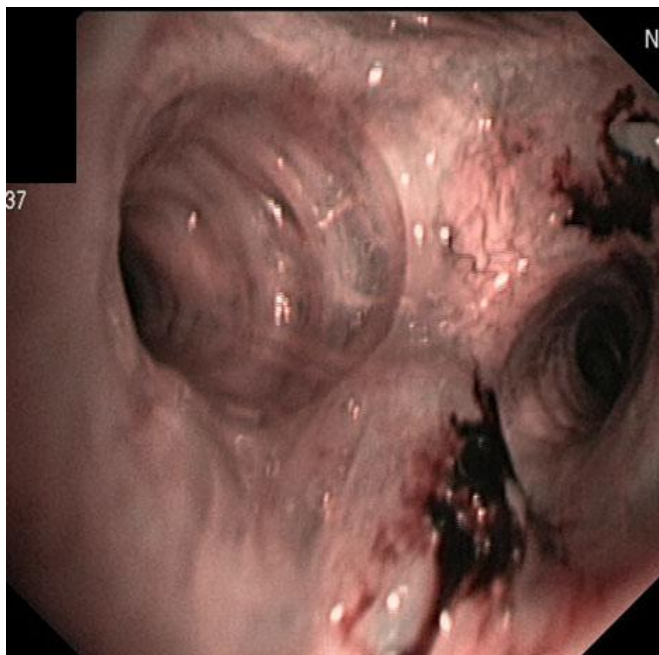


Рисунок 26в – Эндофото. Videобронхоскопия в режиме NBI. Синхронный рак контралатерального легкого

Помимо очагов полинеоплазии и доброкачественных объемных образований в противоположной половине бронхиального дерева при комплексном эндоскопическом исследовании были выявлены следующие изменения: участки локальной или диффузной атрофии слизистой оболочки – в 49 (49,5%) случаях, очаги локальной гиперплазии бронхиального эпителия слизистой – в 6 (6,1%), признаки острого или хронического эндобронхита в стадии обострения – в 10 (10,1%) наблюдениях, у 23 (23,2%) пациентов значимых патологических изменений в контралатеральном легком не выявлено. При этом при видеобронхоскопии в режиме AFI в большинстве случаев наблюдалась нормальная зеленая аутофлуоресценция – у 68 (68,7%) или слабое сиреневое свечение – у 15 (15,2%) больных (таблица 4). В 5 (5,1%) случаях отмечена патологическая аутофлуоресценция в виде участков сиреневого свечения умеренной интенсивности, которая была обусловлена отеком и/или утолщением слизистой оболочки, и наблюдалась в очагах

гиперплазии и локального эндобронхита (таблица 4). При эндоскопическом исследовании в режиме NBI в большинстве случаев не отмечено нарушений сосудистого рисунка, в том числе, и на участках локальных воспалительных изменений, что свидетельствует об отсутствии структурных нарушений слизистой оболочки бронхиального дерева. Чаще всего наблюдался упорядоченный – в 68 (68,7%) или усиленный структурный вариант сосудистого распределения – 16 (16,2%) случаев, которые совпадали с участками аутофлуоресценции зеленого (нормального) или слабого сиреневого свечения (таблица 5). В остальных случаях при NBI-исследовании на фоне регулярного сосудистого рисунка выявлены сосудистые структуры в виде решетки или звездочки (таблица 5). При морфологическом исследовании биопсийного материала не отмечено расхождений с результатами комплексного эндоскопического исследования.

Таким образом, частота выявления скрытого первично-множественного центрального рака легких составила 6,1%. Использование высокотехнологичных уточняющих методов при комплексном эндоскопическом обследовании бронхов у 6 пациентов позволило диагностировать скрытый первично-множественный рак. При этом при предварительном рентгенологическом и КТ-исследовании органов грудной клетки данных за наличие второй опухоли в трахео-бронхиальном дереве не было. Диагностическая эффективность стандартной видеобронхоскопии в выявлении ПМЗО в контралатеральном легком равнялась 88,9%, тогда как ВБС с применением аутофлуоресценции и режима узкого спектра – 100% ( $p < 0,05$ ).

### **3.3. Эндоскопическая аутофлуоресцентная и NBI-семиотика рецидивов центрального рака легкого и диагностическая эффективность послеоперационного мониторинга с применением уточняющих методов**

Адекватная оценка результатов проведенного лечения рака легкого напрямую зависит от качества динамического наблюдения. Своевременное выявление местных рецидивов в культе бронха (КБ) методами лучевой диагностики существенно лимитируется размерами опухоли. Разрешающие возможности современных компьютерных томографов не позволяют надежно распознавать рецидивные опухоли, размером менее 1 см, особенно у больных, перенесших пневмонэктомию. Эндоскопическая оценка патологических изменений в культе оперированного бронха также сопряжена со значительными трудностями. В ранние сроки послеоперационного периода в культе бронха достаточно часто наблюдаются воспалительные изменения, сопряженные как с фоновой неопухолевым патологией (хронический бронхит, ХНЗЛ и др.), так и с различными постхирургическими осложнениями, что может маскировать рецидив злокачественного процесса. Определенный вклад в трудности интерпретации эндоскопической картины вносят и процессы патологической регенерации в культе бронха, такие как гранулемы КБ, отторжение шовного материала и т.д. В литературе нет единой точки зрения о целесообразности применения высокотехнологичных эндоскопических методик (AFI, NBI) в оценке состояния КБ после радикальных операций по поводу рака легкого, поскольку их диагностические возможности до конца не определены, а эндоскопическая семиотика не систематизирована и нуждается в более детальном описании.

С этой целью на втором этапе исследования был проведен анализ диагностической эффективности комплексного эндоскопического мониторинга с использованием методов AFI и NBI у 148 больных, получивших комбинированное и хирургическое лечение по поводу рака

легкого. Из них 75 (50,6%) пациента получили радикальное лечение в условиях торако-абдоминального отделения НИИ онкологии Томского НИМЦ, 73 (49,4%) пациентам хирургическое и комбинированное лечение было проведено в онкологических и хирургических стационарах различных городов Сибирского Федерального округа (г. Томск, г. Кемерово, г. Новосибирск, г. Красноярск). В большинстве случаев объем операции соответствовал лоб- и билобэктомии, соответственно у 92 (62,2%) больных оценивалось состояние культи долевого или промежуточного бронха; в 53 (35,8%) случаях была выполнена пневмонэктомия, мониторингу подвергалась культя главного бронха; 3 (2,0%) пациента перенесли резекцию доли легкого с клиновидной или циркулярной резекцией главного бронха с последующим межбронхиальным анастомозом.

При каждом контрольном обследовании больным проводилась рентгенография и/или КТ органов грудной клетки (ОГК), затем видеоэндоскопическое исследование трахео-бронхиального дерева оперированного и контралатерального легкого, с акцентом на культю резецированного бронха. Последовательно проводилась ВБС в белом свете, затем в режимах АFI и NBI с забором биопсийного материала по показаниям. Анализ и дифференциальная диагностика патологических изменений, выявленных в бронхах, осуществлялась на основании оценки уровня интенсивности свечения в режиме АFI и характера изменений сосудистого рисунка в режиме узкого спектра, с учетом эндоскопической семиотики, систематизированной по результатам первого этапа проведенного исследования. По итогам каждого этапа динамического мониторинга проводилось сопоставление данных ВБС, лучевых методов диагностики и результатов морфологического исследования биопсийного материала.

Первой контрольной точкой динамического мониторинга, согласно стандартам обследования онкологических пациентов, был срок через 3

месяца после окончания лечения. При этом по данным компьютерной томографии ОГК у всех 148 обследованных больных рецидива опухоли в культе бронха не зафиксировано. При последующей стандартной видеобронхоскопии в 112 (75,7%) наблюдениях патологии со стороны оперированного легкого выявлено не было. В остальных случаях (n=36, 24,3%) в культе оперированного бронха выявлены следующие патологические процессы: чаще всего наблюдались гиперпластические изменения – у 23 (15,5%) больных, которые в 17 (11,5%) случаях были представлены очаговой гиперплазией слизистой оболочки (рисунок 27а), у 6 (4,1%) пациентов диагностированы сформировавшиеся гранулемы в КБ (рисунок 28а), несколько реже отмечались воспалительные изменения культуры бронха и/или бронхиального дерева оперированного легкого – в 13 (8,8%) случаях. Однако по данным стандартной ВБС признаков местного рецидива рака легкого не выявлено.

При видеоэндоскопическом осмотре в режиме аутофлуоресценции очаги гиперплазии (рисунок 27б) и гранулемы (рисунок 28б) в КБ имели слабое сиреневое и нормальное (зеленое) свечение. Воспалительные изменения в культе бронха в 7 (4,7%) случаях также визуализировались в виде участков слабого сиреневого свечения, в 6 (4,1%) наблюдениях – данные участки не имели патологического свечения, а флуоресцировали в зеленом сегменте спектра (таблица 6). Таким образом, результаты исследования в режиме АFI (наличие зон нормального или слабого сиреневого свечения) подтвердили данные стандартной ВБС об отсутствии признаков рецидива злокачественного процесса в культе бронха.



Рисунок 27а – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме «белого» света.  
Очаговая гиперплазия культи оперированного бронха



Рисунок 27б – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме AFI. Очаговая  
гиперплазия культи оперированного бронха

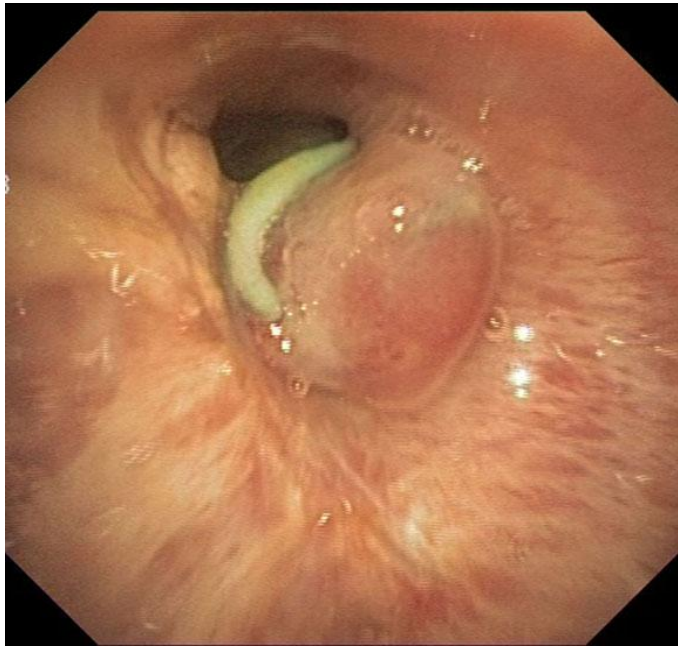


Рисунок 28а – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме «белого» света.  
Гранулема культи оперированного бронха

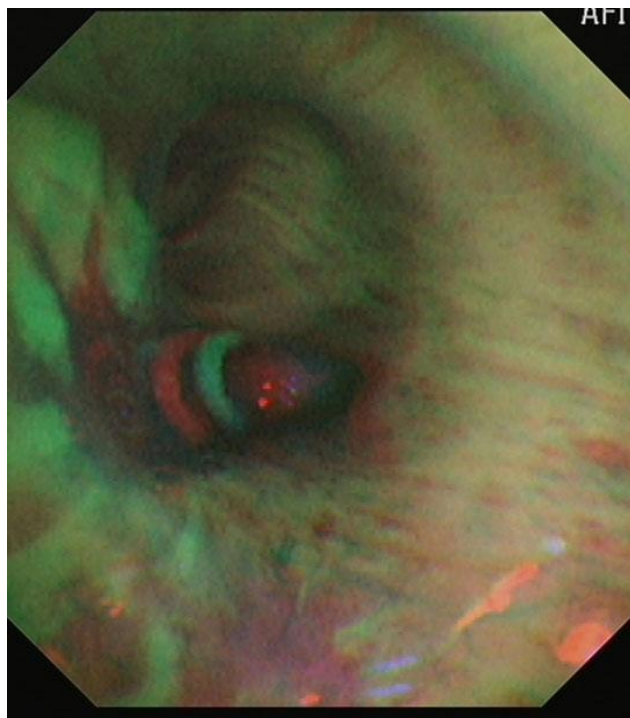


Рисунок 28б – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме AFI. Гранулема  
культи оперированного бронха

Таблица 6 – Характер и выраженность аутофлуоресценции при контрольной бронхоскопии в режиме AFI через 3 месяца после окончания лечения (n=148)

Эндоскопический диагноз	Свечение при AFI			
	Нормальное	Слабое	Умеренное	Интенсивное
Неизменная культя оперированного бронха (n=112)	83 (56,1%)*	29 (19,6%)	-	-
Гиперплазия слизистой оболочки КБ (n=17)	9 (6,1%)	6 (4,1%)	2 (1,4%)	-
Гранулема культи бронха (n=6)	3 (2,0%)	3 (2,0%)	-	-
Воспалительные изменения слизистой оболочки КБ (n=13)	6 (4,1%)	7 (4,7%)	-	-
Рецидив (n=0)	-	-	-	-

Примечание: \* – частота встречаемости диагностического признака значимо выше, чем в сравниваемых подгруппах (p<0,05)

При осмотре в режиме NBI в зонах неизменной слизистой (n=112, 75,7%) сосудистый рисунок культи бронха носил структурный или усиленный упорядоченный характер (таблица 7). Несмотря на наличие патологических изменений в культе бронха у 36 больных, в 16 (10,8%) случаях в очагах гиперплазии и в гранулемах, а также у 9 (6,1%) больных с воспалительными изменениями в режиме NBI был диагностирован структурный сосудистый рисунок (рисунок 29). В 3 (6,8%) случаях у больных с гиперпластическими процессами в КБ (очаговая гиперплазия – 2, гранулема КБ – 1) наблюдался усиленный структурный сосудистый рисунок, у 7 (4,7%) пациентов (очаговая гиперплазия – 3, воспалительные изменения в КБ – 4) выявлен сосудистый рисунок в виде звездочки (рисунок 30) (таблица 7). Следует отметить, что, по нашим данным, полученным на первом этапе исследования, эти NBI-симптомы соответствуют неопухолевым изменениям слизистой оболочки бронха, что было подтверждено результатами морфологического анализа материала, полученного при прицельной биопсии.

Патологические формы сосудистого рисунка в виде петель при исследовании в режиме NBI были выявлены в 1 (0,7%) случае, у больного с очаговой гиперплазией слизистой в культе оперированного бронха (таблица 7). Все гранулемы, выявленные при первом контрольном обследовании, были удалены эндоскопически. При морфологическом исследовании биоптатов из зон сиреневого свечения по данным AFI, а также измененного или патологического сосудистого рисунка по данным NBI было подтверждено заключение комбинированной видеобронхоскопии об отсутствии рецидива рака легкого. Таким образом, на первом этапе эндоскопического мониторинга – через 3 месяца после завершения лечения, признаков опухоли в культе резецированного бронха не было обнаружено ни при ВБС в белом свете, ни при осмотре с режимом AFI и режимом NBI.

Таблица 7 – Характер изменений сосудистого рисунка культи бронха при контрольной бронхоскопии в режиме NBI через 3 месяца после окончания лечения (n=148)

Эндоскопический диагноз	Структурный сосудистый рисунок	Усиленный структурный сосудистый рисунок	Сосудистый рисунок в виде звездочки или решетки	Короткие утолщенные сосуды	Петлистый сосудистый рисунок	Вытянутые деформированные сосуды
Неизменная культя оперированного бронха (n=112)	65 (43,9%)*	47 (31,8%)	-	-	-	-
Гиперплазия слизистой оболочки КБ (n=17)	11 (7,4%)*	2 (1,4%)	3 (2,0%)	-	1 (0,7%)	-
Гранулема культи бронха (n=6)	5 (3,4%)	1 (0,7%)	-	-	-	-
Воспалительные изменения слизистой оболочки КБ (n=13)	4 (2,7%)	5 (3,4%)	4 (2,7%)	-	-	-
Рецидив (n=0)	-	-	-	-	-	-

Примечание: \* – частота встречаемости диагностического признака значимо выше, чем в сравниваемых подгруппах (p<0,05)

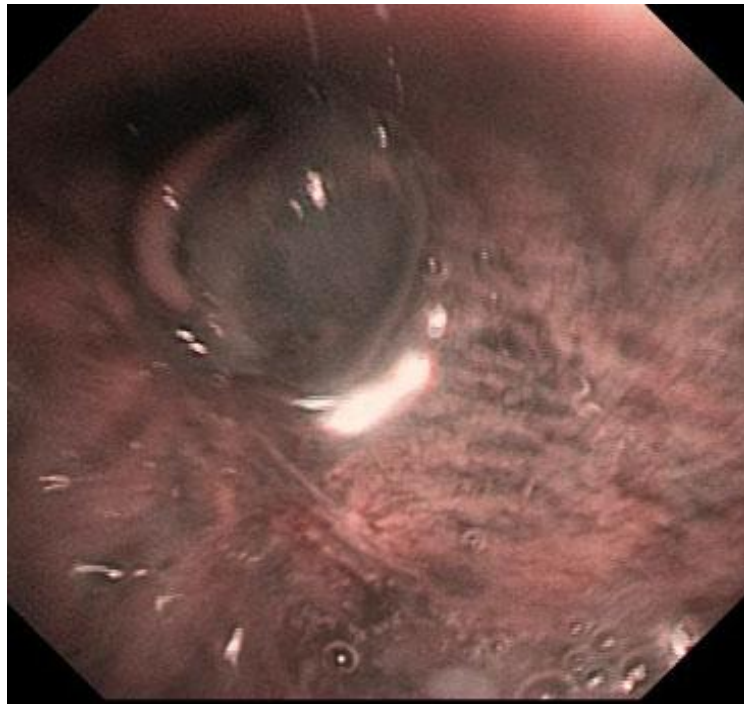


Рисунок 29 – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме NBI. Структурный сосудистый рисунок в культе оперированного бронха

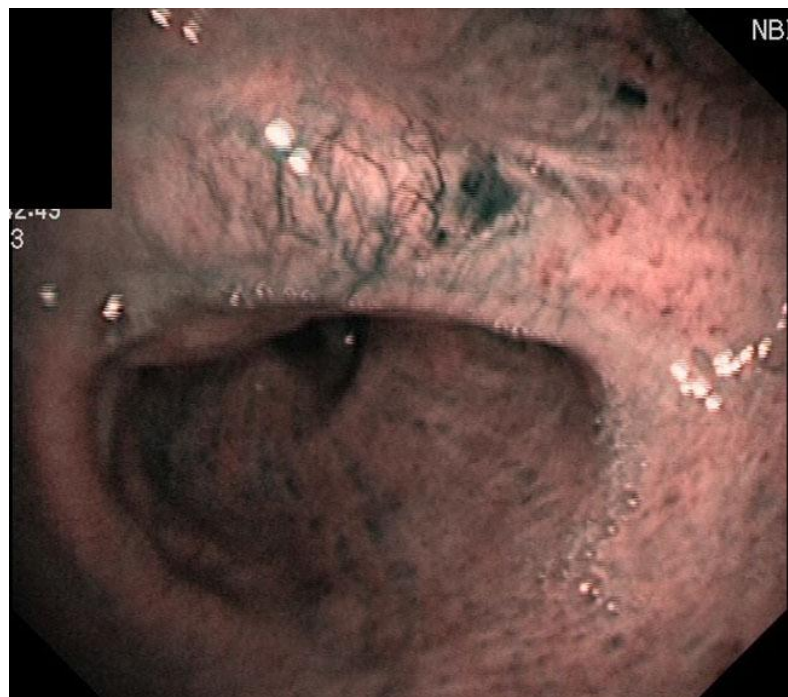


Рисунок 30 – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме NBI. Сосудистый рисунок в виде звездочки в культе оперированного бронха

На втором этапе динамического наблюдения, через 6 месяцев после завершения лечения, контрольное обследование было проведено в аналогичной последовательности. На осмотр явились 145 больных, включенных в исследование; 3 иногородних пациентов не прибыли в контрольный срок по личным причинам, не связанным с прогрессированием заболевания. По данным компьютерной томографии ОГК у всех обследованных больных рецидива опухоли в культе бронха не зафиксировано.

При стандартной видеобронхоскопии в белом свете в культе резецированного бронха у 109 (75,2%) пациентов значимой патологии не было выявлено, у 25 (17,2%) больных визуализировались гиперпластические изменения, из них у 16 (11,0%) пациентов диагностирована очаговая гиперплазия слизистой оболочки, у 9 (6,2%) – гранулемы, который носили первичный (n=5), как исход гиперпластических изменений, или рецидивный (n=4) характер после эндоскопического удаления во время предыдущего контрольного осмотра. Воспалительные изменения в КБ наблюдались у 11 (7,6%) обследованных больных. В 5 (3,4%) случаях гиперпластические и воспалительные изменения носили выраженный характер, что привело к тяжелой деформации культи бронха, прорезыванию лигатур и/или скрепок. Таким образом, по данным стандартной ВБС, проведенной через 6 месяцев после завершения лечения, не было оснований для заключения о наличии рецидива рака в культе оперированного бронха.

При применении высокотехнологичных эндоскопических методов у пациентов с нормальным состоянием культи бронха дополнительных данных получено не было, подтверждено отсутствие рецидива заболевания. Напротив, при бронхологическом обследовании в режимах AFI и NBI у больных с гиперпластическими или воспалительными изменениями в культе бронха были получены иные данные. Анализ полученных результатов

применения AFI и NBI будет представлен отдельно, сначала для режима аутофлуоресценции, затем для методики «узкого» спектра.

При применении методики AFI в 15 (10,3%) случаях патологическое (сиреневое) свечение не зафиксировано. В 16 (11,0%) наблюдениях отмечена аутофлуоресценция слабой интенсивности, из них – в 10 (6,9%) случаях при очаговой гиперплазии или гранулемах в КБ, в 6 (4,1%) – при воспалительных изменениях оперированного бронха (таблица 8). Выявленные феномены расценены как неопухолевые процессы, что подтверждено данными морфологического исследования биопсийного материала. Определенные диагностические трудности вызвала интерпретация случаев с умеренным сиреневым свечением в режиме AFI, которые составили 5 (3,4%) наблюдений (таблица 8). По данным, полученным на первом этапе исследования, аутофлуоресценция умеренной степени выраженности может наблюдаться не только при предопухолевых (диспластических) процессах, но и, в определенных условиях, при перибронхиальной форме центрального рака легкого. В данной ситуации, полученная диагностическая информация не позволяла сделать заключение о наличии рецидива заболевания, биопсийный материал и последующее динамическое наблюдение этой когорты больных также не подтвердили диагноз местного рецидива. Наличие сиреневого свечения умеренной интенсивности можно объяснить выраженными постхирургическими изменениями КБ, которые проявлялись тяжелой деформацией культи бронха, ассоциированной с воспалительной реакцией и признаками отторжения шовного материала. В 3 (2,1%) случаях диагностировано сиреневое свечение выраженной интенсивности, что позволило предположить ранний рецидив в культе бронха (рисунок 31а, б). Прицельная биопсия подтвердила возврат злокачественного процесса во всех наблюдениях.

Таблица 8 – Характер и выраженность аутофлуоресценции при контрольной бронхоскопии в режиме AFI через 6 месяца после окончания лечения (n=145)

Эндоскопический диагноз	Свечение при AFI			
	Нормальное	Слабое	Умеренное	Интенсивное
Неизменная культя оперированного бронха (n=106)	78 (53,8%)*	28 (19,3%)	-	-
Гиперплазия слизистой оболочки КБ (n=16)	8 (5,5%)	6 (4,1%)	2 (1,4%)	-
Гранулема культи бронха (n=9)	4 (2,8%)	4 (2,8%)	1 (0,7%)	-
Воспалительные изменения слизистой оболочки КБ (n=11)	3 (2,1%)	6 (4,1%)	2 (1,4%)	-
Рецидив (n=3)	-	-	-	3 (2,1%)

Примечание: \* – частота встречаемости диагностического признака значимо выше, чем в сравниваемых подгруппах (p<0,05)

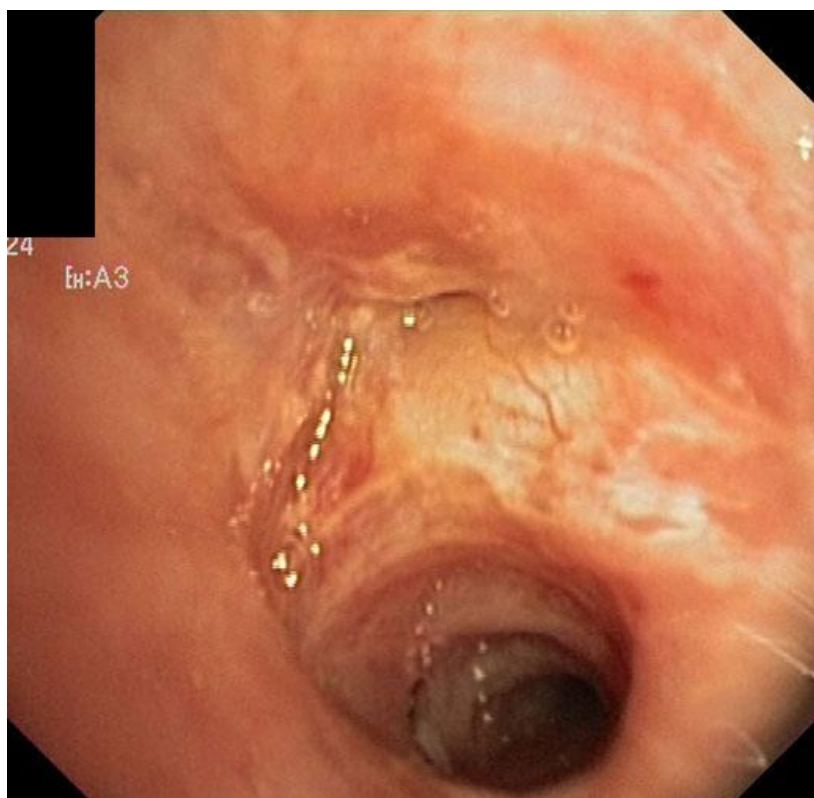


Рисунок 31а – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме «белого» света.  
Культи оперированного бронха

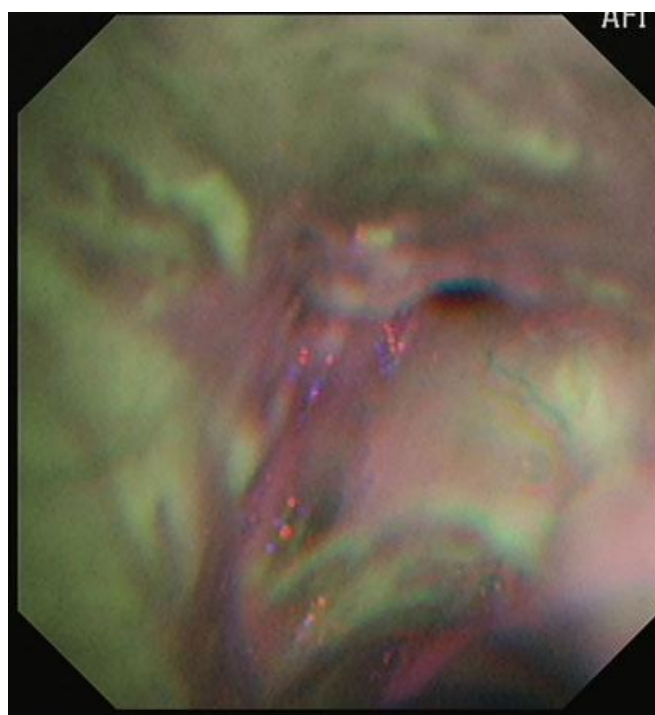


Рисунок 31б – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме AFI. Культи оперированного бронха. Признаки раннего рецидива.

Результаты применения режима «узкого» спектра при контрольной видеобронхоскопии в сроки через 6 месяцев после лечения показывают, что при отсутствии изменений по данным стандартной ВБС и аутофлуоресценции, в культе бронха наблюдается нормальная структура сосудистого рисунка (таблица 9). При гиперпластических и воспалительных процессах в КБ, не обусловленными рецидивом рака, в большинстве случаев выявляется структурный (n=17, 11,7%) или усиленный структурный сосудистый рисунок (n=12, 8,3%). У части больных с изменениями в КБ, но без признаков рецидива, сосуды слизистой оболочки имели звездчатый характер (n=7, 4,8%). У 3 (2,1%) больных по данным NBI-исследования диагностирован местный рецидив, эндоскопическими симптомами которого явились в одном случае «сосудистые петли», в двух наблюдениях – феномен укороченных, утолщенных сосудов (рисунок 32). Указанные изменения топически совпадали с участками выявленной интенсивной патологической аутофлуоресценции. Важно отметить, что петлистый сосудистый рисунок наблюдался у данного больного на предыдущем контрольном обследовании, возможно, этот симптом можно рассматривать в качестве маркера раннего рецидива рака легкого, который проявляется до клинико-рентгенологической или морфологической манифестации злокачественного процесса. В исследование выявлено достаточно большое количество местных рецидивов (2,1%) в ранние сроки (через 6 месяцев) после радикального лечения. По данным литературы, большинство рецидивов в культе бронха реализуются через 12 месяцев после завершения лечения. Однако они уже не носят характер «раннего» процесса, проявляются выраженными клинико-рентгенологическими и эндоскопическими симптомами, и подлежат паллиативному или симптоматическому лечению. Применение высокотехнологичных эндоскопических методов – AFI и NBI, во всех представленных случаях позволило своевременно диагностировать местные рецидивы при минимальных проявлениях злокачественного процесса в культе бронха.

Таблица 9 – Характер изменений сосудистого рисунка культи бронха при контрольной бронхоскопии в режиме NBI через 6 месяца после окончания лечения (n=145)

Эндоскопический диагноз	Структурный сосудистый рисунок	Усиленный структурный сосудистый рисунок	Сосудистый рисунок в виде звездочки или решетки	Короткие утолщенные сосуды	Петлистый сосудистый рисунок	Вытянутые деформированные сосуды
Неизменная культя оперированного бронха (n=106)	69 (47,6%)*	37 (25,5%)	-	-	-	-
Гиперплазия слизистой оболочки КБ (n=16)	9 (6,2%)	5 (3,4%)	2 (1,4%)	-	-	-
Гранулема культи бронха (n=9)	6 (4,1%)	2 (1,4%)	1 (0,7%)	-	-	-
Воспалительные изменения слизистой оболочки КБ (n=11)	2 (1,4%)	5 (3,4%)	4 (2,8%)	-	-	-
Рецидив (n=3)	-	-	-	2 (1,4%)	1 (0,7%)	-

Примечание: \* – частота встречаемости диагностического признака значимо выше, чем в сравниваемых подгруппах (p<0,05)

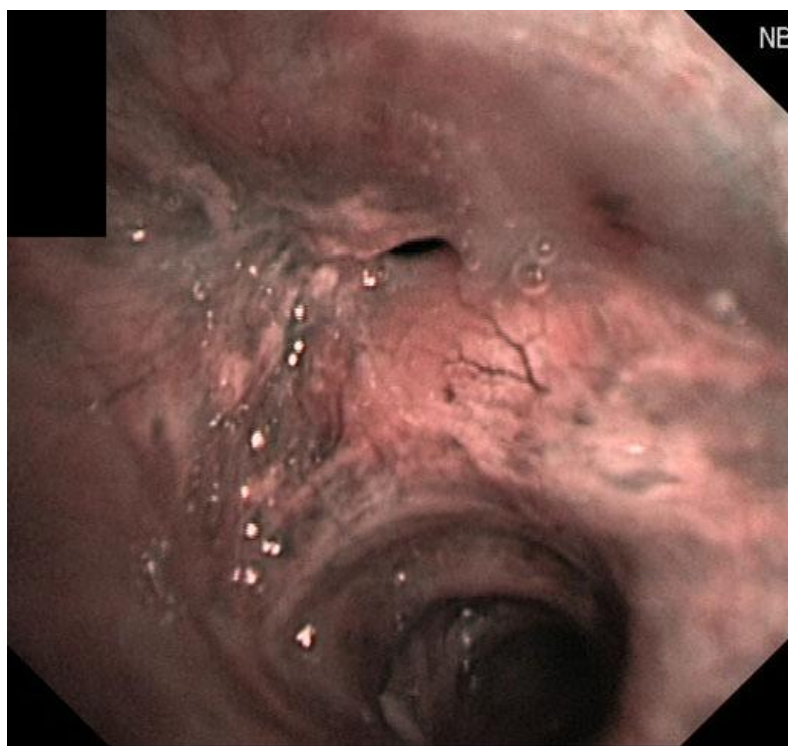


Рисунок 32 – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме NBI. Культи оперированного бронха. Признаки раннего рецидива

Следующее контрольное обследование проводилось через 9 месяцев, оно было выполнено 131 больному. Из исследования были исключены 3 пациента с местными рецидивами, выявленными на предыдущем этапе послеоперационного мониторинга, 9 больных по разным причинам не явились на обследование. При обследовании, включающего комбинированную бронхоскопию, ни в одном случае участков рецидива заболевания в культе оперированного бронха выявлено не было. По данным видеобронхоскопии в белом свете в культе оперированного бронха в 25 (19,1%) случаях диагностированы гиперпластические изменения, из которых 11 (8,4%) были представлены вновь образованными или рецидивные гранулемами КБ, 14 (10,7%) – участками очаговой гиперплазии, в 8 (6,1%) случаях отмечены участки локального воспаления в КБ. Использование режима AFI и NBI во всех случаях подтвердило доброкачественный характер выявленных изменений (таблицы 10, 11).

Таблица 10 – Характер и выраженность аутофлуоресценции при контрольной бронхоскопии в режиме AFI через 9 месяца после окончания лечения (n=131)

Эндоскопический диагноз	Свечение при AFI			
	Нормальное	Слабое	Умеренное	Интенсивное
Неизменная культя оперированного бронха (n=98)	74 (56,5%)*	24 (18,3%)	-	-
Гиперплазия слизистой оболочки КБ (n=14)	7 (5,3%)	6 (4,9%)	1 (0,8%)	-
Гранулема культи бронха (n=11)	5 (3,8%)	5 (3,8%)	1 (0,8%)	-
Воспалительные изменения слизистой оболочки КБ (n=8)	2 (1,5%)	4 (3,1%)	2 (1,5%)	-
Рецидив (n=0)	-	-	-	-

Примечание: \* – частота встречаемости диагностического признака значимо выше, чем в сравниваемых подгруппах (p<0,05)

Таблица 11 – Характер изменений сосудистого рисунка культи бронха при контрольной бронхоскопии в режиме NBI через 9 месяца после окончания лечения (n=131)

Эндоскопический диагноз	Структурный сосудистый рисунок	Усиленный структурный сосудистый рисунок	Сосудистый рисунок в виде звездочки или решетки	Короткие утолщенные сосуды	Петлистый сосудистый рисунок	Вытянутые деформированные сосуды
Неизменная культя оперированного бронха (n=98)	60 (45,8%)*	38 (29,0%)	-	-	-	-
Гиперплазия слизистой оболочки КБ (n=14)	8 (6,1%)	6 (4,9%)	-	-	-	-
Гранулема культи бронха (n=11)	5 (3,8%)	4 (3,1%)	2 (1,5%)	-	-	-
Воспалительные изменения слизистой оболочки КБ (n=8)	3 (2,3%)	4 (3,1%)	1 (0,8%)	-	-	-
Рецидив (n=0)	-	-	-	-	-	-

Примечание: \* – частота встречаемости диагностического признака значимо выше, чем в сравниваемых подгруппах (p<0,05)

На этом этапе послеоперационного мониторинга не отмечено появления новых изменений в КБ. Снижение количества воспалительных процессов объясняется завершением процессов постхирургической реабилитации у большинства пациентов. Во всех случаях эндоскопический диагноз с использованием методик AFI и NBI был подтвержден результатами морфологического исследования, при котором также не выявлено признаков рецидива злокачественного процесса в культе бронха.

При контрольном осмотре через 12 месяцев после лечения комплексная ВБС проведена 122 больным. Общее количество гиперпластических и воспалительных процессов КБ составило 25,4%. В 4 (3,3%) случаях эндоскопически был выявлен рецидив в культе бронха, в 1 (0,8%) – метахронная опухоль в средней трети трахеи. Следует отметить, во всех случаях рецидива рака стандартная видеобронхоскопия в режиме WLI не позволила обнаружить наличие опухолевого процесса (таблица 12).

Таблица 12 – Результаты комплексного эндоскопического обследования через 12 месяцев после окончания лечения (n=122)

Эндоскопический диагноз	При WLI-исследовании	При AFI-исследовании	При NBI-исследовании
Неизменная КБ (n=85)	91 (74,6%)	85 (69,7%)	85 (69,7%)
Неопухолевые изменения (n=31)	31 (25,4%)	31 (25,4%)	31 (25,4%)
Подтвержденный рецидив (n=4)	-	4 (3,3%)	4 (3,3%)
Метахронный рак трахеи (n=1)	-	1 (0,8%)	1 (0,8%)
Неподтвержденный рецидив (n=1)	-	1 (0,8%)	1 (0,8%)

Участки злокачественного роста были диагностированы с помощью уточняющих эндоскопических технологий (аутофлуоресценция и методика узкого спектра) с прицельной биопсией из зоны интереса. Эндоскопическими симптомами рецидивов рака легкого в режиме АFI явились участки выраженного сиреневого свечения в культе бронха (таблица 13), в режиме NBI – патологические изменения сосудистого рисунка в виде петлистых (n=1) или утолщенные коротких сосудов (n=2), у одного больного наблюдалось сочетание этих вариантов (таблица 14). При ВБС в белом свете данные изменения проявлялись либо наличием «неровного» дна культи бронха, либо воспалительными изменениями, вызванными отторжением (прорезыванием) лигатур, либо их сочетанием, что, по данным литературы и результатам наших предыдущих исследований, не является прямыми или косвенными эндоскопическими признаками развившегося рецидива. При бронхоскопии в белом свете основными проявлениями рецидива является наличие бугристого опухолевого образования и перибронхиальной инфильтрации в культе бронха. В 1 (0,8%) случае результаты уточняющей ВБС были расценены как рецидив заболевания, локально, диаметром до 3 мм дна культи бронха наблюдались интенсивное сиреневое свечение и патологически деформированный сосудистый рисунок смешанного характера. При гистологическом исследовании биопсийного материала – признаки фиброза, хронического воспаления. При дальнейшем наблюдении этого пациента в течение 2-го года мониторинга, данных за рецидив заболевания не получено. Вероятнее всего, причиной ложно-положительного эндоскопического заключения явились локальность изменений, которые были обусловлены сочетанием постхирургических явлений в КБ и наличием выраженного сопутствующего хронического обструктивного бронхита. При истинном местном рецидиве усиление аутофлуоресценции и изменения сосудов в дне культи бронха носили диффузный характер.

Таблица 13 – Характер и выраженность аутофлуоресценции при контрольной бронхоскопии в режиме AFI через 12 месяца после окончания лечения (n=122)

Эндоскопический диагноз	Свечение при AFI			
	Нормальное	Слабое	Умеренное	Интенсивное
Неизменная культя оперированного бронха (n=85)	65 (53,3%)*	20 (16,3%)	-	-
Гиперплазия слизистой оболочки КБ (n=11)	3 (2,6%)	7 (5,7%)	1 (0,8%)	-
Гранулема культи бронха (n=12)	6 (4,9%)	5 (4,1%)	1 (0,8%)	-
Воспалительные изменения слизистой оболочки КБ (n=8)	3 (2,6%)	3 (2,6%)	1 (0,8%)	1 (0,8%) локальное свечение, неподтвержденный рецидив
Подтвержденный рецидив (n=4)	-	-	-	4 (3,3%)
Метахронный рак трахеи (n=1)	-	-	-	1 (0,8%)

Примечание: \* – частота встречаемости диагностического признака значимо выше, чем в сравниваемых подгруппах (p<0,05)

Таблица 14 – Характер изменений сосудистого рисунка культи бронха при контрольной бронхоскопии в режиме NBI через 12 месяца после окончания лечения (n=122)

Эндоскопический диагноз	Структурный сосудистый рисунок	Усиленный структурный сосудистый рисунок	Сосудистый рисунок в виде звездочки или решетки	Короткие утолщенные сосуды	Петлистый сосудистый рисунок	КУС + ПСС
Неизменная культя оперированного бронха (n=85)	64 (53,5%)*	21 (17,2%)	-	-	-	-
Гиперплазия слизистой оболочки КБ (n=11)	6 (4,9%)	4 (3,3%)	1 (0,8%)	-	-	-
Гранулема культи бронха (n=12)	6 (4,9%)	4 (3,3%)	2 (1,6%)	-	-	-
Воспалительные изменения слизистой оболочки КБ (n=8)	3 (2,5%)	3 (2,5%)	1 (0,8%)	-	-	1 (0,8%) локальные изменения, неподтвержденный рецидив
Подтвержденный рецидив (n=4)	-	-	-	2 (1,6%)	1 (0,8%)	1 (0,8%)
Метахронный рак трахеи (n=1)	-	-	-	1 (0,8%)	-	-

Примечание: \* – частота встречаемости диагностического признака значимо выше, чем в сравниваемых подгруппах (p<0,05)

Очередное контрольное обследование через 18 месяцев после завершения лечения было проведено 116 пациентам. При стандартной видеобронхоскопии в режиме WLI, а также при использовании дополнительных методов (аутофлуоресценция и режим «узкого» спектра) в культе резецированного бронха ни в одном случае не было выявлено изменений, характерных для опухолевого роста. Однако в 2 случаях гистологическое исследование биопсийного материала показало наличие рецидива плоскоклеточного рака (таблица 15). По нашему мнению, причинами ложно-отрицательных диагнозов послужило неоднозначное сочетание эндоскопических симптомов у больных с выраженной деформацией культи бронха, что создавало значительные технические трудности в процессе выполнения ВБС (рисунок 33 а-в). В обоих случаях отмечено наличие сиреневого свечения умеренной интенсивности и изменений сосудов – в одном наблюдении в виде «звездочки», в другом – также в виде «звездочки» на фоне усиленного, но структурного сосудистого рисунка (таблицы 16, 17).

Таблица 15 – Результаты комплексного эндоскопического обследования через 18 месяцев после окончания лечения (n=116)

Заключительный диагноз	При WLI-исследовании	При AFI- и NBI-исследовании	Диагноз по результатам биопсии
Неизменная КБ (n=89)	89 (76,7%)	89 (76,7%)	89 (76,7%)
Неопухолевые изменения (n=25)	27 (23,3%)	27 (23,3%)	25 (21,6%)
Рецидив (n=2)	-	-	2 (1,7%)

Таблица 16 – Характер и выраженность аутофлуоресценции при контрольной бронхоскопии в режиме AFI через 18 месяца после окончания лечения (n=116)

Эндоскопический диагноз	Свечение при AFI			
	Нормальное	Слабое	Умеренное	Интенсивное
Неизменная культя оперированного бронха (n=89)	68 (58,6%)*	21 (18,1%)	-	-
Гиперплазия слизистой оболочки КБ (n=9)	4 (3,4%)	4 (3,4%)	1 (0,9%) – рецидив по данным биопсии	-
Гранулема культи бронха (n=9)	5 (4,3%)	4 (3,4%)	-	-
Воспалительные изменения слизистой оболочки КБ (n=9)	4 (3,4%)	4 (3,4%)	1 (0,9%) – рецидив по данным биопсии	-

Примечание: \* – частота встречаемости диагностического признака значимо выше, чем в сравниваемых подгруппах (p<0,05)

Таблица 17 – Характер изменений сосудистого рисунка культи бронха при контрольной бронхоскопии в режиме NBI через 18 месяца после окончания лечения (n=116)

Эндоскопический диагноз	Структурный сосудистый рисунок	Усиленный структурный сосудистый рисунок (УСР)	Сосудистый рисунок в виде звездочки	Сосудистый рисунок в виде звездочки на фоне УСР	Петлистый сосудистый рисунок	Вытянутые деформированные сосуды
Неизменная культя оперированного бронха (n=89)	66 (56,9%)*	23 (19,8%)	-	-	-	-
Гиперплазия слизистой оболочки КБ (n=9)	6 (5,2%)	2 (1,7%)	1 (0,9%) – рецидив по данным биопсии	-	-	-
Гранулема культи бронха (n=9)	4 (3,4%)	4 (3,4%)	1 (0,9%)	-	-	-
Воспалительные изменения слизистой оболочки КБ (n=9)	4 (3,4%)	4 (3,4%)	-	1 (0,9%) – рецидив по данным биопсии	-	-

Примечание: \* – частота встречаемости диагностического признака значимо выше, чем в сравниваемых подгруппах (p<0,05)

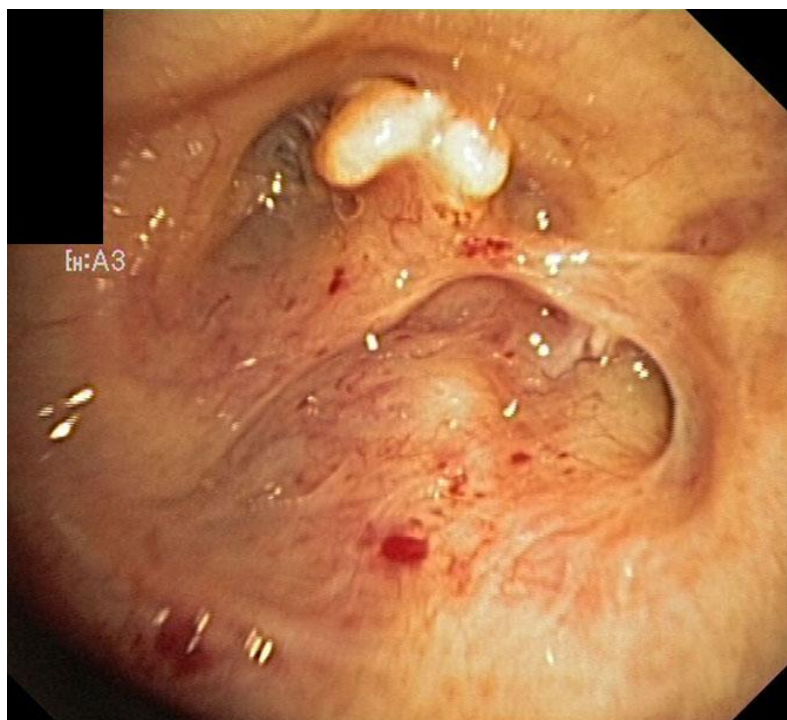


Рисунок 33а – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме «белого» света. Культи оперированного бронха. Выраженные постхирургические изменения



Рисунок 33б – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме AFI. Культи оперированного бронха. Выраженные постхирургические изменения



Рисунок 33в – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме NBI. Культи оперированного бронха. Выраженные постхирургические изменения

Заключительное эндоскопическое исследование по представленной методике было проведено 103 больным, в сроки – через 24 месяца после завершения лечения. По данным СКТ органов грудной клетки и ВБС в белом свете признаков рецидива в культе оперированного бронха не определялось. Дополнительное применение уточняющих видеобронхологических методов позволило выявить 2 местных рецидива, эндоскопическими симптомами которых являлись усиленное сиреневое свечение слизистой в области «дна» культи бронха при аутофлуоресценции (таблица 18) и деформированный сосудистый рисунок в этой же зоне, в 1 случае в виде петель, в 1 случае – коротких утолщенных сосудов (таблица 19).

Таблица 18 – Характер и выраженность аутофлуоресценции при контрольной бронхоскопии в режиме AFI через 24 месяца после окончания лечения (n=103)

Эндоскопический диагноз	Свечение при AFI			
	Нормальное	Слабое	Умеренное	Интенсивное
Неизменная культя оперированного бронха (n=78)	64 (62,1%)*	14 (13,6%)	-	-
Гиперплазия слизистой оболочки КБ (n=7)	4 (3,9%)	3 (2,9%)	-	-
Гранулема культи бронха (n=8)	3 (2,9%)	5 (4,9%)	-	-
Воспалительные изменения слизистой оболочки КБ (n=8)	5 (4,9%)	2 (1,9%)	-	-
Рецидив (n=2)	-	-	-	2 (1,9%)

Примечание: \* – частота встречаемости диагностического признака значимо выше, чем в сравниваемых подгруппах (p<0,05)

Таблица 19 – Характер изменений сосудистого рисунка культи бронха при контрольной бронхоскопии в режиме NBI через 24 месяца после окончания лечения (n=103)

Эндоскопический диагноз	Структурный сосудистый рисунок	Усиленный структурный сосудистый рисунок	Сосудистый рисунок в виде звездочки	Короткие утолщенные сосуды	Петлистый сосудистый рисунок	Вытянутые деформированные сосуды
Неизменная культя оперированного бронха (n=78)	55 (53,4%)*	23 (22,3%)	-	-	-	-
Гиперплазия слизистой оболочки КБ (n=7)	3 (2,9%)	3 (2,9%)	1 (0,9%)	-	-	-
Гранулема культи бронха (n=8)	5 (4,9%)	3 (2,9%)	-	-	-	-
Воспалительные изменения слизистой оболочки КБ (n=8)	5 (4,9%)	3 (2,9%)	-	-	-	-
Рецидив (n=2)	-	-	-	1 (0,9%)	1 (0,9%)	-

Примечание: \* – частота встречаемости диагностического признака значимо выше, чем в сравниваемых подгруппах (p<0,05)

Прицельная биопсия, выполненная из данных участков, позволила получить морфологическое подтверждение диагноза рецидива опухоли в обоих наблюдениях. В 1 наблюдении было получено ложно-положительное эндоскопическое заключение (выраженная аутофлуоресценция и сосудистый рисунок в вытянутых, деформированных сосудов) без морфологических данных о наличии рецидива. Полученная информация позволяет предположить, что для рецидивных опухолей бронха NBI-симптом вытянутых, деформированных сосудов не является патогномоничным, в отличие от первичного эндобронхиального рака.

Таким образом, использование высокотехнологичных эндоскопических методов (аутофлуоресценция и методика «узкого» спектра) при контрольном обследовании у больных, оперированных по поводу центрального рака легкого II-III стадии, позволило выявить ранние рентгеногегативные рецидивы опухоли в культе оперированного бронха. По результатам двухлетнего мониторинга рецидивы рака в КБ были выявлены в 11 (7,4%) случаев, из них в 9 (6,1%) наблюдениях они диагностированы при использовании уточняющих эндоскопических методов ( $p < 0,05\%$ ), без отсутствия данных за возврат заболевания при стандартной ВБС в белом свете. В 2 (1,4%) случаях диагноз рецидива был установлен при морфологическом исследовании биопсийного материала из культы оперированного бронха. В 2 (1,4%) наблюдениях были получены ложно-положительные эндоскопические заключения, обусловленные техническими трудностями при осмотре зоны интереса. В 1 (0,7%) случае при ВБС в режиме аутофлуоресценции и NBI была выявлена ранняя метахронная опухоль трахеи без рецидива в культе оперированного бронха.

Показатели диагностической эффективности применения высокотехнологичных уточняющих методов ВБС на этапах послеоперационного мониторинга больных центральным раком легкого

составили: чувствительность – 81,8%, специфичность – 98,5%, точность – 97,3%, что позволяет рекомендовать их для включения в диагностический алгоритм динамического наблюдения онкологических пациентов.

### **3.4. Характеристика эндоскопических изменений у больных ХЗЛ**

На основании полученных данных о наличии характерных (усиленное сиреневое сечение при аутофлуоресцентной видеобронхоскопии) и патогномоничных (определенные изменения сосудистого рисунка слизистой оболочки бронхиального дерева при ВБС в режиме NBI, описанные выше) эндоскопических признаков центрального рака легкого, которые выявляются уже на начальных стадиях злокачественного процесса, была предпринята попытка оценить диагностическую эффективность высокотехнологичных бронхоскопических методик в выявлении предопухолевых изменений бронхиального эпителия. В исследование включены результаты обследования 102 пациента с хроническими заболеваниями легких (хронический бронхит, ХОБЛ, пневмония, бронхоэктатической болезнью, посттуберкулезными изменениями легких), которые по наличию пульномологической патологии могли бы относиться к группе риска и не имевшие симптомов и/или признаков клинической манифестации центрального рака легкого. Большая часть (n=72, 70,6%) больных была направлена на исследование участковыми терапевтами или пульмонологами, часть (n=30, 29,4%) обратились самостоятельно. У всех обследованных пациентов первоначально была проведена СКТ органов грудной клетки, при которой не было выявлено данных за опухолевую патологию.

При стандартном видеоэндоскопическом исследовании в белом свете у 28 (27,5%) пациентов визуальных изменений в бронхиальном дереве не зарегистрировано. У 74 (72,5%) больных при WLI были обнаружены различные патологические изменения со стороны слизистой оболочки трахео-бронхиального дерева. Чаще всего наблюдался атрофический

эндобронхит, который был диагностирован у 38 (37,3%) больных, у всех пациентов он носил двусторонний характер, при этом в 33 (32,4%) случаях процесс был очаговый, в 5 (4,9%) – диффузный. Смешанный эндобронхит, сочетающий в себе признаки очагового атрофического и на его фоне катарального эндобронхита I-II степени, обнаружен у 8 (7,8%) больных. Деформирующий эндобронхит выявлен у 10 (9,8%) пациентов, при этом в 2 (1,9%) случаях он носил диффузный, в 2 (1,9%) – очаговый характер, у 6 (5,9%) больных выявлены признаки фиброза стенок бронхов. Катаральный эндобронхит в стадии затухающего обострения был зафиксирован в 6 (5,9%) наблюдениях.

Следует отметить, что у 12 (11,8%) больных были выявлены объемные образования или признаки компрессии бронха, которые наблюдались на фоне эндобронхита (ЭБ) различного характера. Из них, у 4 (3,9%) пациентов наблюдались признаки сдавления бронха извне без изменения слизистой оболочки. У 2 (1,9%) больных обнаружены доброкачественные образования (ДО) сегментарного бронха и у 1 (0,9%) – долевого бронха. При видеобронхоскопии в белом свете эти образования имели эндоскопические признаки полипа (рисунок 34 а-в), папилломы или хондромы бронха соответственно, что было подтверждено при морфологическом исследовании. У 3 (2,9%) больных выявлены эндоскопические признаки перибронхиальной компрессии бронхов и у 2 (1,9%) пациентов при WLI диагностированы злокачественные опухоли. В последнем случае изменения носили характерные признаки для ЦРЛ, в одном случае наблюдались участки бугристой инфильтрации слизистой оболочки бронха, в другом было выявлено экзофитное объемное образование с бугристой поверхностью. При визуализации перибронхиальной компрессии на слизистой оболочке бронха отмечалось уплотнение, утолщение, неровность, бугристость, сглаженность хрящевого рельефа, что не исключало наличие новообразования и требовало уточняющей диагностики.

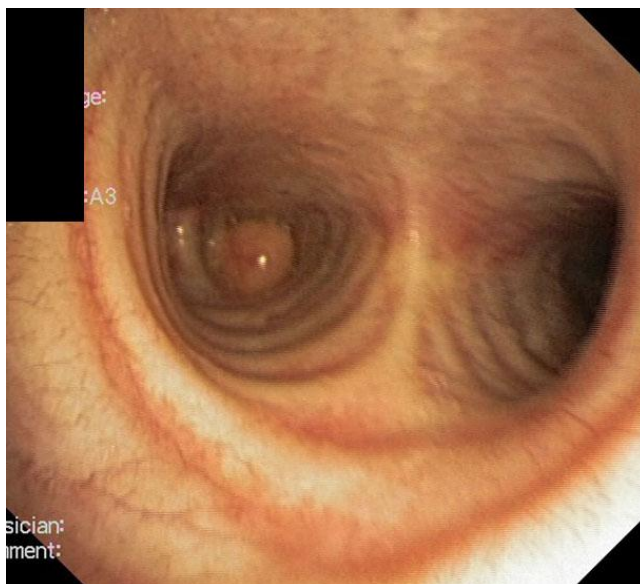


Рисунок 34а – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме «белого» света.

Полип бронха

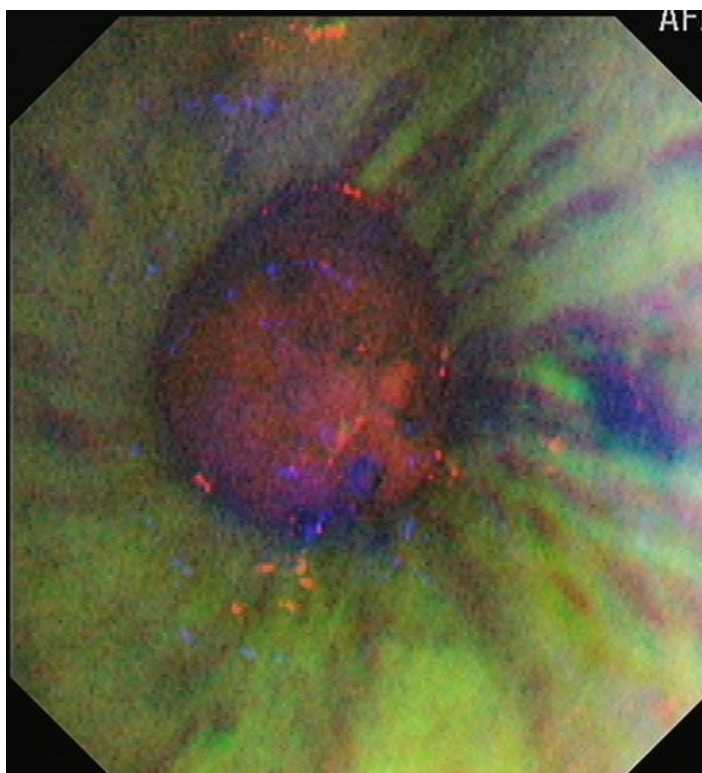


Рисунок 34б – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме AFI.

Полип бронха

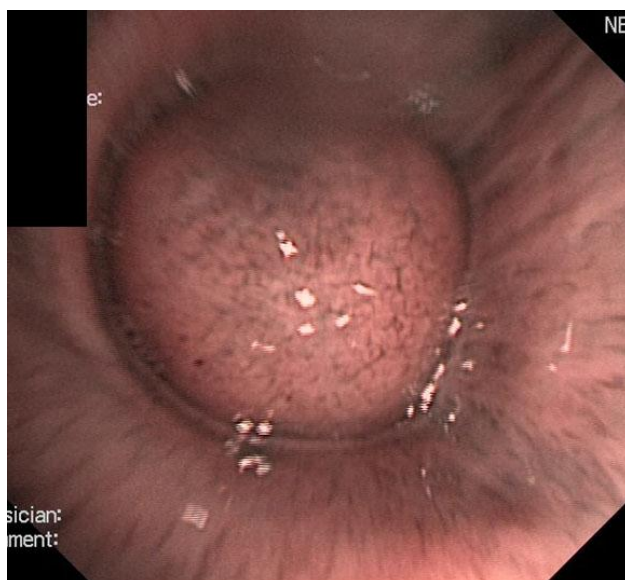


Рисунок 34в – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме NBI.

#### Полип бронха

При видеобронхоскопии в режиме аутофлуоресценции нормальное зеленое свечение зарегистрировано в 77 (75,5%) наблюдениях: у всех больных с визуально неизменной слизистой оболочкой, у 34 (33,3%) – с атрофическим ЭБ и у 13 (12,7%) пациентов с доброкачественными деформирующими или объемными изменениями бронхов (таблица 20). Слабое по интенсивности сиреневое свечение было зарегистрировано в 17 (16,7%) случаях, у больных с различными вариантами ЭБ, преимущественно катарального или смешанного характера. Умеренное сиреневое свечение зафиксировано в 4 (3,9%) случаях: 2 – при смешанном эндобронхите, 1 – при перибронхиальной компрессии, 1 – при фиброзе. Выраженное сиреневое свечение при АFI было выявлено в 4 (3,9%) наблюдениях: у 2 больных с диагностированными злокачественными новообразованиями, что подтверждало результаты ВБС в белом свете. Кроме того, выраженное сиреневое свечение наблюдалось еще в 2 случая с компрессией бронха, один из которых носил перибронхиальный характер, другой – в виде сдавления извне. Интенсивный характер аутофлуоресценции требовал исключения злокачественного процесса.

Таблица 20 – Характер и выраженность аутофлуоресценции при видеобронхоскопии в режиме AFI у больных ХЗЛ (n=102)

Эндоскопический диагноз	Свечение при AFI			
	Нормальное	Слабое	Умеренное	Интенсивное
Без эндоскопических изменений (n=28)	28 (27,5%)	-	-	-
Атрофический ЭБ (n=38)	34 (33,3%)*	4 (3,9%)		
Смешанный ЭБ (n=8)	-	6 (5,9%)*	2 (1,9%)	-
Деформирующий ЭБ (n=10)	9 (8,8%)*	-	1 (0,9%)	-
Катаральный ЭБ (n=6)	-	6 (5,9%)	-	-
ДО (n=3)	3 (2,9%)	-	-	-
Сдавление бронха извне (n=4)	3 (2,9%)	1 (0,9%)	-	-
Перибронхиальная компрессия (n=3)	-	-	1 (0,9%)	2 (1,9%)
Впервые выявленный ЦРЛ (n=2)	-	-	-	2 (1,9%)

Примечание: \* – частота встречаемости диагностического признака значимо выше, чем в сравниваемых подгруппах ( $p < 0,05$ )

Завершающим этапом эндоскопической диагностики изменений на слизистой оболочке бронхов был осмотр в режиме NBI. У больных с неизменной слизистой оболочкой бронхиального дерева в подавляющем большинстве случаев – 26 (25,5%) имела структурный сосудистый рисунок (таблица 21). При отсутствии объемных и деформирующих изменений ТБД, независимо от типа эндобронхита, во всех случаях наблюдался структурный и усиленный структурный сосудистый рисунок слизистой оболочки бронхов, который также отмечен при доброкачественных опухолях (таблица 21). При деформирующем бронхите и фиброзе стенки бронха в большинстве наблюдений, у 6 из 10 больных, отмечен сосудистый рисунок в виде решетки и звездочки.

У больных с новообразованиями, которые на предыдущих этапах диагностического процесса интерпретированы как злокачественные, при NBI-исследовании на поверхности опухоли в обоих случаях определялись короткие утолщенные сосуды, что подтверждало диагноз центрального рака легкого, и было окончательно верифицировано при комплексном морфологическом исследовании биопсийного материала. Подозрение на наличие злокачественного процесса было высказано в 3 (2,9%) случаях при перибронхиальной компрессии. Основанием для такого предположения послужило наличие в зоне интереса симптома «вытянутых деформированных сосудов», которые совпадали с участками интенсивной или умеренной аутофлуоресценции. Однако при анализе морфологического материала эндоскопический диагноз в этих наблюдениях не подтвердился, но были диагностированы предопухолевые изменения, в 2-х случаях дисплазия бронхиального эпителия II степени, в 1 – дисплазия II-III степени, что позволяет отнести этих больных в группу риска по раку легкого и рекомендовать динамическое наблюдение с видеобронхоскопическим мониторингом.

Таблица 21 – Характер изменений сосудистого рисунка слизистой оболочки бронхов при видеобронхоскопии в режиме NBI у больных ХЗЛ (n=102)

Эндоскопический диагноз	Структурный сосудистый рисунок	Усиленный структурный сосудистый рисунок	Сосудистый рисунок в виде звездочки или решетки	Короткие утолщенные сосуды	Петлистый сосудистый рисунок	Вытянутые деформированные сосуды
Без эндоскопических изменений (n=28)	26 (25,5%)*	2 (1,9%)	-	-	-	-
Атрофический ЭБ (n=38)	30 (29,4%)*	8 (7,8%)	-	-	-	-
Смешанный ЭБ (n=8)	2 (1,9%)	6 (5,9%)*	-	-	-	-
Деформирующий ЭБ (n=10)	2 (1,9%)	2 (1,9%)	6 (5,9%)	-	-	-
Катаральный ЭБ (n=6)	-	6 (5,9%)	-	-	-	-
ДО (n=3)	1	2 (1,9%)	-	-	-	-
Сдавление бронха извне (n=4)	3 (2,9%)	1 (0,9%)	-	-	-	-
Перибронхиальная компрессия (n=3)	-	-	-	-	-	3 (2,9%)
ЦРЛ (n=2)	-	-	-	2 (1,9%)	-	-

Примечание: \* – частота встречаемости диагностического признака значимо выше, чем в сравниваемых подгруппах (p<0,05)

Таким образом, применение уточняющих эндоскопических методов при видеобронхоскопическом обследовании больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких позволило в 1,9% случаев выявить скрытый, клинически и рентгенологически не манифестирующий центральный рак легкого и в 2,9% случаев – диспластические (предопухолевые) изменения бронхиального эпителия II-III степени. В последнем случае, при ВБС в белом свете не определялось значимых изменений со стороны слизистой оболочки бронхов (рисунок 35а). Симптомами предопухолевых изменений являлись интенсивное сиреневое свечение в режиме AFI (рисунок 35б) и деформация сосудистого рисунка в виде коротких утолщенных (рисунок 35в) или вытянутых деформированных сосудов в режиме NBI. Данная эндоскопическая семиотика совпадает с проявлениями центрального рака легкого и является показанием для селективной биопсии. Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения высокотехнологичных видеобронхоскопических методов в алгоритме обследования не только у больных с подозрением на центральный рак легкого или относящихся к группе риска по этому заболеванию, но и при рутинном обследовании пациентов с ХЗЛ.

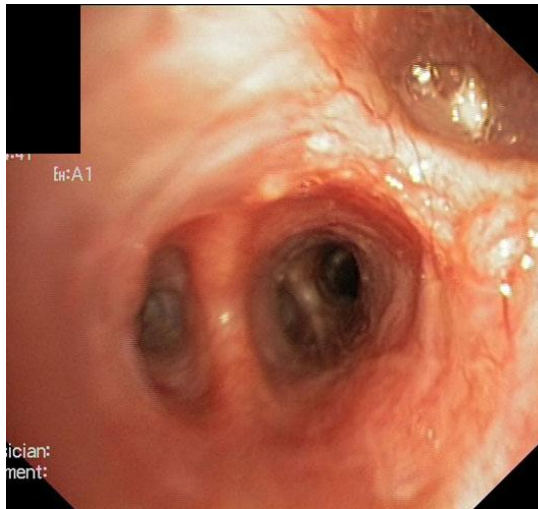


Рисунок 35а – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме «белого» света.  
Дисплазия слизистой оболочки междолевой шпоры слева

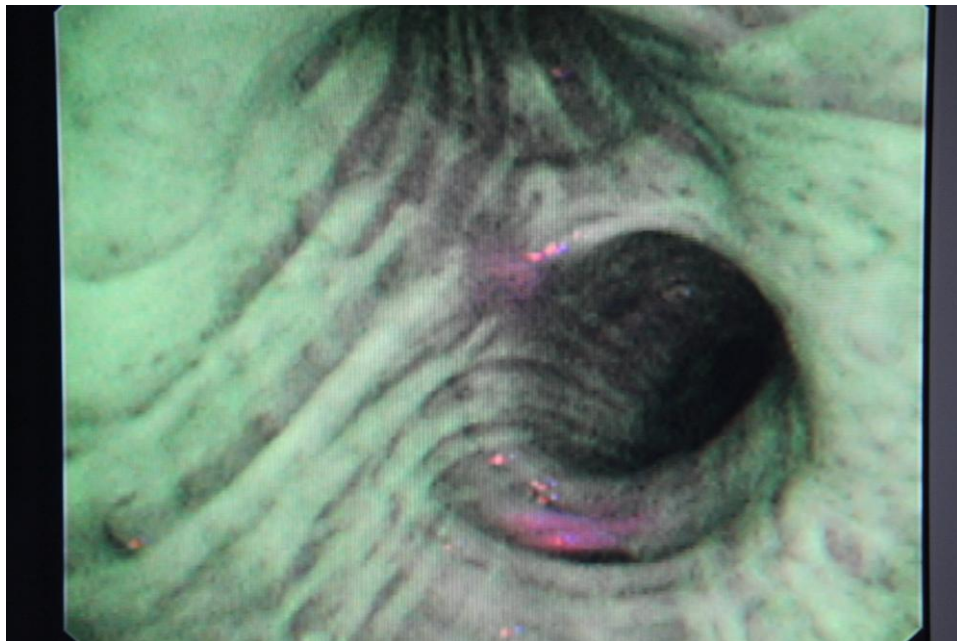


Рисунок 35б – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме AF1. Дисплазия  
слизистой оболочки межсегментарной шпоры слева

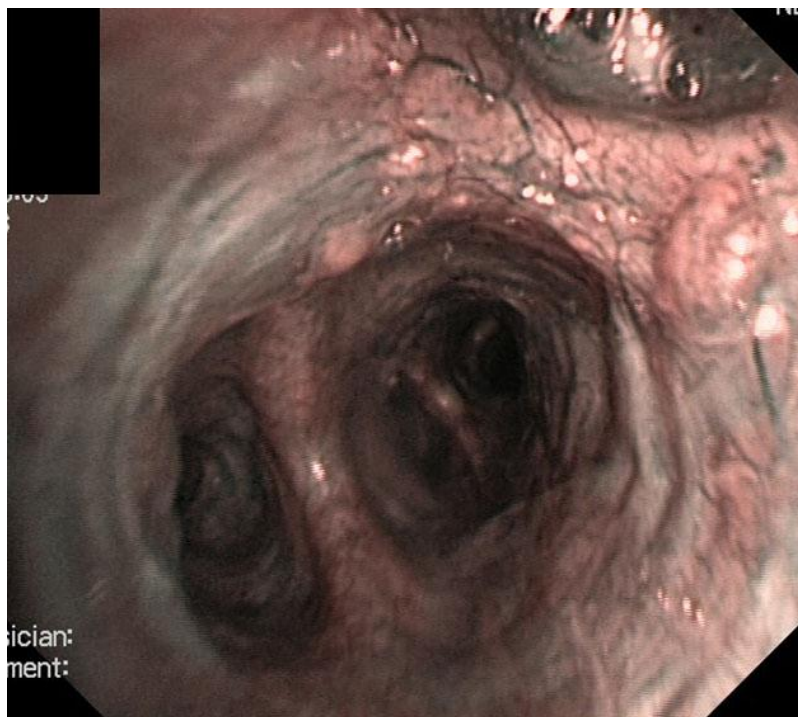


Рисунок 35в – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме NBI. Дисплазия слизистой оболочки междолевой шпоры слева

## ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Основным методом первичной и уточняющей диагностики центрального рака легкого является бронхоскопия в белом свете (WLI). Метод исследования имеет достаточно высокую эффективность (до 74%), применение данной методики приводит к существенному количеству диагностических ошибок. Возможности традиционной бронхоскопии в белом свете ограничены, всего удается диагностировать изменения на слизистой оболочке бронхов протяженностью не менее 20 мм, тогда как ранние формы рака легкого имеют значительно меньшие размеры и различные эндоскопические признаки. На сегодняшний день перспективными высокотехнологичными уточняющими эндоскопическими методиками являются аутофлуоресценция (AFI) и исследование в узкоспектральном пучке света (NBI-методика).

В литературе отсутствуют единые данные о возможностях высокотехнологичных (уточняющих) эндоскопических методик, нет систематизированных эндоскопических критериев оценки предопухолевых изменений и не манифестирующих очагов бронхогенного рака.

В исследование были включены 349 пациентов с подозрением на первичный рак легкого, с хроническими заболеваниями легких и пациенты, получившие комбинированное и хирургическое лечение по поводу рака легкого. Пациенты были распределены по группам: I группа – 99 больных с диагнозом направления очаговое образование, опухоль, подозрение на первичный рак легкого, в группе проводилась оценка эффективности уточняющих эндоскопических методик при первичной диагностике центрального рака легкого и выявлении скрытых очагов полинеоплазии; II группа – 148 пациента, получивших комбинированное и хирургическое лечение по поводу рака легкого, которым проводился эндоскопический контроль на этапах послеоперационного мониторинга и оценка

эффективности ВБС в режимах АFI и NBI в условиях динамического наблюдения радикально пролеченных больных; III группа – 102 пациента с хроническими заболеваниями легких (хронический бронхит, пневмония, бронхоэктатической болезнью, посттуберкулезными изменениями легких), оценивались диагностические возможности аутофлуоресцентной и узкоспектральной видеобронхоскопии в выявлении предраковых изменений слизистой оболочки бронхов.

Представленное исследование проводилось с проведено с разрешения Локального этического комитета НИИ онкологии Томского НИМЦ, протокол заседания № 9 от 25.04.2013. Во всех случаях было получено письменное информированное согласие пациентов на включение в исследование и проведение комплексного эндоскопического исследования трахеобронхиального дерева.

Всем больным проводили комплексное эндоскопическое исследование, включающее в себя проведение стандартной видеобронхоскопии в белом свете, а также в режимах аутофлуоресценции и узкоспектральной эндоскопии. На первом этапе эндоскопического исследования бронхиального дерева выполнялся тщательный последовательный осмотр бронхов в белом свете (стандартная видеобронхоскопия). Бронхиальное дерево оценивалось с целью диагностики минимальных патологических участков слизистой оболочки. Далее для выявления критериев возможной злокачественной трансформации в минимальных патологических очагах, выявленных при стандартной бронхоскопии, проводилось исследование в аутофлуоресцентном режиме. В узкоспектральном режиме производится оценка сосудистого рисунка в патологических участках слизистой оболочки бронхиального дерева.

После комплексного эндоскопического осмотра из участков опухоли, других выявленных патологических изменений слизистой оболочки, из

культы резецированного бронха и с противоположной симметричной стороны легкого из зон наиболее частой локализации опухолевого процесса проводили забор материала на комплексное морфологическое исследование, которое проводилось по стандартной методике.

При диагностическом осмотре в режиме АFI не измененная слизистая оболочка имеет зеленое свечение, патологические участки – слабое, умеренное или выраженное сиреневое свечение. Из 61 (61,6%) случая с выявленными на первом этапе экзофитными образованиями в просвете бронхов, в 58 (58,6%) случаях при эндоскопическом исследовании в режиме АFI наблюдалось выраженное сиреневое свечение, что является прямым признаком наличия злокачественной опухоли. Данные эндоскопические симптомы зафиксированы у 56 (56,6%) больных со злокачественными новообразованиями, которые были диагностированы при ВБС в режиме «белого света».

Кроме того, исследование в режиме АFI позволило достоверно сделать заключение о наличии ЦРЛ в случаях с неоднозначным эндоскопическим заключением при ВБС в режиме «белого света». В 2 (2,0%) наблюдениях с первично неоднозначным эндоскопическим заключением было выявлено интенсивное сиреневое свечение. При анализе 3 оставшихся случаев с экзофитами в просвете бронхов, составивших подгруппу диагностических трудностей, установлено, что в 2 (2,0%) наблюдениях с поражением субсегментарного бронха, в 1 (1,0%) – с некротической поверхностью опухоли зафиксировано слабое сиреневое свечение патологического очага, что позволяло однозначно сделать эндоскопическое заключение о наличии или отсутствии ЦРЛ.

На завершающем этапе использовался осмотр в режиме NBI. Режим позволил выявить большой спектр нарушений сосудистого рисунка при различных патологических изменениях на слизистой оболочке трахео-

бронхиального дерева. Полученная информация позволила выделить варианты сосудистых изменений, характерных для воспалительных и доброкачественных процессов слизистой оболочки ТБД, а также три типа нарушения строения сосудистого рисунка, которые наблюдались исключительно при злокачественных новообразованиях бронхиального дерева и могут рассматриваться в качестве патогномоничных эндоскопических симптомов центрального рака легкого.

Таким образом, при эндоскопическом исследовании бронхиального дерева с использованием висотехнологических методик точный эндоскопический диагноз был установлен у 91 (91,0%) больного: центральный рак легкого подтвержден у 89 (89,9%), ЦРЛ достоверно исключен у 2 (2,0%) пациентов, что значимо выше, чем при WLI ( $p < 0,05$ ).

Наиболее частый эндоскопический симптом центрального рака легкого, выявляемый при NBI-исследовании, – «короткие, утолщенные сосуды (КУС)». Данные нарушения представлены отдельными утолщенными, иногда деформированными отрезками сосудов на поверхности объемного образования. Второй по частоте наблюдения тип нарушения сосудистого рисунка со стороны слизистой оболочки бронхов, инфильтрированной опухолью, – «вытянутые, деформированные сосуды (ВДС)». В данном случае эндоскопическая картина была представлена вытянутыми, удлинненными, частично деформированными, тесно прилежащими друг к другу сосудами. Третий по частоте NBI-симптом центрального рака легкого – «петлистые сосуды или петлистая сосудистая сеть (ПСС)». При видеобронхоскопии эти изменения визуализировались в виде тонких или несколько утолщенных, вытянутых деформированных сосудов, которые формировали замкнутые петли.

Симптом КУС был диагностирован в 37 (37,3%) наблюдениях, преимущественно при экзофитных опухолях. Симптом «вытянутые,

деформированные сосуды» наблюдался в 24 (24,2%) случаях у больных с перибронхиальной формой ЦРЛ. Изменения сосудистого рисунка петлистого вида диагностированы у 22 (22,2%) больных, чаще всего при экзофитном раке – в 15 (15,2%), а также при перибронхиальной компрессии – в 7 (7,1%) случаях. Следует отметить, что в ряде случаев, у 6 (6,1%) больных ЦРЛ, при бронхоскопии в режиме NBI в зоне опухоли наблюдались нарушения сосудистого рисунка смешанного типа, что проявлялось сочетанием вышеописанных симптомов, как правило, диагностировалась комбинация 2 различных вариантов патологических сосудов, чаще всего – ВДС и ПСС.

Первично-множественные злокачественные опухоли представляют собой сложную и многогранную проблему современной онкологии. При этом возникновение нескольких опухолей в пределах одного органа обозначают термином «мультицентричность», мультиорганные карциномы чаще определяют как «полиорганный полинеоплазия». Частота их обнаружения варьирует в широких пределах от 3,9 до 16,2 % [Каприн А.Д. и др., 2016; Мерабишвили В.М. и др., 2018].

В представленной работе была выполнена оценка «здоровой» контралатеральной половины бронхиального дерева у пациентов с первичным раком легкого на предмет поиска очагов скрытого синхронного центрального рака легкого. В результате было установлено, что частота встречаемости скрытого первично-множественного центрального рака легких составляет 6,1%. Использование высокотехнологичных уточняющих методик при комплексном эндоскопическом обследовании бронхов позволило диагностировать скрытый первично-множественный (синхронный) рак у 6 пациентов. При этом при предварительном рентгенологическом и КТ-исследовании органов грудной клетки данных за наличие второй опухоли в трахео-бронхиальном дереве не было. Таким образом, диагностическая эффективность по критериям: чувствительность, специфичность, точность при стандартной видеобронхоскопии в выявлении

ПМЗО в контралатеральном легком равнялась 88,9%, видеобронхоскопии с применением аутофлуоресценции и режима узкого спектра – 100% ( $p < 0,05$ ).

При эндоскопическом осмотре в белом свете на здоровой стороне в 9 (9,1%) случаях диагностированы патологические изменения слизистой оболочки бронхов, которые в 4 (4,0%) наблюдениях были расценены как доброкачественные образования, и в 5 (5,1%) случаях, – как возможные злокачественные опухоли (очаги клинически не манифестирующего, синхронного рака легкого). Доброкачественные объемные процессы, при аутофлуоресценции в 2 (2,0%) случаях имели слабое сиреневое свечение, в 1 (1,0%) – умеренное. Однако, в 1 (1,0 %) наблюдении характер свечения был интенсивным, что позволило предположить наличие злокачественной опухоли. У 5 (5,1%) больных с подозрением на полинеоплазию по данным стандартной ВБС, в режиме аутофлуоресценции наблюдалось интенсивное сиреневое свечение, что подтвердило наличие синхронной злокачественной опухоли во всех ранее обнаруженных очагах. В 3 (3,0%) образованиях, расцененных по данным ВБС режиме WLI как доброкачественные, наблюдался упорядоченный сосудистый рисунок, что подтвердило предварительный эндоскопический диагноз. У 1 (1,0%) больного объемное образование, первоначально расцененное по данным WLI, как доброкачественное, в режиме NBI визуализировалось как опухоль, покрытая слизистой оболочкой с укороченными утолщенными сосудами, что является патогномичным симптомом злокачественного новообразования. Следует отметить, что данный очаг в режиме AFI также имел признаки центрального рака в виде выраженного сиреневого свечения на поверхности. В остальных 5 (5,1%) случаях по результатам NBI-исследования наблюдался патологический сосудистый рисунок. Что подтвердило наличие синхронного рака бронха. Диагностическое заключение «Синхронный рак бронха» было подтверждено исследованиями биопсийного материала, во всех 6 (6,1%) случаях был диагностирован плоскоклеточный рак.

Серьезной проблемой в лечении рака легкого является своевременная диагностика рецидива заболевания. Изучив причины смерти больных НМРЛ после радикальных хирургических вмешательств, можно сделать вывод, что большая часть пациентов имели признаки прогрессирования заболевания (87,9 %), при этом развитие местных рецидивов наблюдалось в 20-38,5 % случаев [Пикин О.В. и др., 2011; Давыдов М.И. и др., 2013; Левченко Е.В. и др., 2016]. У 75,4% пациентов развитие местного рецидива рака легкого диагностируется в течение первых 5 лет после оперативного лечения [Барчук А.С. и др., 2013; Добродеев А.Ю. и др., 2016]. Адекватная оценка результатов проведенного лечения рака легкого напрямую зависит от качества динамического наблюдения. Методы лучевой диагностики не позволяют надежно распознавать рецидивные опухоли размером менее 1 см. Основными методами ранней диагностики рецидивов рака легкого после лечения являются эндоскопические методики, при этом, эндоскопическая оценка патологических изменений в культе оперированного бронха также сопряжена со значительными трудностями.

С целью определения диагностической эффективности использования методик АFI и NBI в диагностике рецидивов рака бронхов нами проведен анализ у 148 больных, получивших комбинированное и хирургическое лечение по поводу рака легкого. Из них 75 (50,6%) пациента получили радикальное лечение в условиях торако-абдоминального отделения НИИ онкологии Томского НИМЦ, 73 (49,4%) больным хирургическое и комбинированное лечение было проведено в онкологических и хирургических стационарах различных городов Сибирского Федерального округа (г. Томск, г. Кемерово, г. Новосибирск, г. Красноярск). Исследование проводилось по ранее определенной методике. Последовательно проводилась ВБС в белом свете, затем в режимах АFI и NBI с забором биопсийного материала по показаниям. Анализ и дифференциальная диагностика патологических изменений, выявленных в бронхах, осуществлялась на

основании оценки уровня интенсивности свечения в режиме АFI и характера изменений сосудистого рисунка в режиме узкого спектра, с учетом эндоскопической семиотики, систематизированной по результатам первого этапа проведенного исследования.

В нашем исследовании использование высокотехнологичных эндоскопических методик (аутофлуоресценция и методика «узкого» спектра) при контрольном обследовании у больных, оперированных по поводу центрального рака легкого II-III стадии, позволило выявить ранние рентгенонегативные рецидивы опухоли в культе оперированного бронха в 4,5 раза чаще при стандартном бронхологическом обследовании. Действительно, по результатам двухлетнего мониторинга рецидивы рака в КБ были выявлены в 11 (7,4%) случаях, из них, в 2 (1,4%) наблюдениях они диагностированы при стандартной видеобронхоскопии в режиме WLI, в 9 (6,1%) случаях – при использовании уточняющих эндоскопических методик, без отсутствия данных за возврат заболевания при стандартной ВБС в белом свете ( $p < 0,05$ ). В 2 (1,4%) случаях диагноз рецидива был установлен при морфологическом исследовании биопсийного материала из культы оперированного бронха. В 2 (1,4%) наблюдениях были получены ложноположительные эндоскопические заключения, обусловленные техническими трудностями при осмотре зоны интереса. В 1 (0,7%) случае при ВБС в режиме аутофлуоресценции и NBI была выявлена ранняя метакронная опухоль трахеи без рецидива в культе оперированного бронха. Показатели диагностической эффективности применения высокотехнологичных уточняющих методик ВБС на этапах послеоперационного мониторинга пациентов с центральным раком легкого составили: чувствительность – 81,8%, специфичность – 98,5%, точность – 97,3%. Полученные результаты позволяют рекомендовать аутофлуоресцентную и узкоспектральную видеобронхоскопию для включения в диагностический алгоритм

динамического наблюдения у радикально пролеченных онкопульмонологических больных.

Проведенное исследование, на примере первой группы, позволило определить критерии возможной злокачественной трансформации в минимальных патологических очагах, выявленных при стандартной бронхоскопии. Определены наиболее частые эндоскопические симптомы центрального рака легкого, выявленные при NBI-исследовании. Основными диагностическими эндоскопическими критериями изменений слизистой оболочки бронхиального дерева при предраке и скрытых формах рака легкого являются выраженное сиреневое свечение, выявляемое в режиме AFI, и различные варианты деформации сосудистого рисунка слизистой оболочки бронхов, основными из которых являются короткие утолщенные и вытянутые деформированные сосуды, а также петлистый характер сосудистых структур. Эти данные позволили провести оценку диагностических возможностей высокотехнологических эндоскопических методик, для чего в исследование были включены 102 пациента (III группа) с хроническими заболеваниями легких (хронический бронхит, ХОБЛ, пневмония в анамнезе, посттуберкулезные изменения легких), которые по наличию пульмонологической патологии могли бы относиться к группе риска и не имевшие симптомов и/или признаков клинической манифестации центрального рака легкого.

Обследование данной группы больных позволила в 1,9% случаях выявить скрытый, клинически и рентгенологически не манифестирующий центральный рак легкого и в 2,9% случаев – диспластические (предопухолевые) изменения бронхиального эпителия II-III степени. Во всех случаях у больных с выявленными диспластическими изменениями бронхиального эпителия при применении ВБС в белом свете не определялось значимых изменений со стороны слизистой оболочки бронхиального дерева.

Выявленными в результате проведенного исследования эндоскопическими симптомами предопухолевых изменений являлись интенсивное сиреневое свечение в режиме AFI и деформация сосудистого рисунка в виде вытянутых деформированных сосудов в режиме NBI. Данная семиотика совпадает с проявлениями центрального рака легкого и является показанием для прицельной биопсии.

Во время исследования в белом свете у 74 (72,5%) больных были обнаружены различные патологические изменения со стороны слизистой оболочки трахео-бронхиального дерева. Наиболее часто наблюдались атрофический эндобронхит, который был диагностирован у 42 (41,2%) больных. На фоне эндобронхита различного характера у 12 (11,8%) больных были выявлены объемные образования или признаки компрессии бронха. Кроме того, у 3 (2,9%) больных выявлены эндоскопические признаки перибронхиальной компрессии и у 2 (%) пациентов диагностированы злокачественные опухоли. В последнем случае изменения носили характерные признаки для ЦРЛ. При исследовании в режиме AFI выраженное сиреневое свечение было выявлено в 4 (3,9%) наблюдениях: у 2 больных с диагностированными злокачественными новообразованиями, что подтверждало результаты ВБС в белом свете. Кроме того, выраженное сиреневое свечение наблюдалось еще в 2 случая с компрессией бронха, один из которых носил перибронхиальный характер, другой – визуализировался в виде сдавления извне. Интенсивный характер аутофлуоресцентного свечения при компрессионных процессах бронхов позволило заподозрить выраженные неопластические изменения и требовало исключения злокачественного процесса. У больных с новообразованиями, которые на предыдущих этапах диагностического процесса интерпретированы как злокачественные, при NBI-исследовании на поверхности опухоли в обоих случаях определялись короткие утолщенные сосуды, что подтверждало диагноз центрального рака легкого, и было окончательно верифицировано при комплексном

морфологическом исследовании биопсийного материала. Подозрение на наличие злокачественного процесса было высказано в 3 (2,9%) случаях при компрессионных изменениях бронхиального дерева: у 2 больных перибронхиальной компрессией, у 1 – со сдавлением бронха извне. Основанием для такого предположения послужило наличие в зоне интереса симптома «вытянутых деформированных сосудов», которые совпадали с участками интенсивной или умеренной аутофлуоресценции. Однако при анализе морфологического материала эндоскопический диагноз в этих наблюдениях не подтвердился, но были диагностированы предопухолевые изменения, в 2-х случаях дисплазия бронхиального эпителия II степени, в 1 – дисплазия II-III степени, что позволяет отнести этих больных в группу риска по раку легкого и рекомендовать динамическое наблюдение с видеобронхоскопическим мониторингом.

Полученные результаты свидетельствуют о целесообразности применения высокотехнологичных видеобронхоскопических методик в алгоритме обследования не только у больных с подозрением на центральный рак легкого или относящихся к группе риска по этому заболеванию, но и при рутинном обследовании пациентов с ХЗЛ.

## ВЫВОДЫ

1. Достоверными признаками центрального рака легкого при видеобронхоскопии с применением уточняющих методов в режиме аутофлуоресценции являются выраженное сиреневое свечение, в режиме узкого спектра – 3 варианта («короткие утолщенные сосуды», «вытянутые деформированные сосуды», «петлистая сосудистая сеть») деформации сосудистого рисунка слизистой оболочки бронхиального дерева.
2. Частота выявления скрытого (рентгенонегативного) первично-множественного центрального рака легких при использовании высокотехнологичных уточняющих методов в алгоритме комплексного эндоскопического обследования бронхиального дерева составила 6,1%. Диагностическая эффективность по критериям: чувствительность, специфичность, точность при стандартной видеобронхоскопии в выявлении ПМЗО в контралатеральном легком равнялась 88,9%, видеобронхоскопии с применением аутофлуоресценции и режима узкого спектра – 100% ( $p < 0,05$ ).
3. Использование методов аутофлуоресценции и узкого спектра при послеоперационном мониторинге у больных, оперированных по поводу центрального рака легкого II-III стадии, позволило выявить ранние рентгенонегативные рецидивы в культе бронха в 11 (7,4%) наблюдениях, что значимо выше, чем при стандартной ВБС в белом свете, при которой местные рецидивы диагностированы в 2 (1,4%) случаях ( $p < 0,05$ ). Показатели диагностической эффективности применения высокотехнологичных уточняющих методов ВБС в выявлении местных рецидивов центрального рака легкого составили: чувствительность – 81,8%, специфичность – 98,5%, точность – 97,3%.
4. Применение уточняющих эндоскопических методов при видеобронхоскопическом обследовании больных с хроническими обструктивными заболеваниями легких позволило в 1,9% случаев

выявить скрытый, клинически и рентгенологически не манифестирующий центральный рак легкого и в 2,9% случаев – диспластические (предопухолевые) изменения бронхиального эпителия II–III степени.

5. Сравнительная оценка применения высокотехнологичных уточняющих технологий в сравнении со стандартной видеобронхоскопией показала, что методы аутофлуоресценции и узкого спектра повышают диагностическую эффективность эндоскопического исследования при первичном центральном, скрытом синхронном, рецидивном рентгенонегативном раке легкого, а также при предопухолевых изменениях слизистой оболочки бронхиального дерева.

## **ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ**

1. Больным с первичным центральным раком легкого для уточнения границ и распространенности опухоли и выявления очагов скрытого метастатического рака бронхов, а также пациентам, радикально пролеченным по поводу рака легкого, при послеоперационном мониторинге за состоянием культи бронха показана комбинированная видеобронхоскопия с применением высокотехнологичных эндоскопических методов.
2. При обследовании пациентов с ХЗЛ диагностическим методом выбора является выполнение видеобронхоскопии с применением режимов аутофлуоресценции и узкого спектра. При наличии выраженной сиреновой аутофлуоресценции и NBI-симптомов деформации сосудов показана селективная биопсия.

## СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ

1. Атлас видеоэндоскопических внутрипросветных операций в клинической онкологии / В.В. Соколов, А.Х. Трахтенберг, А.Д. Каприн и др. – М., 2015. – 151 с.
2. Аутофлуоресцентная бронхоскопия и спектрометрия в диагностике центрального рака легкого / А.А. Барчук, А.И. Арсеньев, Е.В. Левченко и др. // Вопросы онкологии. – 2011. – Т. 57, № 4. – С. 448-453.
3. Аутофлуоресценция в комплексной эндоскопической диагностике рецидивов рака легкого / Н.В. Полякова, В.А. Евтушенко, О.В. Черемисина и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 6. – С. 52-56.
4. Бронхоскопия в диагностике и лечении опухолей трахеобронхиального ствола / Б.К. Поддубный, Т.В. Унгиадзе, Н.В. Белоусова и др. // Современная онкология. – 2000. – Т. 2, № 3. – С. 82-86.
5. Булгакова Н.Н. Возможности применения локальной флуоресцентной спектроскопии в клинической онкологии / Н.Н. Булгакова // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – Прил. 2. – С. 12.
6. Виртуальная бронхоскопия мультиспиральной компьютерной томографии в диагностике опухолевых поражений бронхов / П.М. Котляров, Н.И. Сергеев, В.А. Ребрикова и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2016. – Т. 15, № 6. – С. 5-13.
7. Выявление рецидивов рака легкого при использовании комплекса методов лучевой диагностики / И.Г. Фролова, С.А. Величко, О.В. Черемисина и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – Прил. 2. – С. 79-81.
8. Генинг Т. П. Лазерное излучение в экспериментальной и клинической онкологии / Т.П. Генинг, Л.В. Полуднякова // Ульяновский медико-биологический журнал. – 2011. – № 3. – С. 7-16.
9. Глаголев Н. А. Компьютерная томография в диагностике заболеваний легких и плевры (обзор литературы) / Н.А. Глаголев, Ю.Ф. Сахно, Б.В. Блинов // Вестник Российского университета дружбы народов. Серия: Медицина. – 2016. – № 1. – С. 39-53.

10. Гончаренко Г.В. Первично-множественные злокачественные опухоли наиболее распространенных локализаций – статистика онкологического кабинета поликлиники / Г.В. Гончаренко // Исследования и практика в медицине. – 2015. – № 4. – С. 59-65.
11. Диагностика злокачественных опухолей на основе феноменов экзогенной и эндогенной флюоресценции: Пособие для врачей / В.В. Соколов, Н.Н. Жаркова, В.И. Фабелинский и др. – М., 2001. – 16 с.
12. Исследование возможностей лазер-индуцированной ауто-флуоресценции в диагностике пищевода Баррета / О.Б. Дронова, А.А. Третьяков, А.Н. Мищенко и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2008. – № 4. – С. 11-16.
13. Ищенко Б.И. Лучевая диагностика для торакальных хирургов / Б. И. Ищенко, Л. Н. Бисенков, И. Е. Тюрин. – СПб., 2001. – 346 с.
14. Каприн А.Д. Злокачественные новообразования в России в 2013 году (заболеваемость и смертность) / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М., 2015. – 250 с.
15. Каприн А.Д. Состояние онкологической помощи населению России в 2014 году / А.Д. Каприн, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М., 2015. – 236 с.
16. Ларюков А.В. Лучевые методы диагностики периферического рака легкого. Обзор литературы / А.В. Ларюков, Р.С. Куртасанов // Поволжский онкологический вестник. – 2013. – № 3. – С. 62-70.
17. Левченко Е.В. Скрининг рака легкого / Е.В. Левченко // Практическая онкология. – 2010. – Т. 11, № 2. – С. 88-96.
18. Максимов С.Я. Первично-множественные опухоли репродуктивной системы. / С.Я. Максимов // Практическая онкология. – 2009. – Т. 10, № 2. – С. 117-123.
19. Мацко Д.Е. Рак легкого: гистопатология и молекулярный патогенез / Д.Е. Мацко, Е.А. Желбунова, Е.Н. Имянитов. – М.: Медицина, 2007. – 24 с.
20. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге / В.М. Мерабишвили. – СПб., 2007. – С. 232-237.

21. Мукерия А.Ф. Эпидемиология и профилактика рака легкого / А.Ф. Мукерия, Д.Г. Заридзе // Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина РАМН. – 2010. – Т. 21, № 3. – С. 3-13.
22. Наумова Н.В. Первично-множественные злокачественные опухоли: трудности диагностики в практике врача-терапевта / Н.В. Наумова, Л.Н. Романчук // Журнал Гродненского государственного медицинского университета. – 2015. – № 3 (51). – С. 94-96.
23. Нурпеисова Г.К. Реабилитация больных раком легкого / Г.К. Нурпеисова // Медицина и экология. – 2010. – № 4 (57). – С. 178-181.
24. Охо К. Бронхоскопические проявления рака легкого / К. Охо // Материалы Советско-Японского симпозиума: достижения современной бронхофиброскопии. – М., 1985. – С. 3-17.
25. Паламарчук Г.Ф. Бронхологическая диагностика рака легкого / Г.Ф. Паламарчук. – СПб., 2004. – 32 с.
26. Петров С. В. Руководство по иммуногистохимической диагностике опухолей человека / С.В. Петров, Н.Т. Райхлин. – Казань, 2004. – 456 с.
27. Полоцкий Б.Е. Рак легкого у больных молодого возраста / Б.Е. Полоцкий, Р.Р. Багиров // Российский биотерапевтический журнал. – 2009. – № 4. – С. 79-84.
28. Проблемы первично-множественных процессов у больных раком молочной железы / Ю.С. Сидоренко, Т.В. Шелякина, Е.В. Титова и др. // Сибирский онкологический журнал. – 2010. – № 1. – С. 18-22.
29. Рентгено-эндоскопическая диагностика заболеваний органов дыхания / Н.Е. Чернеховская, Г.Г. Федченко, В.Г. Андреев и др. – М., 2011. – 256 с.
30. Роль флюоресцентных методов исследования при комплексной бронхологической диагностике скрытых форм раннего центрального рака легкого / В.В. Соколов, Л.В. Телегина, Р.И. Якубовская и др. // Biomedical Photonics. – 2013. – № 3. – С. 62–63.
31. Самцов Е. Н. Послеоперационный лучевой мониторинг при раке легкого / Е.Н. Самцов, С.А. Величко. – Томск: Изд-во «Салют 2000», 2001. – 128 с.

32. Самцов Е.Н. Комплексная лучевая диагностика послеоперационных осложнений при раке легкого: Дис. ... д-ра мед. наук / Е.Н. Самцов. – Томск, 2003. – 258 с.
33. Седых С.А. Компьютерная томография в первичной диагностике центрального рака легкого / С.А. Седых, Е.И. Кашутина // Медицинская визуализация. – 2004. – № 1. – С. 27-33.
34. Седых С.А. Перспективы применения компьютерной томографии в ранней диагностике центрального рака легкого / С.А. Седых, Е.И. Кашутина, Н.А. Рубцова // Российский онкологический журнал. – 2007. – № 1. – С. 4-9.
35. Совмещенная позитронно-эмиссионная и компьютерная томография в обследовании больных раком легкого: диагностика, стадирование, контроль лечения / И.В. Бойков, И.С. Железняк, В.В. Ипатов и др. // Практическая пульмонология. – 2017. – № 3. – С. 82-88.
36. Современная бронхоскопическая диагностика раннего центрального рака легкого (обзор литературы) / В.В. Соколов, Д.В. Соколов, С.С. Пирогов и др. // Медицинский совет. – 2016. – № 15. – С. 62-66.
37. Справочник по онкологии / Под ред. Д. Кэссиди, Д. Биссета, Р.А. Дж. Спенса, М. Пэйн. – М., 2010. – 440 с.
38. Степанова Ю.А. Первично-множественные опухоли (обзор литературы) / Ю.А. Степанова, Д.В. Калинин, В.А. Вишневский // Медицинская визуализация. – 2015. – № 6. – С. 93-102.
39. Трахтенберг А.Х. Рак легкого: руководство, атлас / А.Х. Трахтенберг, В.И. Чиссов. – М, 2009. – 656 с.
40. Трахтенберг А.Х. Рак легкого / А.Х. Трахтенберг, К.И. Колбанов. – М., 2012. – 160 с.
41. Трахтенберг А.Х. Рак легкого при первично-множественных злокачественных опухолях / А.Х. Трахтенберг, К.И. Колбанов // Российский онкологический журнал. – 1998. – №5. – С. 8–13.
42. Трахтенберг А.Х. Расширенные и комбинированные операции при местнораспространенном немелкоклеточном раке легкого / А.Х. Трахтенберг, К.И.

- Колбанов, Д.А. Вурсол // Российский онкологический журнал. – 2007. – № 2. – С. 9-13.
43. Флюоресцентная диагностика раннего центрального рака легкого / В.В. Соколов, В.И. Чиссов, Л.В. Телегина и др. // Пульмонология. – 2005. – № 1. – С. 107-116.
44. Фомин П.Д. Терминология и классификация методов получения эндоскопического изображения / П.Д. Фомин, В.И. Никишаев // Украинский журнал малоинвазивной и эндоскопической хирургии. – 2011. – № 15 (3). – С. 13-18.
45. Фролов И.М. Клинические и молекулярно-генетические особенности первично-множественного рака (литературный обзор) / И.М. Фролов, Е.А. Кудинова, Н.И. Рожкова // Вестник РНЦРР. – 2012. – № 12. – С. 1-17.
46. Хирургическое и комбинированное лечение больных немелкоклеточным раком легкого IIIA-B стадии / К.И. Колбанов, А.Х. Трахтенберг, А.В. Бойко и др. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2013. – № 2 (5). – С. 4-9.
47. Хирургическое лечение рака легкого / А.А. Сушко, С.Э. Савицкий, М.А. Можейко и др. // Журнал ГрГМУ. – 2011. – № 2 (34). – С. 65-67.
48. Чиссов В.И. Злокачественные новообразования в России в 2011 г. (заболеваемость и смертность) / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Г.В. Петрова. – М., 2013. – 289 с.
49. Чиссов В.И. Организация онкологической службы в России: пособие для врачей. Часть 2 / В.И. Чиссов, В.В. Старинский, Б.Н. Ковалева. – М., 2007. – 663 с.
50. Чойнзонов Е.Л. Злокачественные новообразования в Томской области в 2004-2009 гг. Оценка качества диагностики / Е.Л. Чойнзонов, Л.Д. Жуйкова, Л.Ф. Писарева // Сибирский онкологический журнал. – 2011. – № 3. – С. 127-32.
51. "Different trend" in multiple primary lung cancer and intrapulmonary metastasis / C. Shen, X. Wang, L. Tian et al. // Eur J Med Res. – 2015. – Vol. 1 (20). – P. 17.

52. A 6-antibody panel for the classification of lung adenocarcinoma versus squamous cell carcinoma / D. Tacha, C. Yu, R. Bremer et al. // *Appl Immunohistochem Mol Morphol*. – 2012. – Vol. 20 (3). – P. 201-7.
53. A histopathologic evaluation of premalignant and early malignant bronchial lesions: an interactive program based on internet digital images to improve WHO criteria for early diagnosis of lung cancer and for monitoring chemoprevention studies – a SPORE collaborative project / F.R. Hirsch, A.F. Gazdar, E. Gabrielson et al. // *Lung Cancer (Limerick)*. – 2000. – 29 (Suppl.2). – P. 209.
54. A prediction model for lymph node metastases using pathologic features in patients intraoperatively diagnosed as stage I non-small cell lung cancer / F. Zhao, Y. Zhou, P.F. Ge et al. // *BMC Cancer*. – 2017. – Vol. 17 (1). – P. 267.
55. Aberle D.R. Lung cancer screening with CT / D.R. Aberle, K. Brown // *Clin Chest Med*. – 2008. – Vol. 29 (1). – P. 1-14.
56. Adenocarcinoma of Lung and Bronchial Carcinoid Presenting as Double Synchronous Primary Lung Cancer: A Case Report and Review of Literature / L. Saladi, S.M. Maddu, M. Niazi et al. // *World J Oncol*. – 2018. – Vol. 9 (4). – P. 110-114.
57. Advanced bronchoscopic techniques in diagnosis and staging of lung cancer / B. Zaric, V. Stojsic, T. Sarcev et al. // *J Thorac Dis*. – 2013. – Vol. 5 (Suppl 4). – P. 359-370.
58. Aihara H. Application of autofluorescence endoscopy for colorectal cancer screening: rationale and an update / H. Aihara, H. Tajiri, T. Suzuki // *Gastroenterol Res Pract*. – 2011. – Vol. 2012. – P. 971383-5.
59. American Cancer Society lung cancer screening guidelines / R. Wender, E. T. Fontham, E. Barrera et al. // *CA Cancer J Clin*. – 2013. – Vol. 63 (2). – P. 107-17.
60. American Cancer Society. *Cancer Facts & Figures 2015*. Atlanta: American Cancer Society; 2015.
61. Autofluorescence bronchoscopy for lung cancer surveillance based on risk assessment / G. Loewen, N. Natarajan, D. Tan et al. // *Thorax*. – 2007. – Vol. 62 (4). – P. 335-340.

62. Autofluorescence bronchoscopy, a novel modality for the early detection of bronchial premalignant and malignant lesions / M. Hanibuchi, S. Yano, Y. Nishioka et al. // *J Med Invest.* – 2007. – Vol. 54 (3-4). – P. 261-266.
63. Autofluorescence Imaging and Spectroscopy of Human Lung Cancer / M. Wang, F. Long, F. Tang et al. // *Applied sciences.* – 2017. – Vol. 7 (32) – P. 1-12.
64. Billroth T. Die allgemeine chirurgische / T. Billroth // *Pathologie und Therapie.* – Berlin, 1889.
65. Cancer incidence and mortality worldwide: Sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012 / J. Ferlay, I. Soerjomataram, R. Dikshit et al. // *Int J Cancer.* – 2015. – Vol. 136 (5). – P. 359–386.
66. Cancer Incidence in Five Continents, Vol. X / D. Forman, F. Bray, D. H. Brewster et al. – Lyon: International Agency for Research on Cancer, 2014. – 1365 p.
67. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016 / K. D. Miller, R. L. Siegel, C. C. Lin et al. // *CA. Cancer J Clin.* – 2016. – Vol. 66 (4). – P. 271-289.
68. Cariati A. Postpneumonectomy bronchial stump recurrence and bronchopleural fistula / A. Cariati, E. Piromalli, M. Taviani // *Asian Cardiovasc Thorac Ann.* – 2012. – Vol. 20 (4). – P. 439-442.
69. Causes of death and subsequent treatment after initial radical or palliative therapy of stage III non-small-cell lung cancer / A.G. Robinson, K. Young, K. Balchin et al. // *Curr Oncol.* – 2015. – Vol. 22 (5). – P. 333-40.
70. Choudhury M. Efficacy of bronchial brush cytology and bronchial washings in diagnosis of non neoplastic and neoplastic bronchopulmonary lesions / M. Choudhury, S. Singh, S. Agarwal // *Turk Patoloji Derg.* – 2012. – Vol. 28 (2). – P. 142-146.
71. Clinical Experience with Autofluorescence Imaging System in Patients with Lung Cancers and Precancerous Lesions / K. Ueno, Y. Kusunoki, F. Imamura et al. // *Respiration.* – 2007. – Vol. 74 (3). – P. 304-308.

72. Clinical relevance of using autofluorescence bronchoscopy and white light bronchoscopy in different types of airway lesions / Z. Liu, Y. Zhang, Y. P. Li et al. // *J Cancer Res Ther.* – 2016. – Vol. 12 (1). – P.69-72.
73. Cojocaru D.C. Metachronous lung cancer – case presentation / D.C. Cojocaru, C. Dima-Cozma, P. Postolache // *Rev Med Chir Soc Med Nat Iasi.* – 2013. – Vol. 117 (3). – P.686-689.
74. Combination of narrow band imaging (NBI) and autofluorescence imaging (AFI) videobronchoscopy in endoscopic assessment of lung cancer extension / B. Zaric, B. Perin, H. D. Becker et al. // *Med Oncol.* – 2012. – Vol. 29 (3). – P.1638-1642.
75. Comparison of autofluorescence imaging bronchoscopy and white light bronchoscopy for detection of lung cancers and precancerous lesions / Y. Wang, Q. Wang, J. Feng et al. // *Patient Prefer Adherence.* – 2013. – Vol.7. – P. 621-31.
76. Cost-effectiveness of lung cancer screening and treatment methods: a systematic review of systematic reviews / F.E. Azar, S. Azami-Aghdash, F. Pournaghi-Azar et al. // *BMC Health Services Research.* – 2017. – Vol.17. – P. 413.
77. Croce A.C. Autofluorescence Spectroscopy and Imaging: A Tool for Biomedical Research and Diagnosis / A.C. Croce, G. Bottiroli // *Eur J Histochem.* – 2014. – Vol. 58 (4). – P. 24-61.
78. CT Characteristic of Early Local Recurrence After Resection of the Squamous Cell Carcinoma: Comparison With CT Characteristics of Stump Deformity or Granulation Tissue at Stump Site / H.J. Hwang, M.Y. Kim, S.S. Kim et al. // *Medicine (Baltimore).* – 2015. – Vol. 94 (41). – e.1691-8.
79. CT screening for lung cancer: five-year prospective experience / S.J. Swensen, J.R. Jett, T.E. Hartman et al. // *Radiology.* – 2005. – Vol. 235 (1). – P. 259-265.
80. Cytological cell blocks: Predictors of squamous cell carcinoma and adenocarcinoma subtypes / K. Loukeris, M.F. Vazquez, G. Sica et al. // *Diagn Cytopathol.* – 2012. – Vol. 40 (5). – P. 380-7.

81. Daniels J.M. Detection and minimally invasive treatment of early squamous lung cancer / J.M. Daniels, T.G. Sutedja // *Ther Adv Med Oncol.* – 2013. – Vol. 5 (4). – P. 235-48.
82. Detection of early laryngeal cancer and its precursor lesions by a real-time autofluorescence imaging system / M. Dobre, M. Poenaru, N.C. Balica et al. // *Rom J Morphol Embryol.* – 2014. – P. 1377-1381.
83. Diagnosis and Treatment of Bronchial Intraepithelial Neoplasia and Early Lung Cancer of the Central Airways / J.P. Wisnivesky, R.C. Yung, P.N. Mathur et al. // *Chest.* – 2013. – Vol. 143, Issue 5. – P. 263S-e277S.
84. Diagnostic procedures for non-small-cell lung cancer (NSCLC): recommendations of the European Expert Group / M. Dietel, L. Bubendorf, A.M. Dingemans et al. // *Thorax.* – 2015. – Vol. 71 (2). – P. 177-84.
85. Diagnostic value of autofluorescence bronchoscopy in lung cancer / B. Zaric, B. Perin, V. Carapic et al. // *Thorac Cancer.* – 2012. – Vol. 4. – P. 1-8.
86. Early detection of bronchial lesions using newly developed videoendoscopy-based autofluorescence bronchoscopy / N. Ikeda, H. Honda, A. Hayashi et al. // *Lung Cancer.* – 2006. – Vol. 52 (1). – P. 7-21.
87. Early localization of bronchogenic carcinoma / S. Lam, C. Macaulay, J.C. Leriche et al. // *Diagn Therap Endosc.* – 1994. – № 1. – P. 75-78.
88. Early Lung Cancer Action Project: overall design and findings from baseline screening / C.I. Henschke, D.I. McCauley, D.F. Yankelevitz et al. // *Lancet.* – 1999. – Vol. 354. – P. 99-105.
89. Early lung cancer detection with low-dose CT: an update / S. Diederich, D. Wormanns, M. Semik et al. // *Radiologe.* – 2002. – Vol. 222 (3). – P. 773-781.
90. Early lung cancer: screening and detection / C. Read, S. Janes, J. George et al. // *Prim Care Resp J.* – 2006. – Vol. 15 (6). – P. 332-336.
91. Early-stage lung cancer: diagnosis and treatment / T. Ohira, Y. Suga, Y. Nagatsuka et al. // *Int J Clin Oncol.* – 2006. – Vol. 11 (1). – P. 9-12.

92. Endobronchial ultrasonography in the assessment of centrally located early-stage lung cancer before photodynamic therapy / Y. Miyaza, T. Miyazawa, N. Kurimoto et al. // *Am J Resp Crit Care Med.* – 2002. – Vol. 165 (6). – P. 832-837.
93. Endogenous porphyrin fluorescence as a biomarker for monitoring the anti-angiogenic effect in antitumor response to hesperetin loaded nanoparticles in experimental oral carcinogenesis / K. Gurushankar, S.S. Nazeer, M. Gohulkumar et al. // *RSC Advances.* – 2014. – Vol. 87 (4). – P. 46896-46906.
94. Evaluating efficacy of current lung cancer screening guidelines / B. Nemesure, A. Plank, L. Reagan et al. // *J Med Screen.* – 2017. – Vol. 24 (4). – P. 208-213.
95. Evaluation of lymph node metastasis in lung cancer: who is the chief justice? / Y. Xia, B. Zhang, H. Zhang et al. // *J Thorac Dis.* – 2015. – Vol. 7 (Suppl 4). – P. 231-7.
96. Factors affecting tumor recurrence after curative surgery for NSCLC: impacts of lymphovascular invasion on early tumor recurrence / C. Park, I.J. Lee, S. H. Jang et al. // *J Thorac Dis.* – 2014. – Vol. 6 (10). – P. 1420-8.
97. Fardanesh M. Missed lung cancer on chest radiography and computed tomography / M. Fardanesh, C. White // *Semin Ultrasound CT MR.* – 2012. – Vol. 33 (4). – P. 280-7.
98. Fedor D. Local recurrence following lung cancer surgery: incidence, risk factors, and outcomes / D. Fedor, W.R. Johnson, S. Singhal // *Surg Oncol.* – 2013. – Vol. 22 (3). – P.156-61.
99. Fontana R.S. The Mayo Lung Project / R.S. Fontana // *Cancer.* – 2000. – Vol. 89. – P. 2352-2355.
100. Gilbert S. Fluorescent bronchoscopy / S. Gilbert, J.D. Luketich, N.A. Christie // *Thorac Surg Clin.* – 2004. – Vol. 14 (1). – P. 71-77.
101. Gono K. An introduction to high-resolution endoscopy and narrowband imaging. In *Comprehensive Atlas of High-Resolution Endoscopy and Narrowband Imaging* / K. Gono. - Oxford, UK: Blackwell Publishing Ltd., 2017. – P. 7-15.

102. Guidelines on the diagnosis and treatment of breast cancer (2011 edition) / B.N. Zhang, X.C. Cao, J.Y. Chen et al. // *Gland Surg.* – 2012. – Vol. 1 (1). – P. 39-61.
103. Hamblin M.R. *Imaging in Photodynamic Therapy* / M.R. Hamblin, Y. Huang. – CRC Press, 2017. – 479 p.
104. Hanlon F.R. Multiple primary carcinoma / F.R. Hanlon // *Am J Cancer.* – 1931. – Vol.15. – P. 2001-2012.
105. Herth F.G. The future of bronchoscopy in diagnosing, staging and treatment of lung cancer / F.G. Herth, R. Eberhardt, A. Ernst // *Lung cancer.* – 2006. – Vol. 73 (4). – P. 399-409.
106. Ikeda N. Comprehensive diagnostic bronchoscopy of central type early stage lung cancer / N. Ikeda, A. Hayashi, K. Iwasaki // *Lung Cancer.* – 2007. – Vol. 56 (3). – P. 295-302.
107. Ikeda N. Autofluorescence bronchoscopy / N. Ikeda // *Kyobu Geka.* – 2007. – Vol. 60 (8). – P. 706-710.
108. Imaging surveillance and survival for surgically resected non-small-cell lung cancer / L.M. Backhus, F. Farjah, C.K. Liang et al. // *J Surg Res.* – 2015. – Vol. 200 (1). – P. 171-6.
109. Improvement of survival for non-small cell lung cancer over time / X. Wenjie, Y. Xinnian, M. Qixing et al. // *Onco Targets Ther.* – 2017. – Vol. 10. – P. 4295-4303.
110. In vivo tomographic imaging of deep-seated cancer using fluorescence lifetime contrast / W.L. Rice, D.M. Shcherbakova, V.V. Verkhusha et al. // *Cancer Res.* – 2015. – Vol. 75 (7). – P. 1236-43.
111. Incidence and mortality of lung cancer: global trends and association with socioeconomic status / M.C.S. Wong, X.Q. Lao, K. Ho et al. // *Scientific Rep.* – 2017. – Vol. 7. – P. 14300-9.
112. Indirect fluorescence laryngoscopy in the diagnosis of precancerous and cancerous laryngeal lesions / C. Arens, D. Reussner, J. Woenkhaus et al. // *Eur Arch Otorhinolaryngol.* – 2007. – Vol. 264 (6). – P. 621-6.

113. Islam S. Autofluorescence bronchoscopy / S. Islam, J.F. Beamis Jr. // *Minerva pneumologica*. – 2005. – Vol. 44 (1). – P. 1-16.
114. Kamath A.V. Role of bronchoscopy in early diagnosis of lung cancer / A.V. Kamath, P.N. Chhajed // *Indian J Chest Dis Allied Sci*. – 2006. – Vol. 48 (4). – P. 265-269.
115. Kruglyak K.M. Next-Generation Sequencing and Applications to the Diagnosis and Treatment of Lung Cancer / K.M. Kruglyak, E. Lin, F.S. Ong // *Adv Exp Med Biol*. – 2016. – Vol. 890. – P. 123-36.
116. Lang-Lazdunski L. Surgery for nonsmall cell lung cancer / L. Lang-Lazdunski // *Eur Resp Rev*. – 2013. – Vol. 22 (129). – P. 382-404.
117. Laser-induced fluorescence made simple: implications for the diagnosis and follow-up monitoring of basal cell carcinoma / E.A. Drakaki, C. Dessinioti, A.J. Stratigos et al. // *J Biomed Opt*. – 2014. – Vol. 19 (3). – P. 30901. – doi: 10.1117/1.JBO.19.3.030901.
118. Laser-induced fluorescence: Progress and prospective for in vivo cancer diagnosis / W. Liu, X.H. Zhang, K.P. Liu et al. // *Chin Sci Bulletin*. – 2013. – Vol. 58 (17). – P. 2003-2016.
119. Lin C.C. Synchronous double primary lung cancers via p53 pathway induced by heavy smoking / C.C. Lin // *Ann Saudi Med*. – 2010. – Vol. 30 (3). – P. 236-328.
120. Low Prevalence of High-Grade Lesions Detected With Autofluorescence Bronchoscopy in the Setting of Lung Cancer Screening in the Pan-Canadian Lung Cancer Screening Study / A. Tremblay, N. Taghizadeh, A.M. McWilliams // *Chest*. – 2016. – Vol. 150 (5). – P. 1015-1022.
121. Lung Cancer and Multiple Neoplasms: A Retrospective Analysis / A. Romaszko, E. Swietlik, A. Doboszynska et al. // *Adv Exp Med Biol*. – 2016. – Vol. 911. – P. 53-8.
122. Lung cancer screening / A. Gutierrez, R. Suh, F. Abtin et al. // *Semin Intervent Radiol*. – 2013. – Vol. 30 (2). – P. 114-20.

123. Lung cancer screening using multi-slice thin-section computed tomography and autofluorescence bronchoscopy / A.M. McWilliams, J.R. Mayo, M.I. Ahn et al. // *J Thorac Oncol.* – 2006 Jan. – Vol. 1 (1). – P. 61-68.
124. Meta-analysis: narrow band imaging for lesion characterization in the colon, oesophagus, duodenal ampulla and lung / J.E. East, E.K. Tan, J.J. Bergman et al. // *Aliment Pharmacol Ther.* – 2008. – Vol. 28 (7). – P. 854-67.
125. Metachronous lung cancer that presented as bilateral synchronous lung cancer / C. I. Kocaturk, L. Cansever, D. Z. Kanmaz et al. // *J Thorac Dis.* – 2013. – Vol. 5 (3). – P. 87-9.
126. Midthun D.E. Early detection of lung cancer / D.E. Midthun // *F1000Res.* – 2016. – Vol. 5. – P. 739-10.
127. Missed lung cancer: when, where, and why? / A. Del Ciello, P. Franchi, A. Contegiacomo et al. // *Diagn Interv Radiol.* – 2017. – Vol. 23 (2). – P. 118-126.
128. Moyer V.A. Screening for lung cancer: U.S. Preventive Services Task Force recommendation statement / V.A. Moyer // *Ann Intern Med.* – 2014. – Vol. 160 (5). – P. 330-8.
129. Multiple primary synchronous malignant tumors / A. Testori, U. Cioffi, M. De Simone et al. // *BMC Research Notes.* – 2015. – №8. – P. 730.
130. Multiple suspicious lesions detected by autofluorescence bronchoscopy predict malignant development in the bronchial mucosa in high risk patients / A. Pasic, A. Vonk-Noordegraaf, E.K. Risse et al. // *Lung Cancer.* – 2003. – Vol. 41 (3). – P. 295-301.
131. Mutational analysis of multiple lung cancers: Discrimination between primary and metastatic lung cancers by genomic profile / T. Goto, Y. Hirotsu, H. Mochizuki et al. // *Oncotarget.* – 2017. – Vol. 19 (8). – P. 31133-31143.
132. Natural history of bronchial preinvasive lesions / T. Ishizumi, A. McWilliams, C. MacAulay et al. // *Cancer Metastasis Rev.* – 2010. – Vol. 29 (1). – P. 5-14.

133. Parkin D.M. Evaluation of data quality in the cancer registry: Principles and methods Part II. Completeness / D. M. Parkin // *Eur J Cancer*. – 2009. – Vol. 45, Issue 5 . – P. 756-764.
134. Patterns of recurrence and second primary lung cancer in early-stage lung cancer survivors followed with routine computed tomography surveillance / F. Lou, J. Huang, C.S. Sima et al. // *J Thorac Cardiovasc Surg*. – 2013. – Vol. 145(1). – P. 75-82.
135. Petersen I. The morphological and molecular diagnosis of lung cancer / I. Petersen // *Dtsch Arztebl Int*. – 2011. – Vol. 108 (31-32). – P. 525-31.
136. Progress and prospects of early detection in lung cancer / K.S. Blandin, P.A. Crosbie, H. Balata et al. // *Open Biol*. – 2017. – Vol. 7 (9). – P. 170070.
137. Randomized controlled trials of the efficacy of lung cancer screening by sputum cytology revisited: a combined mortality analysis from the Johns Hopkins Lung Project and the Memorial Sloan-Kettering Lung Study / V.P. Doria-Rose, P.M. Marcus, E. Szabo et al. // *Cancer*. – 2009. – Vol. 115 (21). – P. 5007-17.
138. Reasons for palliative treatments in stage III non-small-cell lung cancer: what contribution is made by time-dependent changes in tumour or patient status? / A.G. Robinson, K. Young, K. Balchin et al. // *Current Oncol*. – 2015. – Vol. 22 (6). – P. 399-404.
139. Rodrigues G. Cons: concurrent chemo-radiotherapy remains the ideal treatment in fit patients with inoperable large volume stage III non-small cell lung cancer / G. Rodrigues // *Transl Lung Cancer Res*. – 2016. – Vol. 5 (2). – P. 195-7.
140. Rogers T.K. Primary care radiography in the early diagnosis of lung cancer / T.K. Rogers // *Cancer Imaging*. – 2010. – Vol. 10 (1). – P. 73-6.
141. Roshchina V.V. Vital Autofluorescence: Application to the Study of Plant Living Cells / V.V. Roshchina // *Int J Spectroscopy*. – 2012. – Vol. 2012. – P. 14.
142. Screening for Lung Cancer with Low-Dose Computed Tomography: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Baseline Findings of Randomized Controlled Trials / M. Gopal, S.E. Abdullah, J.J. Grady et al. // *J Thorac Oncol*. – 2010. – Vol. 5, Issue 8. – P. 1233-1239.

143. Screening for Lung Cancer. Diagnosis and Management of Lung Cancer, 3rd ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines / F.C. Detterbeck, P.J. Mazzone, D.P. Naidich et al. // Chest. – 2013. – Vol. 143 (5 Suppl). – P. 78S–92S.
144. Screening For Lung Cancer: Accp Evidence-Based Clinical Practice Guidelines (2nd Edition) / P.B. Bach, G.A. Silvestri, M. Hanger et al. // Chest. – 2007. – Vol. 132 (3). – P. 69-77.
145. Sensitivity and specificity of lung cancer screening using chest low-dose computed tomography / Y. Toyoda, T. Nakayama, Y. Kusunoki et al. // Br J Cancer. – 2008. – Vol. 98 (10). – P. 1602-7.
146. Siegel R.L. Cancer statistics, 2016 / R.L. Siegel, K.D. Miller, A. Jemal // CA Cancer J Clin. – 2016. – Vol. 66 (1). – P. 7-30.
147. Silvestri G.A. Noninvasive staging of non-small cell lung cancer: ACCP evidenced-based clinical practice guidelines (2<sup>nd</sup> edition) / G.A. Silvestri, M.K. Gould, M.L. Margolis // Chest. – 2007. – Vol. 132 (3). – P. 178-201.
148. Stewart B.W. World Cancer Report 2014 / B.W. Stewart, C.P. Wild. – Lyon, 2014. – 630 p.
149. Survival of patients with stage I lung cancer detected on CT screening / C.I. Henschke, D.F. Yankelevitz, D.M. Libby et al. // N Engl J Med. – 2006. – Vol. 355 (17). – P. 1763-1771.
150. Survival rate and prognostic factors of surgically resected clinically synchronous multiple primary non-small cell lung cancer and further differentiation from intrapulmonary metastasis / F. Xiao, D. Liu, Y. Guo, et al. // J Thorac Dis. – 2017. – Vol. 9 (4). – P. 990-1001.
151. Tajiri H. Autofluorescence endoscopy for the gastrointestinal tract / H. Tajiri // Proceedings of the Japan Academy Series B, Physical and Biological Sciences. – 2007. – Vol. 83 (8). – P. 248-255.
152. The diagnostic value of narrow-band imaging for early and invasive lung cancer: a meta-analysis / J. Zhu, W. Li, J. Zhou et al. // Clinics (Sao Paulo). – 2017. – Vol. 72 (7). – P. 438-448.

153. The IASLC Lung Cancer Staging Project: External Validation of the Revision of the TNM Stage Groupings in the Eighth Edition of the TNM Classification of Lung Cancer. / K. Chansky, F.C. Detterbeck, A.G. Nicholson et al. // *J Thorac Oncol.* – 2017. – Vol. 12 (7). – P. 1109-1121.
154. The IASLC Lung Cancer Staging Project: Proposals for Revision of the TNM Stage Groupings in the Forthcoming (Eighth) Edition of the TNM Classification for Lung Cancer / P. Goldstraw, K. Chansky, J. Crowley et al. // *J Thorac Oncol.* – 2016. – Vol. 11 (1). – P. 39-51.
155. The role of bronchoscopy in the diagnosis of early lung cancer: a review / M. Andolfi, R. Potenza, R. Capozzi et al. // *J Thorac Dis.* – 2016. – Vol. 8 (11). – P. 3329-3337.
156. The value of autofluorescence bronchoscopy combined with white light bronchoscopy compared with white light alone in the diagnosis of intraepithelial neoplasia and invasive lung cancer: a meta-analysis / J. Sun, D.H. Garfield, B. Lam et al. // *J Thorac Oncol.* – 2011. – Vol. 6 (8). – P. 1336-44.
157. Thiberville L. Fluorescence endoscopy of the respiratory tract / L. Thiberville, M. Salaun // *Rev Mai. Respir.* – 2007. – Vol. 24 (8). – P. 22-27.
158. Timeliness of access to lung cancer diagnosis and treatment: A scoping literature review / M.M. Jacobsen, S.C. Silverstein, M. Quinn et al. // *Lung Cancer.* – 2017. – Vol. 112. – P. 156-164.
159. Trade-off between benefits, harms and economic efficiency of low-dose CT lung cancer screening: a microsimulation analysis of nodule management strategies in a population-based setting / M. Treskova, I. Aumann, H. Golpon et. al. // *BMC Medicine.* – 2017. – Vol. 15. – P. 162.
160. Trimodal imaging endoscopy may improve diagnostic accuracy of early gastric neoplasia: a feasibility study / M. Kato, M. Kaise, J. Yonezawa et al. // *Gastrointest Endosc.* – 2009. – Vol. 70 (5). – P. 899-906.
161. Uramoto H. Recurrence after surgery in patients with NSCLC / H. Uramoto, F. Tanaka // *Transl Lung Cancer Res.* – 2014. – Vol. 3 (4). – P. 242-249.

162. Value of autofluorescence imaging videobronchoscopy in detecting lung cancers and precancerous lesions: a review / Q. He, Q. Wang, Q. Wu et al. // *Respir Care*. – 2013. – Vol. 58 (12). – P. 2150-9.
163. Venmans B.J. Bronchial intraepithelial neoplastic lesions in head and neck cancer patients: results of autofluorescence bronchoscopy / B.J. Venmans // *Ann Otol Rhinol Laryngol*. – 2001. – Vol. 110 (7). – P. 635-638.
164. White light, autofluorescence and narrow-band imaging bronchoscopy for diagnosing airway pre-cancerous and early cancer lesions: a systematic review and meta-analysis / J. Zhang, J. Wu, Y. Yang et al. // *J Thorac Dis*. – 2016. – Vol. 8 (11). – P. 3205-3216.
165. World health statistics 2014. World Health Organization, 2014.
166. Zappa C. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances / C. Zappa, S.A. Mousa // *Transl Lung Cancer Res*. – 2016. – Vol. 5 (3). – P. 288-300.