

На правах рукописи

БЫЛИН МАКСИМ ВЛАДИМИРОВИЧ

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

14.01.12 – онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени
кандидата медицинских наук

Томск – 2019

Работа выполнена в Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук»

Научный руководитель: Черемисина Ольга Владимировна,
доктор медицинских наук

Официальные оппоненты: Пикин Олег Валентинович,
доктор медицинских наук,
Московский научно-исследовательский
онкологический институт им. П.А. Герцена –
филиал Федерального государственного
бюджетного учреждения
«Национальный медицинский исследовательский
центр радиологии»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
отделение торакальной хирургии,
руководитель отделения

Дробязгин Евгений Александрович,
доктор медицинских наук, доцент,
Федеральное государственное бюджетное
образовательное учреждение
высшего образования
«Новосибирский государственный
медицинский университет»
Министерства здравоохранения Российской Федерации,
кафедра госпитальной и детской хирургии
лечебного факультета,
профессор кафедры

Ведущая организация – Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр им. Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации, г. Москва

Защита состоится «__» _____ 2019 г. в ____ часов на заседании диссертационного совета Д 002.279.01 при Федеральном государственном бюджетном научном учреждении «Томский национальный исследовательский медицинский центр Российской академии наук» (634009, г. Томск, пер, Кооперативный, 5).

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке и на сайте Томского национального исследовательского медицинского центра РАН www.onco.tnims.ru

Автореферат разослан «__» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор медицинских наук, профессор

И.Г. Фролова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность проблемы

Рак легкого (РЛ) является одной из важнейших медицинских и социально-экономических проблем, что объясняется его лидирующей позицией в структуре заболеваемости и смертности от злокачественных новообразований. Ежегодно в мире регистрируется около 1,6 млн новых случаев РЛ. Рак легкого является основной причиной смерти от злокачественных новообразований населения мира – в год умирает более 1,3 млн человек. 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 (Давыдов М.И., Аксель Е.М., 2014; Каприн А.Д. и др., 2015). На момент постановки диагноза 68,4% больных имеют местнораспространённый процесс, более чем у трети (36,0 %) пациентов выявляется РЛ IV стадии, центральный рак легкого в стадии 0 (Tis) и I (microinvasive) диагностируется только в 0,4% случаев (Пикин О.В. и др., 2015; Мерабишвили В.М. и др., 2015; Parkin D. et al., 2009).

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%, при I стадии она значительно выше 50 %, при II достигает 25–40 %, при III составляет 8–18 %, а при IV стадии не превышает 2 % (Барчук А.С. и др., 2011; Полоцкий Б.Е. и др., 2011; Левченко Е.В. и др., 2016; Chansky K. et al., 2017). Все эти данные послужили основанием для внедрения программ скрининга рака легкого. Однако скрининговые программы по центральному раку легкого показали низкую эффективность и высокую затратность (Заридзе Д.Г. и др., 2015; Писарева Л.Ф. и др., 2016; WHO, 2009). Несмотря на постоянное совершенствование хирургического и комбинированных методов лечения, заметной тенденции к увеличению выживаемости больных не наблюдается, поэтому приоритетным направлением онкопульмонологии должна быть ранняя диагностика рака легкого (Ferlay J. et al., 2015; Lyne C., Zaw S. et al., 2018; Hoffman A.S., Hempstead A.P. et al., 2018).

Основным методом диагностики центрального рака легкого является бронхоскопия в белом свете (WLI). Однако метод имеет весьма ограниченные возможности для выявления предраковых изменений и ранних форм рака. В связи с этим достаточно высок уровень диагностических неудач при интерпретации выявленных эндоскопических изменений на слизистой оболочке бронхов, частота ошибок растет пропорционально уменьшению размеров патологического очага (Islam S., 2005; Choudhury M., Singh S., Agarwal S., 2012; Iftikhar I.H., Musani A.I. et al., 2015).

Еще большие трудности возникают при диагностике предопухолевых изменений респираторного тракта, что обусловлено неразработанностью эндоскопической семиотики данных состояний, частым наличием сопутствующих атрофических и/или воспалительных процессов бронхиального дерева, отсутствием рекомендаций по скринингу центрального рака легкого. Аналогичные проблемы встают при диагностике ранних рецидивов в культе оперированного бронха и оценке мультицентричного характера роста первичной злокачественной опухоли бронхов (Соколов В.В. и др., 2015; Bach P.V. et al., 2007; Saladi L., Maddu S.M. et al., 2018).

Степень разработанности темы исследования

Среди методов ранней диагностики предраковых изменений и скрытых форм центрального рака легкого перспективными на данный момент являются высокотехнологичные уточняющие методики, в частности аутофлуоресценция (AFI) и исследование в узкоспектральном пучке света (NBI) (Abe J., Okazaki T. et al., 2018; Inage T., Nakajima T., et al., 2018; Feng P.H., Chen T.T. et al., 2018). 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 (Кувшинов Ю.П. и др., 2014; Nakamura Y., Sato M., 2014). 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 (Sugano K., 2015; Leifeld L. et al., 2015).

Аутофлуоресцентная эндоскопия, по данным различных авторов, позволяет в 1,6% случаев выявить *сг in situ* 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 (Zaric B., Perin B. et al., 2012; Chen Z., Yu Y. et al., 2014). Имеются сообщения о возможности применения AFI в диагностике синхронного рака легкого, примерно у 10% больных с первичным РЛ выявляются скрытые очаги мультицентричного бронхогенного рака (He Q., Wang Q., 2013).

Методика узкоспектральной эндоскопии активно используется в диагностике различной пред- и неопластической патологии пищеварительного тракта, в этом отношении доказана ее высокая эффективность. Разработан ряд классификаций на основании различных вариантов нарушения сосудистого рисунка при патологии верхних и нижних отделов желудочно-кишечного тракта (Ikeda H. et al., 2013; Kudo S.E. et al., 2013). 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 (Соколов В.В. и др., 2013; Advani M. et al., 2018).

Таким образом, отсутствие единых данных о возможностях высокотехнологичных (уточняющих) эндоскопических методик, их диагностической эффективности в выявлении предопухолевых изменений и неманифестирующих очагов бронхогенного рака, нехватка систематизированных эндоскопических критериев оценки этих процессов являются обоснованием актуальности 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 рентгеногегативные рецидивы в культе оперированного бронха у 7,4 % радикально пролеченных больных.

Практическая значимость

Высокая эффективность методов аутофлуоресценции и NBI в эндоскопической диагностике ранних (рентгеногегативных) 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.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В работе представлены результаты эндоскопического обследования и динамического наблюдения за 349 пациентами с различными хроническими и онкологическими заболеваниями легких.

Согласно целям и задачам диссертационной работы, в исследование включены три группы пациентов (рисунок 1):

I группа – 99 больных с диагнозом направления очаговое образование, опухоль, подозрение на первичный рак легкого;

II группа – 148 пациентов, получивших комбинированное и хирургическое лечение по поводу рака легкого;

III группа – 102 пациента с хроническими заболеваниями легких (хронический необструктивный бронхит, хронический обструктивный бронхит I–II степени, пневмония в анамнезе, бронхоэктатическая болезнь, посттуберкулезные изменения легких).

Пациенты I группы и частично II проходили обследование и лечение на базе эндоскопического и торако-абдоминального отделений Томского НИМЦ в 2012–2016 гг.

Возрастной диапазон пациентов, включенных в исследование, от 31 до 76 лет, преобладали лица мужского пола – 269 (77,1%) и пациенты в возрасте 51–60 лет – 159 (45,5%) и 61–70 лет – 105 (30,1%) человек.

Всем больным проводили комплексное эндоскопическое исследование. Пациенты I группы были направлены в НИИ онкологии ТНИМЦ после спиральной компьютерной томографии (СКТ) легких, по результатам которой был заподозрен опухолевой процесс или выявлены очаговые образования в легких. II группу составили пациенты, получившие оперативное или комбинированное лечение по поводу немелкоклеточного рака легкого II–III стадий в 2012–16 гг., которым проводился послеоперационный мониторинг в стандартные сроки наблюдения. Пациенты III группы были направлены в НИИ онкологии Томского НИМЦ из терапевтических и пульмонологических отделений города и области, обследование было проведено в 2013–16 гг.

Эндоскопические методы исследования включали стандартную видеобронхоскопию в белом свете, видеобронхоскопию в режиме аутофлуоресценции и NBI. Для оценки уровня аутофлуоресценции использовалась эндоскопическая видеосистема Lucera 260 фирмы «Olympus» (Япония). Для оценки характера изменений сосудистого рисунка слизистой оболочки бронхов применялась видеостойка EVIS EXERA II 180 фирмы «Olympus» (Япония).

На первом этапе эндоскопического исследования трахео-бронхиального дерева (ТБД) выполнялся последовательный осмотр бронхов в белом свете (стандартная видеобронхоскопия). Исследование выполнялось с двух сторон до ветвей 4–5-го порядка, при этом максимальное внимание было направлено на состояние межбронхиальных шпор субсегментарных и сегментарных бронхов, наиболее подверженных поражению при центральном раке легкого, и области культи прооперированного бронха. Оценивался характер слизистой оболочки, 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.

После видеобронхоскопии в белом свете пациентам последовательно проводили видеобронхоскопию в аутофлуоресцентном и узкоспектральном режиме. При выявлении минимальных патологических участков слизистой оболочки бронхиального дерева определялись критерии возможной злокачественной трансформации в этих очагах. Критерием злокачественной трансформации в режиме AFI является выраженное сиреневое свечение на фоне зеленого свечения нормальной окружающей слизистой оболочки. Критерием злокачественной трансформации в режиме NBI является патологический сосудистый рисунок различного характера. Нормальным сосудистым

рисунком слизистой оболочки ТБД являются вытянутые, удлинённые сосуды, расположенные параллельно друг к другу.

После комплексного эндоскопического осмотра проводили забор биопсийного материала из участков опухоли и других очагов выявленных патологических изменений слизистой оболочки, из культы резецированного бронха и с противоположной стороны легкого из зон наиболее частой локализации опухолевого процесса. Проводилось цитологическое исследование мазков-отпечатков и гистологическое исследование бронхобиоптатов по стандартной методике в отделении общей молекулярной патологии НИИ онкологии Томского НИМЦ.

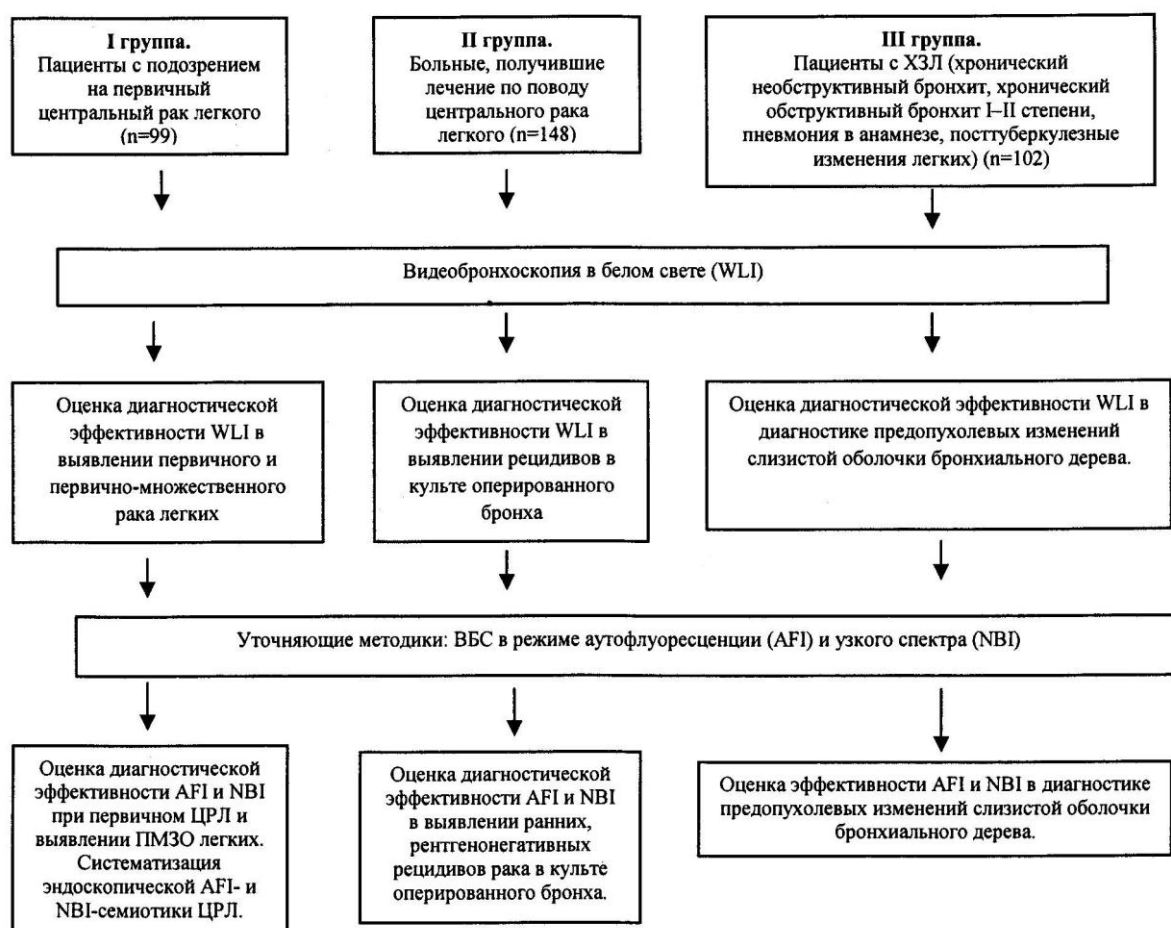


Рисунок 1 – Дизайн исследования

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 $p < 0,05$. Диагностическая эффективность оценивалась с учетом следующих показателей: частота истинно-положительных (ИП) результатов (совпадение данных ВБС и морфологического заключения о наличии злокачественной опухоли или предопухолевых изменений); частота истинно-отрицательных (ИО) результатов (совпадение данных ВБС и морфологического заключения об отсутствии злокачественной опухоли или предопухолевых изменений); частота ложно-положительных (ЛП) результатов (эндоскопическое заключение о наличии злокачественной опухоли или предопухолевых

изменений при отсутствии морфологической верификации); частота ложно-отрицательных (ЛО) результатов (эндоскопическое заключение о нормальном состоянии бронхиального дерева при морфологической верификации злокачественной опухоли или предопухолевых изменений). Показатели диагностической эффективности определялись по формулам: чувствительность метода – $(ИП / (ИП + ЛО)) \times 100\%$; специфичность метода – $(ИО / (ИО + ЛП)) \times 100\%$; точность метода – $(ИП + ИО / (ИП + ИО + ЛП + ЛО)) \times 100\%$.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Диагностика центрального рака легкого с помощью высокотехнологичных эндоскопических методов

По данным СКТ центральный рак был диагностирован у 96 (97,0%) больных, периферический рак или объемные образования легкого, требующие дифференциальной диагностики, – у 3 (3,0%) пациентов. При стандартном эндоскопическом исследовании в белом свете и использовании уточняющих методов видеобронхоскопии (AFI, NBI) 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.

Прямые или косвенные признаки опухолевого поражения бронхиального дерева были выявлены у 97 (97,9%) больных. Объемные образования бронхов при стандартной ВБС выявлены у 61 (61,6%) пациента. У 56 (56,6%) пациентов данные изменения однозначно были расценены как экзофитная форма центрального рака легкого (ЦРЛ), что подтверждено гистологическим исследованием биопсийного материала. В 5 (5,1%) случаях при стандартной ВБС в белом свете возникли диагностические трудности. В 3 (3,0%) наблюдениях образование располагалось в субсегментарном бронхе и имело гладкую поверхность, в 2 (2,0%) случаях – поверхность экзофита была полностью покрыта фиксированным 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, сочетающегося с участком инфильтрированной слизистой оболочки.

Основные диагностические трудности при стандартной ВБС возникли при наличии участков перибронхиальной компрессии и/или сдавлении бронха извне – 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. В 10 (10,1%) случаях при исследовании в белом свете не было сделано однозначного заключения 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. В 4 (4,0%) случаях отмечен полный стеноз бронха с фиброзом слизистой оболочки над местом сужения.

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 15 (15,2%) случаях результаты видеобронхоскопического исследования в режиме WLI не позволили сделать однозначного заключения о характере первичного патологического процесса (рисунок 2).



Рисунок 2 – Результаты эндоскопического исследования больных с подозрением на центральный рак с применением WLI. Примечание: * – частота встречаемости диагностического признака значимо выше ($p < 0,05$)

На втором этапе эндоскопического исследования слизистая оболочка бронхиального дерева была осмотрена в режиме аутофлуоресценции. При осмотре в режиме AFI неизменная 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 в 58 (58,6 %) при режиме AFI наблюдалось выраженное сиреневое свечение, что является прямым признаком наличия злокачественной опухоли. При опухолях смешанного типа роста во всех случаях наблюдались зоны сиреновой аутофлуоресценции над патологически измененными участками трахео-бронхиального дерева (ТБД), что было однозначно расценено как злокачественная опухоль.

При ВБС в режиме AFI у 32 (32,3%) больных с перибронхиальной компрессией 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. 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 3).

Таким образом, при видеобронхоскопическом исследовании в режиме AFI 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

заклучение 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 ТБД.

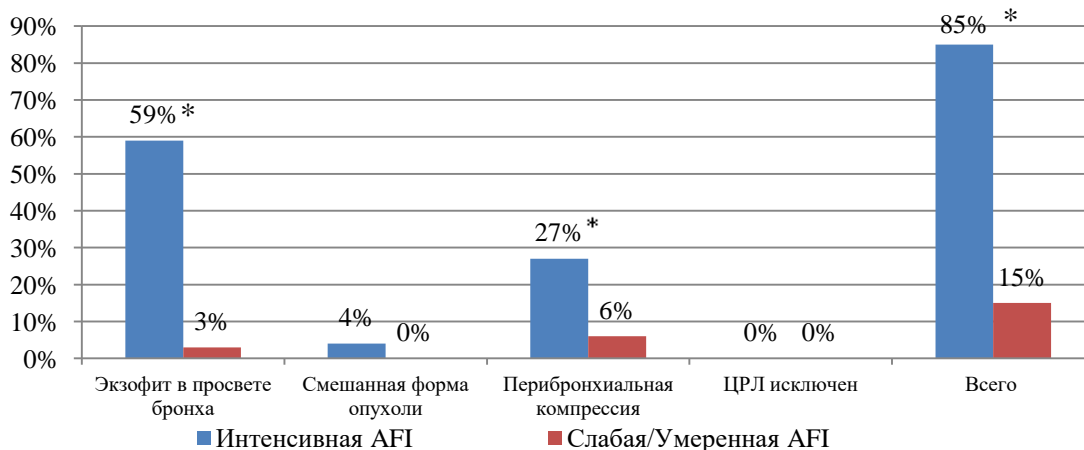


Рисунок 3 – Результаты эндоскопического исследования больных с подозрением на центральный рак с применением АFI. Примечание: * – частота встречаемости диагностического признака значимо выше ($p < 0,05$)

Завершающим этапом эндоскопической диагностики ЦРЛ был осмотр в режиме NBI, который выявил большой спектр нарушений сосудистого рисунка (таблица 1). Полученная информация позволила выделить варианты сосудистых изменений, характерных для воспалительных, доброкачественных процессов 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.

Наиболее частым эндоскопическим симптомом являются «короткие, утолщенные сосуды» (КУС) ($n=37$; $37,3 \pm 1,1\%$), которые преимущественно наблюдаются при экзофитных опухолях (рисунок 4). Второй по частоте наблюдения тип нарушения сосудистого рисунка ($n=24$; $24,2 \pm 0,9\%$) – «вытянутые, деформированные сосуды» (ВДС) (рисунок 5) – чаще наблюдался у больных с перибронхиальной формой ЦРЛ. Третий по частоте NBI-симптом центрального рака легкого – петлистые сосуды, или «петлистая сосудистая сеть» (ПСС) (рисунок 6). Изменения по типу ПСС диагностированы у 22 ($22,2 \pm 0,9\%$). У 6 ($6,1 \pm 0,2\%$) больных ЦРЛ при бронхоскопии в режиме NBI наблюдались нарушения сосудистого рисунка смешанного типа (таблица 1). Во всех случаях эндоскопическое заключение было подтверждено результатами морфологического исследования биопсийного материала. Таким образом, при эндоскопическом исследовании бронхиального дерева в режиме NBI 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 ($p < 0,05$).

Таблица 1 – 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 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%)

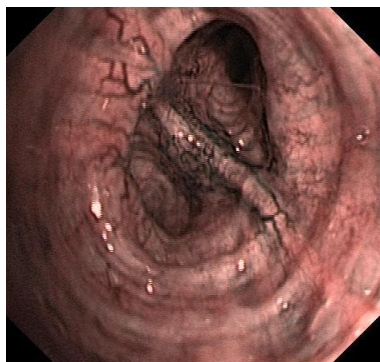


Рисунок 4 – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме NBI. Симптом «короткие, утолщенные сосуды»

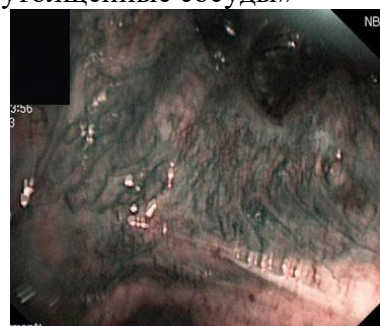


Рисунок 5 – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме NBI. Симптом «вытянутые, деформированные сосуды»



Рисунок 6 – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме NBI. Симптом «петлистая сосудистая сеть»

Помимо первичной диагностики, NBI-исследование в ряде случаев 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. В 3 (3,0%) наблюдениях диагностированы удлиненные, деформированные, близко расположенные сосуды, в 1 (1,0%) – 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 изменения сосудистого рисунка в виде решетки, в 2 (2,0%) – в виде звездочки.

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, так же как и при AFI, возникли при перибронхиальном расположении опухоли, осложненном стенозом бронха III степени, когда пораженная слизистая оболочка не доступна для визуализации, подобные изменения наблюдались в 4 (4,0%) случаях. При экзофитных новообразованиях диагностические трудности возникали при ВБС в режиме NBI при локализации опухоли в субсегментарном или более дистально расположенном бронхе, они наблюдались у 2 (2,0%) больных. Кроме того, вызывала сложности интерпретация эндоскопических данных при наличии объемного образования, покрытого некротическим налетом. В этих случаях (n=2; 2,0%) провести оценку изменений рельефа и оценить структуру нарушений сосудистого рисунка слизистой оболочки бронхов не представилось возможным.

Видеобронхоскопия в диагностике скрытого первично-множественного рака легких

Следующим этапом диагностического эндоскопического исследования был осмотр контралатеральной половины трахео-бронхиального дерева, в которой по данным рентгенографии и КТ не было выявлено опухолевой патологии. Эндоскопическое исследование проводилось в аналогичной последовательности – вначале выполнялась стандартная видеобронхоскопия, затем ВБС с уточняющими методами (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 (рисунок 7) – как возможные злокачественные опухоли (очаги клинически не манифестирующего, синхронного рака легкого).

При ВБС в режиме аутофлуоресценции патологических изменений у других больных не выявлено. Образования, расцененные при осмотре в режиме WLI как доброкачественные, при аутофлуоресценции в 2 (2,0%) случаях имели слабое сиреневое свечение, в 1 (1,0%) – умеренное. Однако в 1 (1,0 %) наблюдении свечение было интенсивным, что позволило предположить наличие злокачественной опухоли (таблица 2). У 5 (5,1%) больных с подозрением на полинеоплазию по данным стандартной ВБС, в режиме аутофлуоресценции наблюдалось интенсивное сиреневое свечение, что подтвердило наличие синхронного рака во всех ранее обнаруженных очагах (рисунок 8).

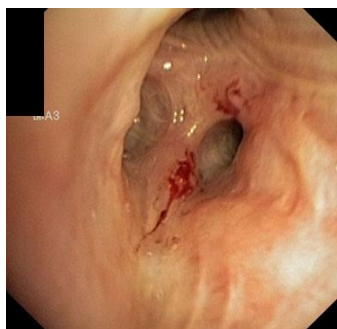


Рисунок 7 – Эндофото. Видеобронхоскопия в белом свете. Синхронный рак контралатерального легкого

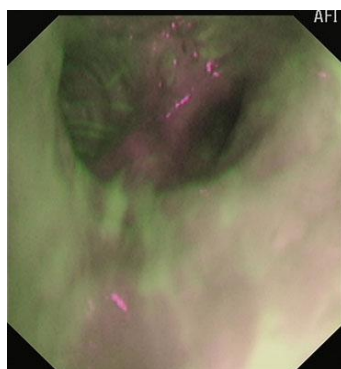


Рисунок 8 – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме AFI. Синхронный рак контралатерального легкого

Таблица 2 – 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%) большого 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. Данный очаг в режиме AFI также имел признаки центрального рака в виде выраженного сиреневого свечения на поверхности. У остальных 5 (5,1%) больных эндоскопическое заключение по результатам NBI-исследования не изменилось – во всех очагах, ранее расцененных как синхронный рак бронха, наблюдались участки патологически измененного сосудистого рисунка (рисунок 9). При этом петлистый характер нарушения сосудистых структур зафиксирован в 2 (2,0%) случаях, укороченные утолщенные сосуды – в 3 (3,0%) наблюдениях (таблица 3).

Таблица 3 – 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 9 – Эндифото. Видеобронхоскопия в режиме NBI. Синхронный рак контралатерального легкого

При морфологическом исследовании диагноз «доброкачественная опухоль», установленный по результатам комплексного эндоскопического исследования контралатерального легкого с использованием уточняющих методов, был подтвержден во всех 3 (3,0%) случаях. Также были морфологически подтверждены диагностические заключения «синхронный рак бронха» по результатам AFI- и NBI-видеобронхоскопии.

Таким образом, частота выявления скрытого первично-множественного центрального рака легких составила 6,1%. 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 дала 100% результат ($p < 0,05$).

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

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. Последовательно проводилась ВБС в белом свете, затем в режимах AFI и NBI с забором биопсийного материала. Анализ и дифференциальная диагностика патологических изменений, выявленных в бронхах, осуществлялись на основании оценки уровня интенсивности свечения в режиме AFI 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.

Первая контрольная точка динамического мониторинга проводилась через 3 мес после окончания лечения. При этом по данным компьютерной томографии ОГК у всех 148 обследованных больных рецидива опухоли в культе бронха не зафиксировано. При 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 различные воспалительные ($n=13$, 8,8%) и гиперпластические ($n=23$, 15,5%) изменения, которые в 17 (11,5%) случаях были представлены очаговой гиперплазией слизистой оболочки, в 6 (4,1%) – гранулемами. По данным стандартной ВБС признаков местного рецидива не выявлено. Результаты

исследования в режиме AFI (наличие зон нормального или слабого сиреневого свечения) подтвердили данные стандартной ВБС об отсутствии признаков рецидива злокачественного процесса в культе бронха. Осмотр в режиме NBI в зонах неизменной слизистой (n=112, 75,7%) также подтвердил данные, полученные в режиме белого света и AFI – сосудистый рисунок культи бронха носил структурный или усиленный упорядоченный характер. При наличии изменений в культе бронха у 36 больных, в очагах гиперплазии и в гранулемах (n=16, 10,8%) и участках воспалительных изменений (n=9, 6,1%) в режиме NBI выявлен структурный сосудистый рисунок. 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. По данным, полученным на первом этапе исследования, эти NBI-симптомы соответствуют неопухолевым изменениям слизистой оболочки бронха, что подтверждено морфологическими результатами биопсийного материала.

На втором этапе динамического наблюдения, через 6 мес после лечения, контрольное обследование было проведено в аналогичной последовательности. По данным компьютерной томографии ОГК и стандартной ВБС у всех обследованных больных рецидива опухоли в культе бронха не зафиксировано. При применении методики AFI в 16 (11,0%) наблюдениях отмечена аутофлуоресценция слабой интенсивности. Выявленные феномены расценены как неопухолевые процессы, что подтверждено данными морфологического исследования биопсийного материала. Определенные диагностические трудности вызвала интерпретация 5 (3,4%) случаев с умеренным сиреневым свечением в режиме AFI. Полученная диагностическая информация не позволяла сделать заключение о наличии рецидива заболевания, биопсийный материал и последующее динамическое наблюдение также не подтвердили диагноз местного рецидива. Наличие сиреневого свечения умеренной интенсивности можно объяснить выраженными постхирургическими изменениями КБ. В 3 (2,1%) случаях диагностировано сиреневое свечение выраженной интенсивности, что позволило предположить ранний рецидив, подтвержденный при прицельной биопсии (рисунок 10). При NBI-исследовании у 3 (2,1%) больных диагностирован местный рецидив, эндоскопическими симптомами которого явились в одном случае сосудистые петли, в двух наблюдениях – феномен укороченных утолщенных сосудов. Указанные изменения топически совпадали с участками интенсивной патологической аутофлуоресценции.

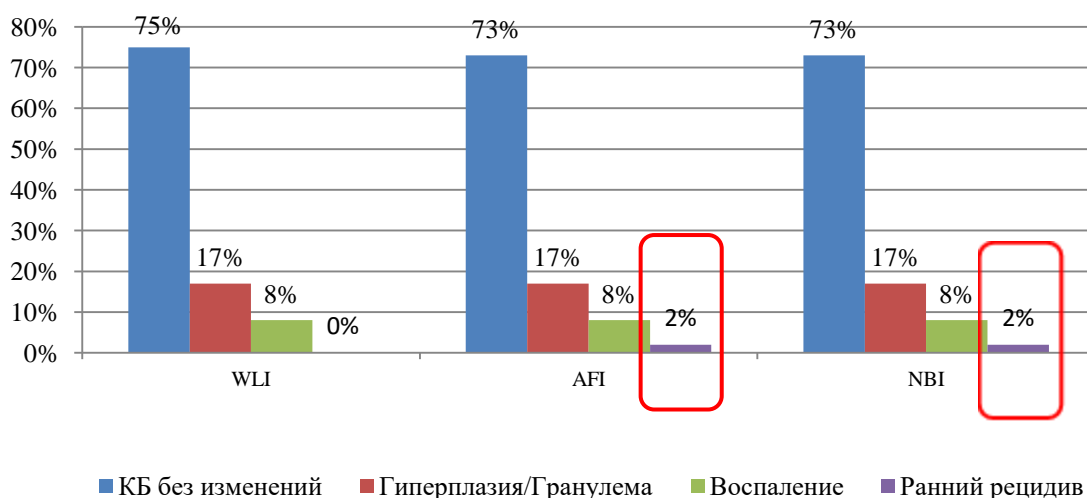


Рисунок 10 – Результаты контрольного эндоскопического исследования больных, оперированных по поводу ЦРЛ, через 6 мес после завершения лечения

Следующее контрольное обследование проводилось через 9 мес, было выполнено 131 больному. Комбинированная бронхоскопия не выявила признаков рецидива заболевания ни в одном случае.

При контрольном осмотре через 12 мес (4-я контрольная точка) комплексное эндоскопическое исследование проведено 122 больным. Общее количество доброкачественных гиперпластических и воспалительных процессов в культе оперированного бронха 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. Во всех случаях местного рецидива рака стандартная видеобронхоскопия в режиме WLI не позволила обнаружить наличие опухолевого процесса (рисунок 11). Участки злокачественного роста были диагностированы с помощью уточняющих эндоскопических технологий (AFI и NBI) с прицельной биопсией из зоны интереса. Эндоскопическими симптомами рецидивов в режиме AFI явились участки выраженного сиреневого свечения в культе бронха (рисунок 12), в режиме NBI – патологические изменения сосудистого рисунка в виде петлистых (n=1), утолщенных коротких сосудов (n=2) (рисунок 13), или сочетания этих вариантов (n=1). При ВБС в белом свете данные изменения проявлялись либо наличием «неровного» дна культы 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.



Рисунок 11 – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме белого света. Культя оперированного бронха

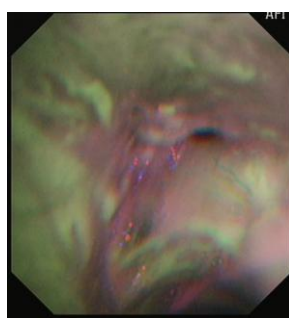


Рисунок 12 – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме AFI. Культя оперированного бронха. Признаки раннего рецидива



Рисунок 13 – Эндофото. Видеобронхоскопия в режиме NBI. Культи оперированного бронха. Признаки раннего рецидива

Контрольное обследование через 18 мес после лечения прошли 116 пациентов. При видеобронхоскопии в режиме WLI, а также при использовании дополнительных методов (AFI, NBI) 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. Причиной ложно-отрицательных диагнозов послужило неоднозначное сочетание эндоскопических симптомов при выраженной деформации культи бронха, что создавало значительные технические трудности при ВБС. В обоих случаях отмечено наличие сиреневого свечения умеренной интенсивности и изменений сосудов в виде «звездочки».

Заключительное эндоскопическое исследование было проведено 103 больным через 24 мес после лечения. По данным СКТ органов грудной клетки и ВБС в белом свете признаков рецидива в культе бронха не определялось. Применение уточняющих видеобронхоскопических методов позволило выявить 2 местных рецидива, эндоскопическими симптомами которых являлись усиленное сиреневое свечение слизистой оболочки в области «дна» культи бронха и деформированный сосудистый рисунок в этой же зоне в виде петель или коротких утолщенных сосудов. Прицельная биопсия из данных участков, подтвердила рецидив опухоли в обоих наблюдениях. В 1 случае получено ложно-положительное эндоскопическое заключение (выраженная аутофлуоресценция и сосудистый рисунок в виде вытянутых, деформированных сосудов) без морфологических данных о рецидиве, что позволяет предположить, что для рецидивных опухолей бронха NBI-симптом вытянутых, деформированных сосудов не является патогномичным, в отличие от первичного эндобронхиального рака.

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%) случаях, из них в 9 (6,1%) наблюдениях они диагностированы при использовании уточняющих эндоскопических методов, 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 культи 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 метастатическая опухоль трахеи без рецидива в культе оперированного бронха.

Таким образом, показатели диагностической эффективности 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 у данных пациентов.

Характеристика эндоскопических изменений у больных ХЗЛ

В исследование включены результаты обследования 102 пациентов с хроническими заболеваниями легких (хронический бронхит, ХОБЛ, пневмония в анамнезе, посттуберкулезные изменения легких), которые по наличию пульмонологической патологии могли бы относиться к группе риска, но не имели признаков клинической манифестации центрального рака легкого. У всех пациентов была проведена СКТ органов грудной клетки, при которой не было выявлено данных за опухолевую патологию.

При видеоэндоскопическом исследовании в белом свете у 28 (27,5%) пациентов визуальных изменений в бронхиальном дереве не зарегистрировано. У 74 (72,5%) больных были обнаружены различные патологические изменения со стороны слизистой оболочки ТБД. Двусторонний атрофический эндобронхит (ЭБ) наблюдался у 42 (41,2%) больных, смешанный ЭБ, сочетающий признаки очагового атрофического и катарального эндобронхита, – у 6 (5,9%), деформирующий эндобронхит – у 10 (9,8%), катаральный эндобронхит в стадии затухающего обострения – у 6 (5,9%) пациентов. На фоне эндобронхита у 12 (11,8%) больных выявлены объемные образования или признаки компрессии бронха: у 4 (3,9%) пациентов наблюдались признаки сдавления бронха извне без изменения слизистой оболочки, у 2 (1,9%) – обнаружены доброкачественные образования (ДО) сегментарного бронха, у 1 (0,9%) – долевого бронха, что было подтверждено при морфологическом исследовании, у 3 (2,9%) больных выявлены эндоскопические признаки перибронхиальной компрессии, у 2 (1,9%) пациентов диагностированы злокачественные опухоли.

При видеобронхоскопии в режиме АFI зеленое свечение зарегистрировано в 77 (75,5%) наблюдениях, из них у всех больных с визуально не измененной слизистой оболочкой, у 38 – с атрофическим эндобронхитом и у 11 пациентов с другими вариантами ЭБ и с доброкачественными объемными образованиями (таблица 4). Слабое 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 было выявлено в 4 (3,9%) наблюдениях: у 2 больных с диагностированными злокачественными новообразованиями, что подтверждало результаты ВБС в белом свете. Кроме того, оно наблюдалось еще в 2 случаях с компрессией бронха, один из которых носил перибронхиальный характер, другой – в виде сдавления бронха извне.

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%) – она имела структурный сосудистый рисунок (таблица 5). 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 5). 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 определялись короткие утолщенные сосуды, что подтверждало диагноз центрального рака легкого, который был окончательно верифицирован при исследовании биопсийного материала. Подозрение на наличие злокачественного процесса было высказано в 3 (2,9%) случаях при компрессионных изменениях бронхиального дерева. 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 были

Таблица 4 – Характер и выраженность аутофлуоресценции при видеобронхоскопии в режиме AFI у больных ХЗЛ

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)

Таблица 5 – Характер изменений сосудистого рисунка слизистой оболочки бронхов при видеобронхоскопии в режиме NBI у больных ХНЗЛ

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 (0,9%)	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)

диагностированы предопухолевые (диспластические) изменения, что позволяет отнести этих больных в группу риска по раку легкого и рекомендовать динамическое наблюдение с видеобронхоскопическим мониторингом. У остальных больных с компрессией бронха различной этиологии при ВБС в режиме NBI наблюдался сосудистый рисунок нормального строения, что исключило диагноз рака легкого и было подтверждено результатами морфологического анализа и последующего наблюдения.

Таким образом, применение уточняющих эндоскопических методов у больных с хроническими 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. Симптомами предопухолевых изменений являлись интенсивное сиреневое свечение в режиме AFI и деформация сосудистого рисунка в виде 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 ХОБЛ.

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 значительно 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 метастазного 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 ХНЗЛ диагностическим методом выбора является выполнение видеобронхоскопии с применения режимов аутофлуоресценции и узкого спектра. При наличии выраженной сиреневой аутофлуоресценции и NBI-симптомов деформации сосудов показана селективная биопсия.

Публикации

1. Былин М.В. Возможности современных эндоскопических методик в диагностике местных рецидивов в культе резецированного бронха [Текст] / О.В. Черемисина, О.В. Панкова, М.В. Былин // Материалы Российской научно-практической конференции «Современные аспекты диагностики и лечения рака легкого». – Сибирский онкологический журнал. – 2013. – Приложение № 2. – С. 80–81.

2. Былин М.В. Диагностика патологических изменений в культе резецированного бронха методом локальной флуоресцентной спектроскопии [Текст] / О.В. Черемисина, Н.В. Полякова, Н.Н. Булгакова, М.В. Былин // Материалы Российской научно-практической конференции «Современные аспекты диагностики и лечения рака легкого». – Сибирский онкологический журнал. – 2013. – Приложение № 2. – С. 81–82.

3. Былин М.В. Применение современных эндоскопических методик в диагностике местных рецидивов в культе резецированного бронха [Текст] / О.В. Черемисина, О.В. Панкова, М.В. Былин // Материалы Всероссийской научно-практической конференции «Научно-практические аспекты современной онкологии». – Красноярск, 2013. – С. 147–148.

4. Былин М.В. Эндоскопические методы в диагностике предопухолевых изменений и раннего рака у больных раком легкого [Текст] / О.В. Черемисина, О.В. Панкова, М.В. Былин // Материалы Межрегиональной научно-практической конференции «Современные аспекты диагностики и лечения рака легкого». – Кемерово, 2014. – Медицина в Кузбассе. – 2014. – № 1. – С. 35.

5. Былин М.В. Методы эндоскопической диагностики предопухолевых изменений и раннего скрытого рака у больных раком легкого [Текст] / М.В. Былин // Материалы IX конференции молодых ученых-онкологов, посвященной памяти академика РАМН Н.В. Васильева «Актуальные вопросы экспериментальной и клинической онкологии». – Сибирский онкологический журнал. – 2014. – Приложение № 1. – С. 27.

6. Былин М.В. Современные эндоскопические методы в диагностике рентгенонегативных рецидивов в культе оперированного бронха у больных раком легкого [Текст] / М.В. Былин, О.В. Черемисина, О.В. Панкова // Евразийский онкологический журнал. – 2014. – № 3: Тезисы VIII Съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии. – Казань, 2014. – С. 348.

7. Былин М.В. Эндоскопическая диагностика предопухолевых изменений и раннего скрытого рака у больных раком легкого [Текст] / О.В. Черемисина, О.В. Панкова М.В. Былин // Евразийский онкологический журнал. – 2014. – № 3: Тезисы VIII Съезда онкологов и радиологов СНГ и Евразии. – Казань, 2014. – С. 387–388.

8. Былин М.В. Комплексная эндоскопическая диагностика ранних рецидивов у больных, оперированных по поводу рака легкого [Текст] / О.В. Черемисина, М.В. Былин, О.В. Панкова, И.Г. Фролова // Сибирский онкологический журнал. – 2016. – Т. 15, № 3. – С. 49–55. – doi: 10.21294/1814-4861-2016-15-3-49-55.

9. Былин М.В. Химиолучевая терапия в сочетании с локальной гипертермией при немелкоклеточном раке легкого [Текст] / А.Ю. Добродеев, А.А. Завьялов, С.А. Тузиков, Ж.А. Старцева, Д.Н. Костромицкий, М.В. Былин // Вопросы онкологии. – 2016. – Т. 62, № 6. – С. 822–826.

10. Былин М.В. Эффективность комплексной эндоскопической диагностики первичного и первично-множественного рака легкого [Текст] / М.В. Былин, О.В. Черемисина, О.В. Панкова, С.Г. Афанасьев, А.Ю. Добродеев // Поволжский онкологический вестник. – 2017. – № 2 (29). – С. 8–5.

11. Былин М.В. Эффективность комплексной эндоскопической диагностики центрального рака легкого [Текст] / М.В. Былин, О.В. Черемисина, О.В. Панкова, С.Г. Афанасьев // Материалы IX Съезда онкологов России. – Уфа, 2017. – С. 32.

12. Bylin M.V. Modern endoscopic methods for diagnostics of premalignant changes and lung cancer [Текст] / O.V. Chermisina, M.V. Bylin // Book of Abstracts of International conference «Physics of Cancer: Interdisciplinary Problems and Clinical Applications». – Tomsk, Russia, 23–26 May 2017. – P. 25.

Список патентов, баз данных

1. Патент на изобретение № 2628649 от 21.08.2017. Способ комбинированной эндоскопической диагностики рентгенонегативных синхронных центральных раков легких. Черемисина О.В., Былин М.В., Панкова О.В. Бюллетень № 24 от 21.08.2017 (по заявке № 2016128913, приоритет от 03.10.2016).

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ВБС – видеобронхоскопия;
ВДС – вытянутые деформированные сосуды;
ДО – доброкачественные образования;
ИО – истинно-отрицательные результаты;
ИП – истинно-положительные результаты;
КБ – культя бронха;
КТ – компьютерная томография;
КУС – короткие утолщенные сосуды;
ЛО – ложно-отрицательные результаты;
ЛП – ложно-положительные результаты;
ОГК – органы грудной клетки;
ПМЗО – первично-множественная злокачественная опухоль;
ПСС – петлистая сосудистая сеть;
СКТ – спиральная компьютерная томография;
ТБД – трахео-бронхиальное дерево;
ЦРЛ – центральный рак легкого
ХЗЛ – хронические заболевания легких;
ХОБЛ – хроническая обструктивная болезнь легких;
ЭБ – эндобронхит;
АFI – аутофлуоресценция;
NBI – narrow band imaging (режим узкого спектра, узкоспектральная эндоскопия);
WLI – white light imaging (эндоскопия в режиме белого света).