

На правах рукописи

КУВАЕВА АЛЕНА АЛЕКСАНДРОВНА

**ДИАГНОСТИКА ЦЕНТРАЛЬНЫХ НОВООБРАЗОВАНИЙ ЛЕГКОГО
С ИСПОЛЬЗОВАНИЕМ МЕТОДИКИ
КОМПЛЕКСНОЙ БРОНХОСКОПИИ**

14.01.12 - Онкология

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва- 2019 год

Работа выполнена в Московском научно-исследовательском онкологическом институте имени П.А. Герцена – филиал федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Научные руководители:

доктор медицинских наук, **Соколов Дмитрий Викторович**

доктор медицинских наук, профессор **Волченко Надежда Николаевна**

Официальные оппоненты:

Коржева Ирина Юрьевна - доктор медицинских наук, профессор кафедры эндоскопии Федерального государственного бюджетного образовательного учреждения дополнительного профессионального образования "Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования" Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Забозлаев Федор Георгиевич - доктор медицинских наук, главный специалист по патологической анатомии ФМБА России, заведующий патологоанатомическим отделением Федерального государственного бюджетного учреждения " Федеральным научно-клиническим центром специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий Федерального медико-биологического агентства"

Ведущее учреждение:

Федеральное государственное бюджетное учреждение "Российский научный центр рентгенорадиологии" Министерства здравоохранения Российской Федерации

Защита диссертации состоится «___» _____ 2019 г. в _____ часов на заседании диссертационного совета Д 208.047.02 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, дом 3.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Московского научно-исследовательского онкологического института имени П.А. Герцена - филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (125284, Москва, 2-й Боткинский проезд, дом 3) и на сайте <http://nmicr.ru>.

Автореферат разослан «___» _____ 2019 г.

Ученый секретарь диссертационного совета,
доктор биологических наук

Елена Романовна Немцова

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы и ее разработанность

Рак легкого находится на первом месте в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями и смертности от онкопатологии у мужчин в Российской Федерации и характеризуется быстрым ростом и ранним метастазированием (Каприн А.Д., 2015). В этой связи своевременная диагностика и адекватное лечение предраковых изменений и ранних форм центрального рака легких является перспективной стратегией повышения выживаемости онкологических пациентов (Wisnivesky J.P., 2013). Рентгенологическое исследование и флюорография органов грудной клетки длительное время широко используется для диагностики рака легкого при профилактических осмотрах, однако большое количество случаев центрального рака легкого не может быть выявлено при использовании этих методов (Бычков, М.Б., 2014). Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки имеет высокую эффективность в диагностике рака легкого (Седых С.А., 1999; Hasegawa M., 2000; Shibuya K., 2010), однако информативность этого метода нельзя считать удовлетворительной для центральных опухолей менее 1-1,5 см (Шарапова Е.И., 2011; Ratto G.B., 1990). Современное эндоскопическое исследование, включающее проведение визуального осмотра слизистой оболочки трахеобронхиального дерева и выполнение биопсии, является основным методом диагностики рентген- и КТ-негативных форм центрального рака легкого. Использование комплексной бронхоскопии с применением современных оптических технологий, таких как узкоспектральная визуализация (NBI – narrow band imaging), способствует повышению эффективности эндоскопической диагностики поверхностных участков предраковых изменений и «скрытых» форм центрального раннего рака легкого (Соколов В.В., 2013; Shibuya K., 2010; Sin D.D., 2006). Однако сложность трактовки эндоскопической картины при использовании узкоспектральной визуализации требует дополнительного изучения и формализации характера изменений слизистой оболочки на всех этапах онкологического процесса. Таким образом, отсутствие детальных научных данных о возможностях мультимодального обследования больных с центральным раком легкого, а также его значение в выборе адекватной стратегии лечения и наблюдения онкологического пациента составляют бесспорную актуальность настоящей работы.

Цель исследования

Целью настоящего исследования явилось улучшение методов диагностики предопухолевой патологии и ранних форм центрального рака легкого на основе использования методики комплексной бронхоскопии с применением узкоспектральной визуализации.

Задачи исследования:

1. Оценить диагностическую эффективность эндоскопического метода в выявлении рентген/КТ-негативных центральных новообразований трахеобронхиального дерева.
2. Изучить основные типы сосудистого рисунка в зонах предраковых изменений слизистой оболочки и раннего центрального рака легкого с помощью узкоспектральной бронхоскопии, оценить корреляцию между результатами морфологического исследования и типами сосудистого рисунка, разработать семиотику предрака и раннего рака трахеобронхиального дерева на основе выявленной патологии микрососудистого рисунка.
3. Определить чувствительность, специфичность и общую точность комплексной бронхоскопии высокого разрешения с использованием узкоспектральной визуализации в диагностике предраковой патологии и центрального раннего рака трахеобронхиального дерева.
4. Оценить возможности комплексной бронхоскопии высокого разрешения с использованием узкоспектральной визуализации в определении границ предопухолевых изменений и злокачественных новообразований трахеобронхиального дерева.
5. Разработать алгоритм комплексной бронхоскопии с использованием узкоспектральной визуализации для применения в повседневной клинической практике с целью улучшения диагностики предраковой патологии и центрального раннего рака легкого.

Научная новизна

Впервые оценена частота выявления и особенности предрака и раннего центрального рака легкого с помощью мультимодального обследования больных, включающего лучевые методы исследования и комплексную бронхоскопию. Разделены клиническое, эндоскопическое и патологоанатомическое понятия раннего центрального рака легкого. Впервые исследована эффективность эндоскопии с высоким разрешением и использованием узкоспектральной визуализации в диагностике предраковой патологии и центрального раннего рака легкого, а также в оценке границ выявленных новообразований. Изучены особенности сосудистого рисунка при развитии преинвазивной неоплазии и раннего центрального рака легкого. Определен оптимальный алгоритм проведения эндоскопического исследования и динамического эндоскопического наблюдения пациентов с высоким риском развития рака легкого.

Теоретическая и практическая значимость

Результаты исследования доказывают, что применение эндоскопии высокого разрешения и технологии узкоспектральной визуализации, позволяет повысить эффективность

диагностического обследования и наблюдения больных с высоким риском развития рака легкого по сравнению с традиционными методами бронхоскопии.

Определены топографические зоны наиболее частой встречаемости предрака и раннего центрального рака легкого. Изучены основные эндоскопические формы предраковой патологии и раннего центрального рака легкого. Выделены и формализованы основные типы сосудистого рисунка, характеризующие развитие неопластического процесса в плоском эпителии трахеобронхиального дерева.

На основании полученных результатов разработан алгоритм проведения целенаправленного комплексного бронхоскопического исследования, позволяющий эффективно проводить дифференциальную диагностику патологически измененных участков слизистой оболочки трахеобронхиального дерева, прогнозировать их гистологическое строение, определять границы патологического участка, выполнять прицельную биопсию.

Основные положения, выносимые на защиту:

1. Использование комплексной бронхоскопии позволяет эффективно выявлять рентген- и КТ- негативные центральные новообразования трахеобронхиального дерева.
2. Изменения сосудистого рисунка, наблюдаемые с помощью узкоспектральной бронхоскопии в зонах предрака и центрального рака легкого, коррелируют с результатами морфологического исследования.
3. Комплексная бронхоскопия имеет высокую чувствительность, специфичность и общую точность в диагностике центрального рака легкого.
4. Комплексная бронхоскопия позволяет эффективно определить границы предопухолевых изменений и злокачественных новообразований трахеобронхиального дерева.
5. Детальный осмотр всех участков трахеобронхиального дерева с использованием узкоспектральной технологии в рамках целенаправленной бронхоскопии является эффективной и безопасной методикой диагностики предраковой патологии и раннего центрального рака легкого.

Реализация и внедрение полученных результатов работы

Результаты исследования внедрены в клиническую практику эндоскопического отделения ГБУЗ Ярославской области «Клиническая онкологическая больница», эндоскопического отделения МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России.

Апробация работы

Апробация состоялась 25 октября 2018 года на межотделенческой конференции МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России (председатель – д.м.н., профессор А.С. Мамонтов, протокол №20 от 25.18.2018).

Публикации

По теме диссертации опубликовано 15 печатных работ, в том числе 5 в журналах, рекомендуемых ВАК.

Личное участие

Автором проведен анализ литературы по теме работы, выработана концепция и дизайн исследования, сформулированы его цели и задачи. Автором выполнен анализ данных исследований по историям болезни пациентов. Автором лично осуществлялось проведение диагностических эндоскопических исследований (в том числе с использованием методики комплексной бронхоскопии с использованием узкоспектральной визуализации) с выполнением биопсии. Автором были выполнены статистическая обработка полученных в работе данных, написание статей, тезисов, текста диссертации, разработка практических рекомендаций.

Структура и объем диссертации

Диссертация изложена на 155 страницах машинописного текста, состоит из глав, в которых представлены введение, обзор литературы, материалы и методы, результаты собственных исследований и их обсуждение, заключение, выводы, практические рекомендации и список использованной литературы, содержащий 151 источник, среди которых 26 отечественных и 125 иностранных авторов. Диссертация иллюстрирована 23 таблицами, 52 рисунками, 5 клиническими случаями.

МАТЕРИАЛЫ И МЕТОДЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

В рамках настоящего диссертационного исследования было обследовано 825 пациентов (из них мужчин – 636 (77,09 %), женщин – 189 (22,1 %), средний возраст $61,9 \pm 12,1$ лет), наблюдающихся в ГБУЗ Ярославской области «Клиническая онкологическая больница» с января 2014 года по декабрь 2016 года (характеристики пациентов представлены в таблице 1).

Первым этапом всем больным ($n=825$) проведено исследование органов грудной клетки с использованием лучевых методов: рентгенографии органов грудной клетки в двух проекциях и компьютерной томографии с внутривенным контрастированием. На втором этапе обследования всем больным ($n=825$) проведена рутинная бронхоскопия в белом свете, а 462 (56%) из них

эндоскопическое исследование дополнялось осмотром слизистой оболочки трахеобронхиального дерева в режиме узкоспектральной визуализации. Узкоспектральная методика визуализации – это современная оптико-электронная технология улучшения эндоскопического изображения, основанная на использовании оптических фильтров, суживающих спектр видимого белого света до двух волн разной длины – 415 нм и 540 нм (Curvers W.L., 2008). Эндоскопические исследования проводилось с помощью видеобронхоскопов фирмы «Olympus» (Япония) серии BF-160 (эндоскопическая система EVIS Exera), и BF-180 (эндоскопическая система EVIS Exera II). Комплексное бронхоскопическое исследование включало в себя проведение осмотра в белом свете по принципам целенаправленной бронхоскопии (детальный систематический осмотр слизистой оболочки трахеобронхиального дерева с близкого расстояния (3-5мм) для выявления очаговых изменений), описанным профессором В.В. Соколовым (Соколов В.В., 1987), с дополнительным использованием узкоспектральной технологии визуализации.

Пациенты были разделены на две группы: группа стандартной бронхоскопии (осмотр только в белом свете), n=363 (44%); группа комплексной бронхоскопии, n=462 (56%). Проводилось сравнение количества выявленных КТ-негативных патологических изменений слизистой оболочки трахеобронхиального дерева, эффективность выполненной биопсии, хронометраж процедуры и количество развившихся осложнений. Выявленные патологические участки были подвергнуты прицельной щипцовой биопсии для последующего гистологического исследования с целью морфологической верификации процесса.

Опухоль расценивалась как ранний центральный рак легкого, в соответствии с общепринятыми критериями (Kato H., 2000; Konaka S., 2002): локализация в субсегментарных бронхах и более проксимальных отделах; периферическая граница опухоли визуализируется при эндоскопическом осмотре; размер опухоли менее 2 сантиметров в максимальном измерении; гистологический тип опухоли – плоскоклеточный рак.

Ранний центральный рак легкого разделили на три группы: внутриэпителиальный рак CIS (carcinoma in situ) (TisN0M0); рак с инвазией, ограниченной собственной пластинкой слизистой оболочки (T1aN0M0, T1bN0M0); рак с инвазией, ограниченной стенкой бронха (T1aN0M0, T1bN0M0)

Выполнен хронометраж в группах стандартной и комплексной бронхоскопии: на основании автоматически сохраняющейся видеозаписи исследования, оценивалось время диагностической процедуры от момента интубации трахеи до момента экстубации трахеи.

Таблица 1. Общая характеристика пациентов включенных в исследование.

Стадия	Категории пациентов							Всего
	Пациенты с периферическими образованиями абс/%		Пациенты с центральными образованиями абс/%	Пациенты после хирургического лечения рака легкого абс/%	Пациенты с кровохарканьем абс/%	Пациенты с раком пищевода абс/%	Пациенты с раком гортани абс/%	
	Первичные	Вторичные*						
	377/ 45,69	75/ 9,09	272/ 32,96	49/ 5,93	12/ 1,45	21/ 2,54	19/ 2,3	825
0	-	-	-	-	-	-	-	0
IA	5	-	1	-	-	-	-	1
IB	9	-	1	-	-	-	1	-
IIA	18	-	4	-	-	1	2	-
IIB	28	-	14	6	1	4	2	-
IIIA	127	-	86	35	1	15	11	-
IIIB	190	-	166	7	2	1	3	-
IV	-	75	-	-	-	-	-	75

*Пациенты были включены в исследование с выявленным лучевыми методиками солитарным образованием легкого, вторичный характер образования определен при послеоперационной биопсии.

Критерии включения в исследование:

1. Больные с центральными и очаговыми периферическими образованиями легкого по данным рентгенологического исследования или компьютерной томографии (характеристики групп пациентов представлены в таблице 2).

Таблица 2. Характеристика группы пациентов с центральными и очаговыми периферическими образованиями легкого.

Изменения органов грудной клетки, выявленные лучевыми методиками.		Характеристики групп пациентов								Средний возраст
		Показано:				Мужчин		женщин		
		Хирургическое лечение абс/%		Химиолучевое лечение абс/%		абс	%	абс	%	
Центральные (n=272)		101	37,1	171	62,9	243	89,3	29	10,7	62,1
Периферические	Первичные (n=377)	157	41,6	220	58,3	287	76,1	90	23,9	62,8
	Вторичные (n=75)	34	45,3	41	54,7	22	29,3	53	70,7	56,3

2. Больные после хирургического лечения рака легкого, без признаков рецидива по данным КТ (мужчин - 41, женщин – 1, средний возраст 61,8 год);

3. Больные с жалобами на кровохарканье без явной патологии органов грудной клетки по данным КТ (мужчин - 8, женщин – 4, средний возраст 56,2 лет);

4. Больные с диагнозом: рак пищевода, без признаков инвазии в трахеобронхиальное дерево по данным КТ (мужчин - 20, женщин – 1, средний возраст 59,1 лет);
5. Больные с диагнозом: рак гортани, подлежащие радикальному лечению (мужчин – 16, женщин – 3, средний возраст 64,3 года).

Критерии исключения:

1. Больные, не соответствующие критериям включения;
2. Больные, не подписавшие информированное добровольное согласие на включение в исследование;
3. Некомпенсированная соматическая патология или любое другое клиническое состояние, не позволяющее безопасно провести обследование;
4. Больные с установленной IV клинической группой при первичном обращении.

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Общая характеристика выявленных центральных новообразований легкого

На первом этапе обследования 825 пациентов с помощью лучевых методов исследования было выявлено 257 центральных опухолей, из них 34 новообразования обнаружено только с помощью КТ органов грудной клетки. На втором этапе обследования при эндоскопическом осмотре в белом свете диагностировано 55 КТ-негативных центральных образований, а при последующем исследовании в режиме узкоспектральной визуализации в группе комплексной бронхоскопии дополнительно выявлено 7 патологических участков слизистой оболочки трахеобронхиального дерева, не определяемых при КТ и эндоскопии в белом свете (рисунок 1).

Из 344 выявленных случаев центрального рака и преинвазивной патологии было диагностировано: 25 первично множественных злокачественных новообразований, верифицированных как ранние формы плоскоклеточного рака легкого и 28 очагов дисплазии тяжелой степени и CIS сочетающиеся со злокачественными опухолями легких. Дополнительно к 353 опухолям диагностировано 16 участков воспаления и 9 очагов дисплазии легкой степени. Из выявленных злокачественных новообразований 10 КТ-негативных участков аденокарциномы (у трех пациентов) и 3 КТ-негативных участков мелкоклеточного рака (у одного пациента) сочетались с распространенной рентгенопозитивной опухолью аналогичного гистологического типа и были расценены как бронхогенные метастазы, вследствие чего эти 13 образований были исключены из анализа. К доброкачественным КТ негативным образованиям были отнесены: 2 подслизистые липомы (у двух пациентов), 1 участок гиперпластического бронхита, 2 очага гранулематозного воспаления с образованием саркоидных гранул (у двух пациентов), 4 хондромы размерами от 1 до 3 мм (у трех пациентов).

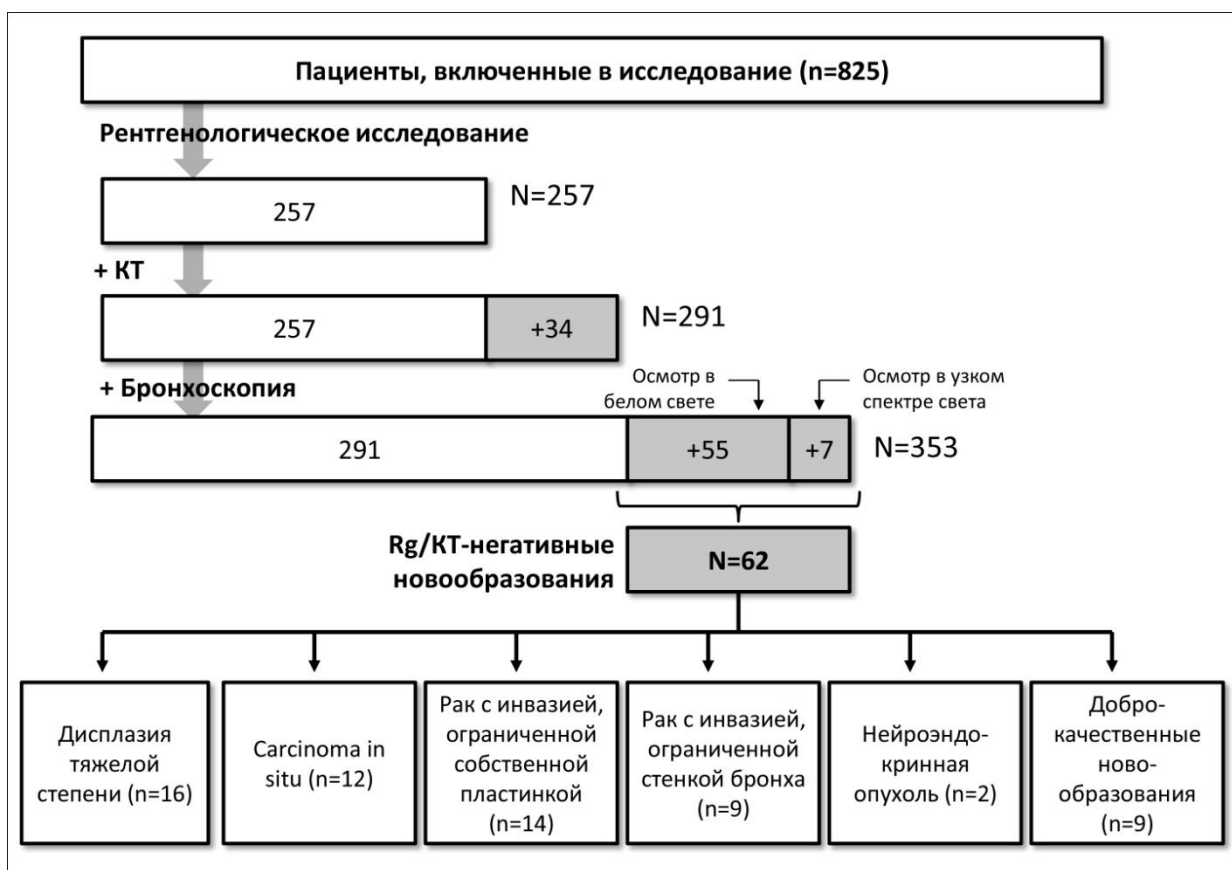


Рисунок 1. Результаты обследования пациентов и характеристика рентген- и КТ-негативных новообразований.

Злокачественные новообразования и предраковые изменения слизистой оболочки чаще в 54,4% случаев выявлено в правом легком, а 56,9% случаев преинвазивной патологии и раннего центрального рака легкого диагностировано в верхнедолевых бронхах. В большинстве случаев (94,1%) эти образования локализовались на межбронхиальных шпорах, преимущественно сегментарных и субсегментарных бронхов (88,2%).

Результаты изучения сосудистого рисунка слизистой оболочки патологических участков трахеобронхиального дерева при осмотре в режиме узкоспектральной визуализации

С помощью узкоспектрального режима визуализации всего было изучено 245 образований трахеобронхиального дерева, в том числе 16 участков воспаления и 9 участков дисплазии легкой степени, выявленных при комплексной бронхоскопии. Было выделено шесть основных категорий сосудистого рисунка:

1. Неизмененный сосудистый рисунок;
2. Усиленный сосудистый рисунок;
3. «Точечные» сосуды;
4. «Спиралевидные и закрученные» сосуды;
5. «Резко прерывающиеся» сосуды;
6. Полное отсутствие сосудистого рисунка.

Неизмененные сосуды слизистой оболочки (рисунок 2) имеют ровные контуры, их диаметр постепенно сужается от проксимальной части к дистальным ветвям. Неизменный сосудистый рисунок индивидуален у каждого пациента.

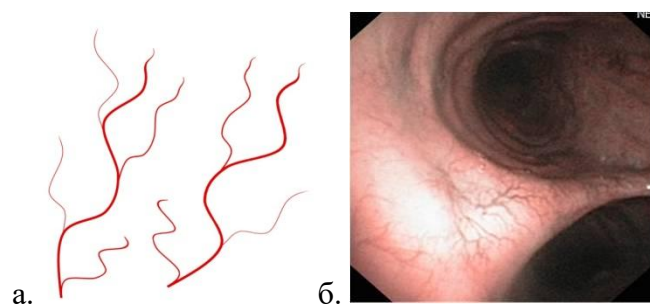


Рисунок 2. Неизменный сосудистый рисунок: а. схема. б. эндоскопическая фотография.

Усиленный сосудистый рисунок характеризуется увеличением числа ответвлений, по сравнению с неизменным сосудистым рисунком и более выраженными изгибами, сохраняется правильная форма сосудов: ровный контур и постепенное сужение от проксимальной к дистальной части

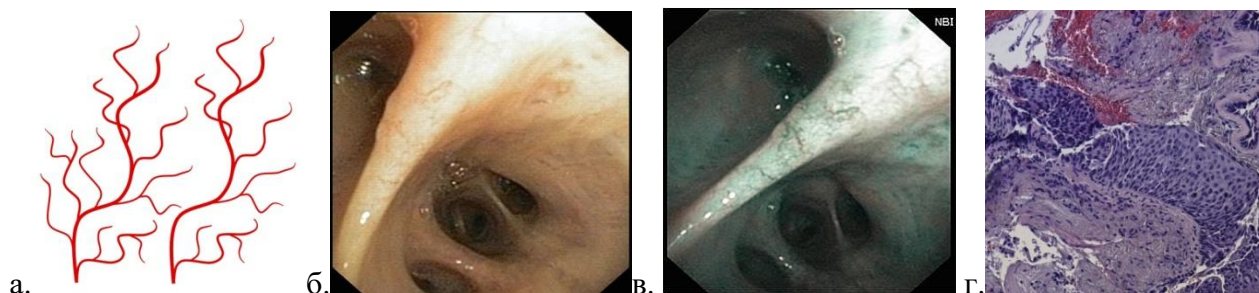


Рисунок 3. Усиленный сосудистый рисунок: а. схема; б. осмотр в белом свете: локальная неровность слизистой оболочки шпоры В8 правого легкого; в. Узкоспектральный осмотр: плоский участок размером 5 x 3 мм с усиленным сосудистым рисунком; г. гистологический препарат (2Б 2103-2114/2014): бронхиальный эпителий с плоскоклеточной метаплазией и участком дисплазии низкой степени.

«Точечные» сосуды (рисунок 4) выглядят как неровные точки, пятна разного размера, очень четко видна граница между неизмененными и деформированными сосудами слизистой оболочки.



Рисунок 4. «Точечные сосуды» а. схема; б. осмотр в белом свете: определяется расширение и гиперемия шпоры В9 правого легкого; в. Узкоспектральный осмотр: плоский участок размером 10 x 5 мм преимущественно с точечными сосудами; г. гистологический препарат (2Б 18003-18006/2014): участок дисплазии тяжелой степени.

«Спиралевидные и закрученные» сосуды (рисунок 5) имеют неравномерно увеличенный диаметр сосудов, четко видна граница между неизменными и деформированными сосудами слизистой оболочки. В отличие от остальных этот тип сосудов не выявлялся изолированно, он сочетался с «точечными», «резко прерывающимися» сосудами или тем и другим типом сосудистого рисунка одновременно.

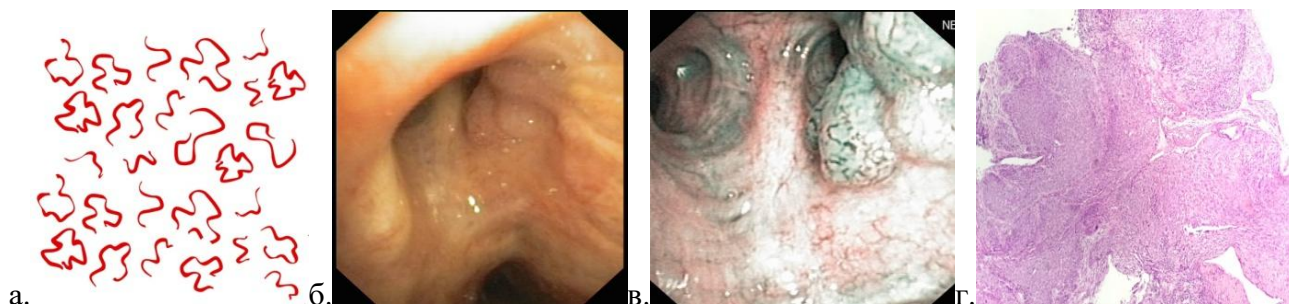


Рисунок 5. «Спиралевидные и закрученные» сосуды. а. схема; б. осмотр в белом свете: нодулярное образование размером 12 x 10мм в области устья V2 правого легкого; в. узкоспектральный осмотр: определяются преимущественно «спиралевидные и закрученные сосуды» (также «точечные» в углубленной части образования); г. гистологический препарат (2Б 38153-38156/2016): инвазивный (не менее 0,5 мм) плоскоклеточный рак.

«Резко прерывающиеся» сосуды (рисунок 6) практически прямые, неравномерно утолщенные, короткие, имеют резко обрывающиеся ветви. Это более прямые и расширенные сосуды по сравнению со «спиралевидными и закрученными», однако видимая дистальная часть ветвей не имеет сужения, вследствие того, что сосуд продолжает свой рост не параллельно бронхиальной стенке, а перпендикулярно уходит в глубокие слои стенки бронха.

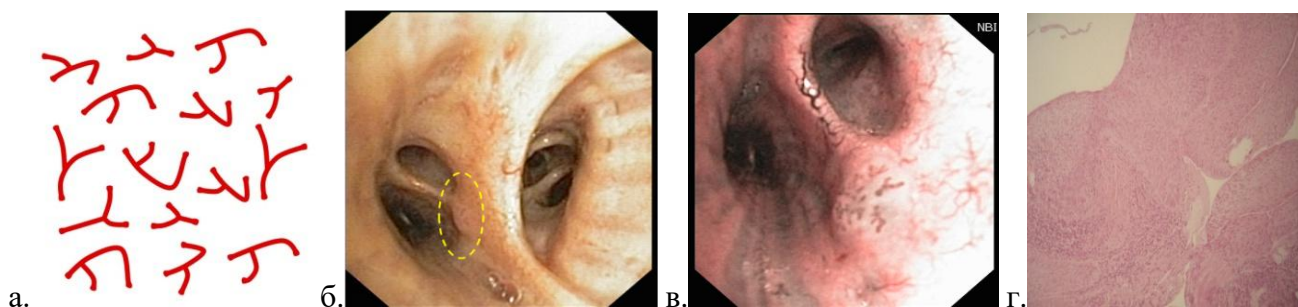


Рисунок 6. «Резко прерывающиеся» сосуды. а. схема; б. спиралевидные: на стенке бронха рядом со шпорой V8a-V8b определяются приподнятый участок слизистой оболочки; в. узкоспектральный осмотр: приподнятый участок 4 x 4 мм с группой «резко прерывающихся» патологических сосудов; г. гистологический препарат (2Б 30805-30812/2015) плоскоклеточный рак, инвазия ограничена собственной пластинкой слизистой оболочки.

Отсутствие сосудистого рисунка (рисунок 7) встречается в случаях некротического или рубцового процесса, при которых сосуды отсутствуют полностью, или визуализируются фрагменты частично разрушенных сосудов.

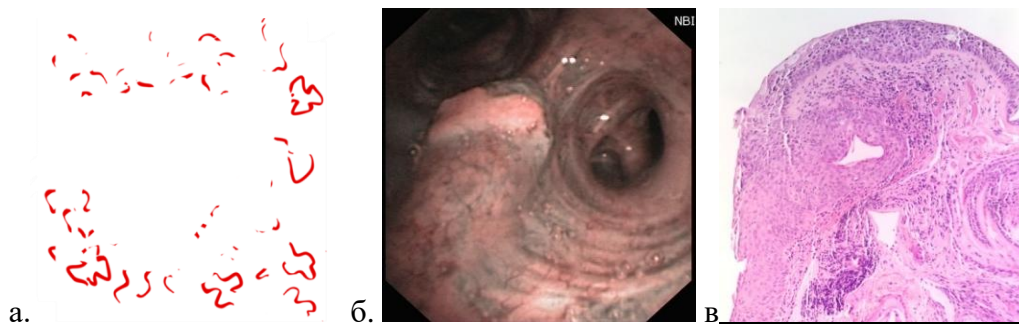


Рисунок 7. Отсутствие сосудистого рисунка. а. схема; б. узкоспектральный осмотр нодулярное образование размером 8 x 8 мм, NBI: в центральной части образования определяется участок с четкими границами с отсутствием сосудистых структур; г. Гистологический препарат (2Б 34431-34434/2016): дисплазия тяжелой степени.

Патологические изменения сосудистого рисунка в виде появления «точечных», «спиралевидных и закрученных», «резко прерывающихся» сосудов являются характерными признаками неопластического процесса, возникающего в плоском эпителии трахеобронхиального дерева. При этом «точечные», «спиралевидные и закрученные» сосуды чаще встречались в случаях преинвазивной патологии и раннего центрального плоскоклеточного рака легкого, а «резко прерывающиеся» сосуды в большей степени характеризовали распространенные инвазивные формы центрального рака легкого (таблица 3 и таблица 4). Чувствительность, специфичность, общая точность, положительное предсказывающее значение, отрицательное предсказывающее значение этих критериев (наличие «точечных», «спиралевидных и закрученных», «резко прерывающихся» сосудов) в диагностике преинвазивной патологии и плоскоклеточного рака легкого составила 0,939 (95% ДИ 0,918-0,939), 1,000 (95% ДИ 0,878-1,000), 0,947 (95% ДИ 0,912-0,947), 1,000 (95% ДИ 0,978-1,000), 0,993 (95% ДИ 0,902-1,000), соответственно.

Таблица 3. Корреляция представленных типов сосудистых рисунков с различными гистологическими типами предопухоловой патологии, раннего и распространенного центрального рака легкого.

Гистологическая структура	Группы сосудистых рисунков	
	«Точечные» / «спиральные и закрученные» сосуды (n=81) абс/%	«Резко прерывающиеся» сосуды (n=70) абс/%
Дисплазия высокой степени и CIS (n=26)	23/88,46	3/11,53
Ранний инвазивный рак (n=23)	21/91,3	17/73,91
Распространенный инвазивный плоскоклеточный рак (n=134)	16/11,94	83/61,94
Мелкоклеточный рак (n=15)	0/0	1/6,67
Аденокарцинома (n=11)	0/0	3/27,27

Таблица 4. Соответствие типов сосудистых рисунков гистологической структуре опухоли

Гистологическая категория (n=245) абс/%	Тип сосудистого рисунка* абс/%						Всего 379
	1 (n=9)	2 (n=102)	3 (n=36)	4 (n=45)	5 (n=107)	6 (n=52)	
Доброкачественные образования (n=9) абс/%	4/44,44	7/77,78	0/0	0/0	0/0	0/0	11
Воспалительные изменения (n=16) абс/%	2/12,5	15/93,75	0/0	0/0	0/0	1/0	19
Дисплазия низкой степени (n=9) абс/%	3/27,27	8/88,89	0/0	0/0	0/0	0/0	11
Дисплазия высокой степени (n=14) абс/%	0/0	5/35,71	10/71,42	7/50	1/7,14	1/7,14	24
Рак in situ (n=12) абс/%	0/0	2/16,67	6/50,0	5/41,67	2/16,7	0/0	15
Плоскоклеточный рак с инвазией, ограниченной собственной пластинкой слизистой оболочки (n=14) абс/%	0/0	2/14,28	8/57,14	10/71,4	10/71,4	0/0	30
Плоскоклеточный рак с инвазией, ограниченной стенкой бронха (n=9) абс/%	0/0	4/44,44	6/66,67	8/88,9	7/77,78	1/11,1	26
Нейроэндокринная опухоль (n=2)	0/0	2	0/0	0/0	0/0	0/0	2
Инвазивный распространенный плоскоклеточный рак (n=134) абс/%	0/0	41/30,34	8/5,97	15/11,19	83/61,9	54/40,29	201
Инвазивный мелкоклеточный рак (n=15) абс/%	0/0	10/66,7	0/0	0/0	1/6,7	11/73,33	22
Инвазивная аденокарцинома (n=11) абс/%	0/0	8/72,7	0/0	0/0	3/27,3	0/0	11

* 1 - Неизмененный рисунок; 2 - Усиленный рисунок; 3 – «Точечные» сосуды; 4 – «Спиралевидные и закрученные» сосуды; 5 – «Резко прерывающиеся» сосуды; 6 - Отсутствие сосудистого рисунка

Эффективность комплексной бронхоскопии в диагностике новообразований трахеобронхиального дерева

По стандартной методике бронхоскопии обследовано 363 пациентов, у которых всего диагностировано 138 новообразований, при этом 7 (1,92%) опухолей были КТ-негативными. При стандартном осмотре в белом свете было диагностировано 39 (76,47%) из 51 случая преинвазивной неоплазии и раннего центрального рака легкого, 24 (85,71%) из 28 случаев доброкачественных образований и воспалительных изменений слизистой оболочки. При выполнении биопсии в этой группе неинформативный для морфологического исследования биологический материал был получен в 15,34% случаев. Чувствительность, специфичность, общая точность, положительное предсказывающее значение, отрицательное предсказывающее значение бронхоскопии в белом свете в диагностике преинвазивной патологии и раннего центрального рака легкого составили 0,769 (95% ДИ 0,663-0,835), 0,857 (95% ДИ 0,709-0,958), 0,806 (95% ДИ 0,682-0,882), 0,882 (95% ДИ 0,760-0,957), 0,727 (95% ДИ 0,601-0,805), соответственно. По методике комплексной бронхоскопии обследовано 462 пациента, у которых всего диагностировано 215 новообразований, в том числе 55 (11,9%) КТ-негативных опухолей. Неинформативный для морфологического исследования биологический материал был получен в 8,12% случаев при выполнении биопсии во время комплексной бронхоскопии. При осмотре в узком спектре света по характерным патологическим изменениям сосудистого рисунка было диагностировано 49 (96,1%) из 51 случая преинвазивной неоплазии и раннего рака, 27 (93,9%) из 28 случаев доброкачественных образований и воспалительных изменений слизистой оболочки. Чувствительность, специфичность, общая точность, положительное предсказывающее значение, отрицательное предсказывающее значение комплексной бронхоскопии с использованием узкоспектральной технологии визуализации в диагностике преинвазивной патологии и раннего центрального рака легкого составили 0,974 (95% ДИ 0,894-0,998), 0,964 (95% ДИ 0,852-0,997), 0,970 (95% ДИ 0,877-0,997), 0,974 (95% ДИ 0,894-0,998), 0,964 (95% ДИ 0,852-0,997), соответственно. Таким образом, при сравнении двух диагностических подходов выполнение комплексной целенаправленной бронхоскопии было сопряжено с большей частотой выявления КТ-негативных новообразований (на 10%), в том числе КТ-негативной предопухолевой патологии и раннего центрального рака, а также снизить процент неинформативности биопсии (на 7,22%) по сравнению со стандартной эндоскопией в белом свете ($p < 0,05$) (таблица 5).

Таблица 5. Сравнение стандартной и комплексной бронхоскопии.

Показатели		Вид бронхоскопии	
		Стандартная бронхоскопия (n= 363) абс/%	Комплексная бронхоскопия (n= 462) абс/%
Количество выявленных новообразований: Количество КТ-негативных новообразований		138/38,01 7/1,92	215/46,54 55*/11,9
КТ-негативные образования	Дисплазия тяжелой степени	2/0,5	14/3,03
	CIS	1/0,25	11/2,38
	Рак с инвазией, ограниченной собственной пластинкой слизистой оболочки	1/0,25	13/2,81
	Рак с инвазией, ограниченной стенкой bronха	3/0,82	6/1,29
	Нейроэндокринная опухоль естественные новообразования	0/0	2/0,4
Неинформативная гистология		0/0	9/1,94
		25/15,34	19/8,12

* При комплексной бронхоскопии 7 (3,41%) образований (5 участков дисплазии тяжелой степени и 2 рак in situ) имели плоский тип и не были определены в белом свете. Остальные были определены в белом свете по неровности слизистой оболочки и изменению ее цвета, в режиме узкоспектральной визуализации была проведена уточняющая диагностика, определение границ, типа рисунка для дифференциальной диагностики.

При выполнении эндоскопического исследования методикой комплексной бронхоскопии осложнения встречались в 7 (1,5%) случаях, из них легкой степени – 5 (1,1%) случаев, тяжелой степени – 2 (0,4%) случая. При выполнении бронхоскопического исследования стандартной методикой осложнения встречались в 11 (3,0%) случаях, из них легкой степени - 10 (2,7%) случаев, тяжелой степени - 1 (0,3%) случай. Комплексная бронхоскопия характеризовалась большей продолжительностью осмотра (в 5,3 раз без проведения биопсии, в 2,6 раза при выполнении биопсии) по сравнению со стандартной методикой осмотра. Несмотря на увеличение времени процедуры, статистически достоверной разницы в частоте возникших осложнениях выявлено не было ($p>0,05$).

Определение границ новообразований в узкоспектральном режиме

При определении границ предопухолевых изменений и центральных злокачественных новообразований легкого с использованием комплексной бронхоскопии результаты измерения разделены на три категории: 1) границы совпадают как при осмотре в белом свете, так и в узкоспектральном режиме; 2) границы в узкоспектральном режиме шире, чем при осмотре в

белом свете, однако это не влияет на тактику лечения; 3) границы в узкоспектральном режиме шире, чем при осмотре в белом свете, что меняет тактику лечения (таблица 6). Если рассматривать группу резектабельных пациентов, осмотр в узкоспектральном режиме изменил тактику хирургического лечения в 4,1% случаев при инвазивном распространенном плоскоклеточном раке и в 42,9% случаев раннего центрального рака легкого. Таким образом, проведение комплексной бронхоскопии с использованием узкоспектральной визуализации имеет большое значение при определении объема хирургического лечения.

Таблица 6. Границы патологических образований

Новообразования выявленные при комплексной бронхоскопии (n=174)	Границы в WLB и NBI совпадают.	Расширение границ в NBI не повлияло на тактику лечения	Расширение границ в NBI изменило тактику лечения
Инвазивный распространенный плоскоклеточный рак (n=123)	55 (44,7%)	63 (51,2%)	5 (4,1%)
Дисплазия тяжелой степени (n= 16)	2 (12,5%)	14 (87,5%)	0 (0%)
Ранний центральный рак* (n= 35)	4 (11,4%)	16 (45,7%)	15 (42,9%)

*Рак in situ, ранний плоскоклеточный рак с инвазией, ограниченной собственной пластинкой слизистой оболочки, ранний плоскоклеточный рак с инвазией, ограниченной стенкой бронха.

Алгоритм комплексной узкоспектральной бронхоскопии в диагностике предраковой патологии и центрального раннего рака легкого

На основании полученных результатов исследования предложен диагностический алгоритм использования комплексной узкоспектральной бронхоскопии в диагностике предраковой патологии и центрального раннего рака легкого (рисунок 8).

Шаг 1. Выявление патологического участка.

С целью поиска патологического участка слизистой оболочки необходимо проведение систематического эндоскопического осмотра трахеобронхиального дерева с детальной визуализацией шпор сегментарных и субсегментарных бронхов и выполнением фотодокументации. На этом этапе используется базовая методика осмотра в белом свете для поиска локальных изменений структуры и цвета слизистой оболочки трахеобронхиального дерева. Основными признаками, позволяющими заподозрить наличие предраковой патологии и центрального раннего рака легкого, являются: локальные изменения блеска, прозрачности, гладкости, рельефа, сосудистого рисунка. При отсутствии изменений в стандартном режиме визуализации рекомендовано дополнительное проведение систематического осмотра в узком спектре света, поскольку эта методика позволяет контрастировать сосудистые структуры слизистой оболочки, тем самым повысить выявление минимальных изменений слизистой оболочки.

Шаг 2. Характеристика выявленного патологического участка

Характеристика выявленного патологического участка включает в себя проведение дифференциального диагноза, а также определение точных границ и размера образования. Для детального изучения характеристик патологического участка требуется использование узкоспектрального режима визуализации. Эндоскопический осмотр проводится с близкого расстояния (3-5мм), не контактируя со слизистой оболочкой, поскольку даже малейшая травматизация и появление кровоточивости слизистой оболочки может привести к снижению визуализации и резкому снижению диагностической эффективности использования узкоспектральной бронхоскопии. Для проведения дифференциального диагноза необходимо изучение сосудистого рисунка патологического участка в режиме узкого спектра света. Патологические изменения сосудистого рисунка в виде появления «точечных», «спиралевидных и закрученных», «резко прерывающихся» сосудов являются характерными признаками неопластического процесса. Таким образом, при обнаружении данных типов патологических изменений сосудистого рисунка выявленное образование с высокой долей вероятности является предраковой патологией или центральным раком легкого. Для точной гистологической верификации требуется выполнение прицельной биопсии областей, имеющих указанные патологические изменения сосудистого рисунка.

Следующим этапом диагностического алгоритма в рамках характеристики выявленного неопластического образования является оценка границ образования и его размеров. Это производится путем определения демаркационной линии между новообразованием, имеющим патологические изменения сосудистого рисунка («точечные», «спиралевидные и закрученные», «резко прерывающиеся» сосуды) и фоновой слизистой оболочкой, содержащей сосуды нормального строения. Определение границ и размеров образования в значительной степени влияет на определение резектабельности опухоли и объема хирургического лечения, а также принятие решения о возможности и объеме проведения малоинвазивной эндоскопической терапии в случае предраковой патологии или ранних форм центрального рака легкого.

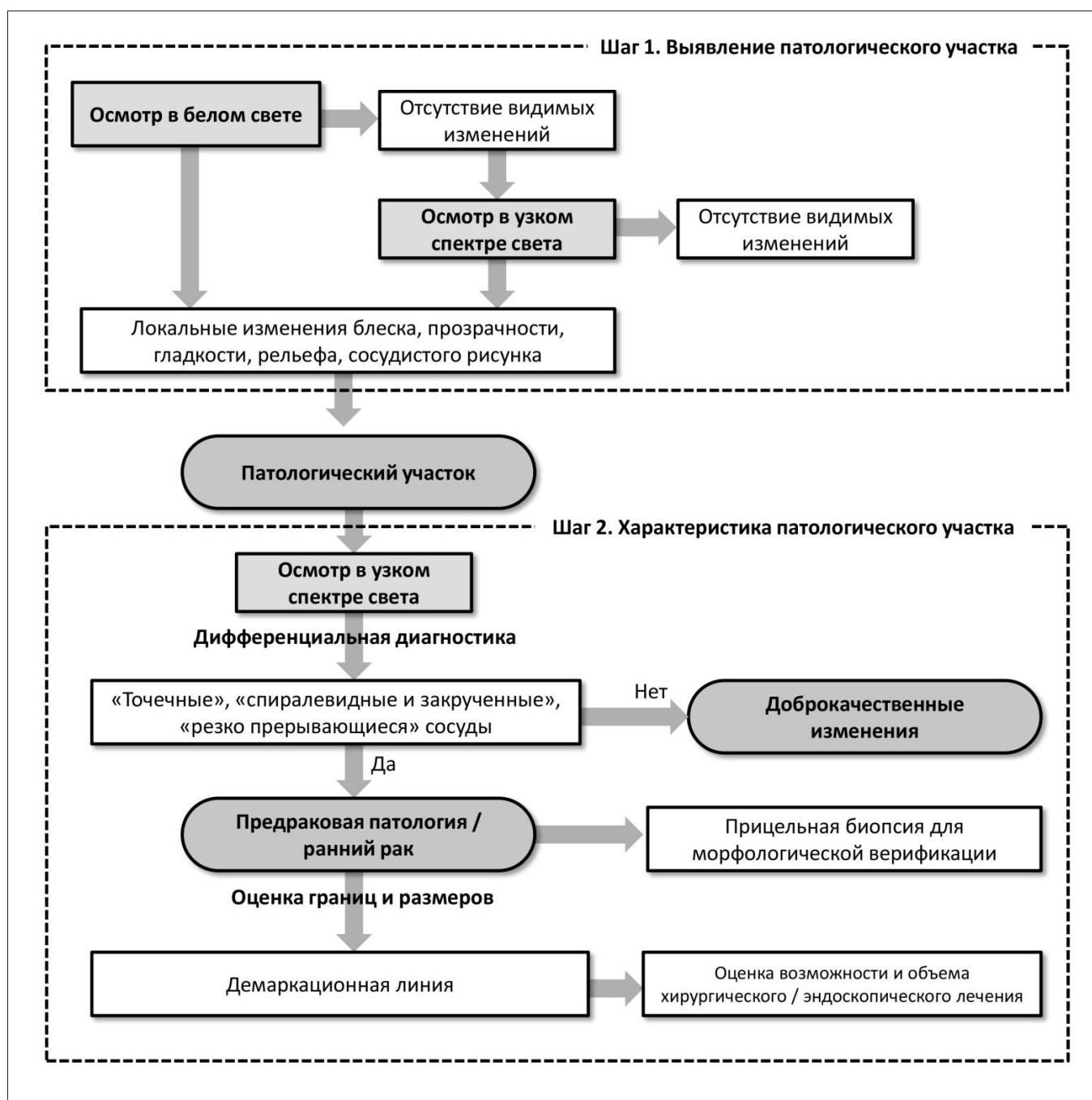


Рисунок 8. Алгоритм выполнения комплексной узкоспектральной бронхоскопии с целью диагностики предраковой патологии и центрального раннего рака легкого

ВЫВОДЫ

1. Использование эндоскопического метода исследования трахеобронхиального дерева позволяет обнаружить на 27,2% больше центральных новообразований легкого по сравнению с рентгенографией органов грудной клетки и на 17,6% больше по сравнению с КТ органов грудной клетки с внутривенным контрастированием. В 82,3% случаев рентген- и КТ-негативные новообразования были верифицированы как предопухолевые изменения (дисплазия легкой степени, дисплазия тяжелой степени, рак *in situ*) и ранний плоскоклеточный рак.

2. При анализе изменений сосудистого рисунка в режиме узкоспектральной эндоскопии «точечные» и «спиральные и закрученные» сосуды встречались чаще в очагах предопухолевой патологии (25,7%) и ранних форм центрального плоскоклеточного рака легкого (21,9%), а «резко прерывающиеся» сосуды выявлены в большей степени в случаях распространенного инвазивного рака (82,8%).

3. Комплексное бронхоскопическое исследование трахеобронхиального дерева позволяет диагностировать предопухолевую патологию и ранний центральный рак легкого с высокой чувствительностью, специфичностью и общей точностью (97,4%, 96,4%, 97,0%, соответственно).

4. Использование узкоспектрального осмотра в рамках комплексной бронхоскопии обеспечивает более эффективное определение границ раннего центрального рака легкого, что в 42,9% изменило тактику лечения пациентов.

5. Проведение эндоскопического исследования в соответствии с принципами целенаправленной бронхоскопии требует большей продолжительностью осмотра (в 5,3 раз без проведения биопсии, в 2,6 раза при выполнении биопсии), однако позволяет увеличить на 19,6% диагностику предопухолевой патологии и раннего центрального рака легкого, а также уменьшить на 18,6% количество неинформативных биопсий по сравнению со стандартной методикой бронхоскопии.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При проведении онкологического поиска трахеобронхиального дерева пациентам целесообразно выполнение бронхоскопического исследования, как высокоинформативного метода диагностики центрального рака легкого в клинической практике.

2. В рамках эндоскопического исследования рутинный осмотр в белом свете следует комбинировать с узкоспектральной бронхоскопией, поскольку такое сочетание эндоскопических методик обеспечивает высокую эффективность в диагностике предрака и ранних форм центрального рака легкого.

3. Проведение дифференциальной диагностики очаговых изменений слизистой оболочки, оценку распространенности и границ выявленных новообразований, а также выполнение прицельной биопсии опухолей необходимо основывать на изменениях микрососудистого рисунка слизистой оболочки, выявляемых при осмотре в узком спектре света.

4. Комплексное эндоскопическое исследование трахеобронхиального дерева необходимо проводить в соответствии с принципами целенаправленной бронхоскопии, которая предполагает детальный систематический осмотр слизистой оболочки трахеобронхиального дерева с близкого расстояния (3-5 мм), уделяя особое внимание шпорам сегментарных и субсегментарных бронхов, с применением технологии узкоспектральной визуализации с целью выявления минимальных очаговых изменений слизистой оболочки.

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ АВТОРОМ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Струнина, А.А. Современная бронхоскопическая диагностика раннего центрального рака легкого (Обзор литературы) / В.В. Соколов, Д.В. Соколов, С.С. Пирогов, А.Д. Каприн, А.Б. Рябов, Н.Н. Волченко, Ю.Л. Кудрявцева, А.А. Струнина // Медицинский совет. – 2016. – №15. – С. 62-66.

2. Струнина, А.А. Современные возможности бронхоскопической диагностики скрытых форм раннего центрального рака легкого с использованием эндомикроскопии / В. В. Соколов, Д. В. Соколов, С. С. Пирогов, А.Д. Каприн, Н.Н. Волченко, Л.В. Телегина, Ю.Л. Кудрявцева, А.А. Струнина, А.Б. Рябов, О.В. Пикин // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2017 – 6(3). – С. 61-66.

3. Струнина, А.А. Флуоресцентная диагностика и фотодинамическая терапия раннего центрального рака легкого / В.В. Соколов, Д.В. Соколов, Л.В. Телегина, А.Л. Николаев, Ю.Л. Кудрявцева, А.А. Струнина, О.В. Пикин, Н.Н. Волченко, А.Д. Каприн // Biomedical Photonics, Материалы VI Всероссийской конференции «Фотодинамическая терапия и фотодиагностика», специальный выпуск. – 2017. – С. 27-28

4. Струнина, А.А. Диагностика эндобронхиальной предопухоловой патологии и ранних форм рака легкого / А.А. Струнина, Д.В. Соколов, В.В. Соколов, Н.Н. Волченко, С.В. Кашин// Онкология. Журнал им. П.А.Герцена. – 2016. – 5(5). – С. 66-71.

5. Струнина, А.А. Новые подходы к бронхоскопической диагностике раннего центрального рака легкого: от осмотра в белом свете до эндомикроскопии слизистой оболочки трахеобронхиального дерева / В.В. Соколов, Д.В. Соколов, Л.В. Телегина // Сборник трудов XXVII национального конгресса по болезням органов дыхания. – СПб, 2016. – С. 204-205.

6. Струнина, А.А. Современные подходы к диагностике предопухоловой патологии и раннего рака легкого / А.А. Струнина, Д.В. Соколов, В.В. Соколов, Н. Н. Волченко, С. В. Кашин // Хирургия. Журнал им. Н.И. Пирогова. – 2018. – 3(2). – С. 27-32.

7. Струнина, А.А. Современный опыт работы зарубежной торакальной клиники (Гольник, Словения) // А.А. Струнина, И.М. Мальцева // Эндоскопия. – 2012. - № 3. – С. 37 – 39.

8. Струнина, А.А., Узкоспектральная эндоскопия для выявления ранних форм центрального рака легких и предопухоловой патологии / А.А. Струнина, С.В. Кашин, Р.О. Куваев, Н.В. Барина, А.С. Надежин // Сборник научных работ VI Всероссийской научно-практической конференции «Актуальные вопросы эндоскопии» – СПб, 2015 – С. 158-159

9. Струнина, А.А. Эндотрахеальная тонкоигольная аспирационная биопсия новообразований средостения под ультразвуковым контролем / А.А. Струнина, Н.Ю. Барина, Р.О. Куваев // Сборник научных работ студентов и молодых ученых Всероссийской научно-практической конференции с международным участием «Актуальные вопросы медицинской науки», посвященной 70-летию профессора А.А. Чумакова. – Ярославль: ООО «Издательско-полиграфический комплекс «Индиго», 2012 – С. 209.

10. Strunina, A. Combined Endobronchial and Transesophageal Approach of an Ultrasound Bronchoscope for Tissue Diagnosis of Mediastinal Lymphadenopathy / A. Strunina, R. Kuvaev, S. Kashin, A. Levina, V. Cherniaeva, N. Akharkin // United European Gastroenterol J. – 2014. – 2(1 Suppl). – P. A186

11. Strunina, A. Mo1481 Role of the Combined Endobronchial and Transesophageal Approach by Using Single Ultrasound Bronchoscope for Diagnosis of Mediastinal Lymphadenopathy / A. Strunina, R. Kuvaev, S. Kashin, A. Levina, V. Cherniaeva, N. Akharkin // Gastrointestinal Endoscopy. – 2015. – 81(5). – AB435.

12. Strunina, A. Narrow-band imaging bronchoscopy in detection and characterization of vascular pattern of bronchial lesions / A. Strunina, R. Kuvaev, S. Kashin, A. Nadezhin // American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine – 2013. – 187 (B102). – P. A3578.

13. Strunina, A., Narrow band imaging (NBI) bronchoscopy in detection and characterization of X-ray negative bronchial lesions / A. Strunina, R. Kuvaev, S. Kashin, N. Smirnova, A. Nadezhin // European Respiratory Journal. – 2015. – 46 (59). – PA4285.

14. Strunina, A. Role of the EBUS-EUS-FNA combined approach by using single ultrasound bronchoscope for tissue diagnosis in mediastinal lymphadenopathy / A. Strunina, R. Kuvaev, S. Kashin, A. Levina, V. Cherniaeva // Eur Respir J. – 2014. – 44, Suppl. 58. – P. 337

15. Strunina, A. Role of the EBUS-TBNA and cell block preparation for histology and immunohistochemistry assessment of lesions in different mediastinal abnormalities / A. Strunina, R. Kuvaev, N. Barinova, S. Kashin, V. Cherniaeva, A. Nadezhin, A. Levina // European Respiratory Society Annual Congress – 2013. – P. 4685.