

Заключение

Таким образом, особенности оперативного вмешательства и течение послеоперационного периода при использовании менее травматичной вакуумной экстракции фиброаденомы позволяют проводить манипуляции только под местной анестезией, что в значительной степени профилирует послеоперационные осложнения и нарушения функционирования структур молочной железы, а также имеет лучший эстетический эффект. После удаления фиброаденомы вакуумным методом выявляется существенная нормализация фона женских и мужских половых гормонов, причем максимальные изменения отмечены у женщин, которым после удаления фиброаденомы была назначена гормональная терапия. У этих женщин, помимо нормализации общего гормонального фона, наблюдались признаки, свидетельствующие о значительном снижении риска рецидива и развития новых фиброаденом молочной железы.

ЛИТЕРАТУРА

1. Адамян А.Т., Шагиахметова Р.А. Перiareолярный доступ для секторальной резекции молочной железы. *Хирургия*. 1986; 9: 29–31.
2. Бондарев А.А., Мясников А.Д., Работский И.А. Критерии оценки оперативных доступов в эндохирургии. *Эндоскопическая хирургия*. 2003; 4: 47–53.
3. Высоцкая И.В. Современные возможности терапии фиброно-кистозной болезни. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2009; 1–2: 44–6.
4. Карасев В.Е., Долгих В.Т. Хирургическое лечение доброкачественных новообразований молочных желез у пациенток репродуктивного возраста. *Сибирский медицинский журнал*. 2014; 8: 37–41.
5. Коновалова В.Н. Дискуссионные вопросы тактики ведения женщин с доброкачественными заболеваниями молочных желез. *Эффективная фармакотерапия в акушерстве и гинекологии*. 2009; 6: 6–12.
6. Летыгин В.П., Высоцкая И.В. Лечение диффузной фиброз-

но-кистозной болезни. *Опухоли женской репродуктивной системы*. 2007; 1–2: 47–9.

7. Ордиянц И.М. Профилактика и лечение рецидивов доброкачественных дисплазий молочных желез: В кн.: *Материалы II Международной ежегодной конференции «Проблемы диагностики и лечения рака молочной железы»*. СПб.; 2005: 56–8.
8. Радзинский В.Е., Ордиянц И.М. Комплексный подход к диагностике и лечению гинекологических и маммологических заболеваний и нарушений. *Маммология*. 2005; 1: 12–7.

REFERENCES

1. Adamyan A.T., Shagiakhmetova R.A. Periareolar approach for sectoral resection of the mammary gland. *Khirurgiya*. 1986; 4: 29–31. (in Russian)
2. Bondarev A.A., Myasnikov A.D., Rabotskiy E.A. Criteria for the estimation of the surgical approaches in endosurgery. *Endoskopicheskaya khirurgiya*. 2003; 4: 47–53. (in Russian)
3. Vysotskaya I.V. Modern potentialities of the fibrocystic disease. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy*. 2009; 1–2: 44–6. (in Russian)
4. Karasyev V.E., Dolgikh V.T. Surgical treatment of the patients febrile age with benign tumors of mammary glands. *Sibirskiy meditsinskiy zhurnal*. 2014; 8: 37–41. (in Russian)
5. Konovalova V.N. Disputable problems of the case management tactics with the women with benign diseases of mammary glands. *Effektivnaya farmakoterapiya v akusherstve i ginekologii*. 2009; 6: 6–12. (in Russian)
6. Letyagin V.P., Vysotskaya I.V. The treatment of the diffuse fibrocystic disease. *Opukholi zhenskoy reproduktivnoy sistemy*. 2007; 1–2: 47–9. (in Russian)
7. Ordiyants I.M. The treatment and the relapse prevention of the benign mammary dysplasia. In: *Materials of the Second International Yearly Conference "Problems of the Diagnostics and the Treatment of the Breast Cancer"*. [Materialy II mezhdunarodnoy ezhegodnoy konferentsii «Problemy diagnostiki i lecheniya raka molochnoy zhelezy».] St. Petersburg; 2005: 56–8. (in Russian)
8. Radzinskiy V.E., Ordiyants I.M. Complex approach to the diagnostics and treatment of the gynecological and breast diseases and disorders. *Mammologiya*. 2005; 1: 12–7. (in Russian)

Поступила 14.01.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.24-006.04-076.4:681.723

Данилевская О.В., Сорокина А.В., Аверьянов А.В., Забозлаев Ф.Г., Уразовский Н.Ю., Сазонов Д.В., Сотникова А.Г.

СРАВНИТЕЛЬНОЕ *EX VIVO* ИССЛЕДОВАНИЕ КОНФОКАЛЬНОЙ ЛАЗЕРНОЙ ЭНДОМИКРОСКОПИИ И СВЕТОВОЙ МИКРОСКОПИИ В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЛЕГКОГО

ФГБУ «Федеральный научно-клинический центр специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России», 115682, г. Москва

Данное исследование посвящено сравнению изображений, полученных при конфокальной лазерной эндомикроскопии и световой микроскопии одних и тех же препаратов рака легкого *ex vivo*. В результате выявлены эндомикроскопические характеристики различных гистологических типов рака легкого.

Ключевые слова: *ex vivo* конфокальная лазерная эндомикроскопия; световая микроскопия; рак легкого; бронхоскопия.

Для цитирования: Российский онкологический журнал. 2015; 20(3): 16–23.

EX VIVO COMPARATIVE STUDY OF PROBE-BASED CONFOCAL LASER
ENDOMICROSCOPY AND LIGHT MICROSCOPY IN DIAGNOSTICS OF LUNG CANCER

Danilevskaya O.V., Sorokina A.V., Averyanov A.V., Zabozaev F.G., Urazovsky N.Yu., Sazonov D.V., Sotnikova A.G.

Federal Research Clinical Center of Special Medical Care and Technologies, 115682, Moscow, Russian Federation

This study is an ex-vivo comparison of images obtained by probe-based confocal endomicroscopy (pCLE) examination of lung cancer samples and light microscopy specimens prepared from the same samples. This first ex-vivo study revealed endomicroscopic characteristics of different types of lung carcinoma.

Key words: ex vivo confocal laser endomicroscopy; light microscopy; lung cancer; bronchoscopy.

Citation: Rossiiskii onkologicheskii zhurnal. 2015; 20(3): 16–23. (In Russ.)

Correspondence to: Olesya Danilevskaya – MD, PhD; e-mail: danless@mail.ru.

Received 03.02.15

По данным Международного агентства по изучению рака, в мире ежегодно диагностируют около 1 млн новых случаев рака легкого, что составляет более 12% всех выявленных злокачественных новообразований [1].

Национальное исследование по скринингу рака легкого в США (National lung cancer screening trial – NLCST) свидетельствует о 20% сокращении смертности, однако инвазивная диагностика влечет за собой значительное количество осложнений и летальных исходов [2]. Даже трансбронхиальные биопсии ткани легкого при бронхоскопии и тонкоигольная аспирационная биопсия под контролем компьютерной томографии (КТ) сопровождаются осложнениями. Таким образом, запрос на новые диагностические процедуры, заведомо менее инвазивные, закономерно возрастает. Особый интерес в настоящее время представляют методы, направленные на снижение риска, связанного с забором биопсийного материала.

Сравнительно недавно появившаяся в арсенале бронхологов технология – конфокальная лазерная эндомикроскопия (КЛЭМ) – позволяет в реальном времени неинвазивно получать близкое к микроскопическому изображение. Метод КЛЭМ основан на принципе конфокальной флюоресцентной микроскопии. Минизонд проводится по инструментальному каналу бронхоскопа до уровня визуализации бронхиальных и альвеолярных структур, позволяя производить так называемую оптическую биопсию. В данном зонде используется лазер (длина волны 488 нм), луч которого передается в альвеолярное пространство, в результате чего генерируется в реальном времени изображение с диаметром оптического поля 600 мкм, частотой 12 изображений в секунду и глубиной проникновения 50 мкм [3]. В иных медицинских областях, таких, например, как гастроэнтерология, данная технология применяется для выбора оптимального участка слизистой оболочки для выполнения биопсии, в особенности при пищеводе Барретта и раке желудка [4, 5]. В бронхологии КЛЭМ была применена для исследования центральных дыхательных путей, в результате чего установлены определенные признаки предраковых поражений слизистой оболочки бронхов [6].

С точки зрения онкологии перспективы метода КЛЭМ при исследовании периферической зоны – легочной паренхимы – связаны с попытками сопоста-

вить эндомикроскопические изображения с гистологической картиной карциномы и установить степень их корреляции. Доступные на сегодняшний день исследования по соответствию *in vivo* биопсий получаемому впоследствии гистологическому заключению не располагают надежной доказательной базой ввиду невозможности одновременно с визуализацией прецизионно выполнить биопсию в зоне проведения «оптической биопсии», так как минизонд для КЛЭМ и биопсийные щипцы не могут быть заведены в инструментальный канал бронхоскопа одновременно. С целью сопоставления результатов традиционной гистологии и эндомикроскопических данных по раку легкого мы провели настоящее исследование *ex vivo*.

Материал и методы

Исследование было одобрено этическим комитетом Федерального научно-клинического центра специализированных видов медицинской помощи и медицинских технологий ФМБА России.

В исследование включено 18 пациентов, подвергшихся лобэктомии или пульмонэктомии по поводу рака легкого с ноября 2011 г. по февраль 2012 г.

Сразу после лобэктомии доля легкого со злокачественным новообразованием была сначала обследована методом КЛЭМ с последующей маркировкой. Далее образцы отправлялись в отделение патологической анатомии для приготовления гистологических препаратов.

КЛЭМ выполнена при помощи системы Cellvizio (Mauna Kea Technologies, Париж, Франция) с использованием минизонда диаметром 1,4 мм (Alveoflex; Mauna Kea Technologies) с боковым разрешением 3,5 мкм, полем 600 · 500 мкм и глубиной пенетрации 50 мкм [7–9].

Перед введением минизонда в бронхи и кровеносные сосуды с целью сохранения их наполненного состояния и во избежание ателектаза вводился 10% раствор формалина. Выделялся бронх, ведущий непосредственно к опухоли, и через него осуществлялось заведение минизонда. Фрагменты легочной ткани обследовались с поверхности, захватывая зону поражения и прилежащие к опухоли участки. Видеозаписи анализировались посредством встроенного в систему программного обеспечения (Cellvizio viewer, version 1.6.0; Mauna Kea Technologies).

Вся опухолевая ткань в удаленной доле легкого промаркирована раствором бриллиантовой зелени, а окружающие опухоль участки окрашены метиленовым синим. Фрагменты ткани легкого залиты в парафиновые блоки, микротомные срезы осуществлялись на толщину не более 50 мкм, и затем полу-

Для корреспонденции: Данилевская Олеся Васильевна – канд. мед. наук, врач-эндоскопист отделения эндоскопии, ст. науч. сотр. НИИ клинической хирургии; 115682, Москва, Ореховый бульвар, 28, e-mail: danless@mail.ru.

Характеристика пациентов

Номер пациента	Возраст, годы	Пол	Курение	Характеристики рака легкого
1	45	М	Курильщик	Периферическая локализация, муцинозная аденокарцинома
2	53	Ж	Курильщик	Периферическая локализация, ацинарная аденокарцинома
3	60	М	Курильщик	Периферическая локализация, папиллярная аденокарцинома
4	62	М	Курильщик	Периферическая локализация, папиллярная аденокарцинома
5	55	Ж	Бывший курильщик	Центральная локализация, плоскоклеточная карцинома
6	68	М	Курильщик	Периферическая локализация, плоскоклеточная карцинома
7	59	Ж	Не курит	Центральная локализация, мелкоклеточный рак
8	70	М	Бывший курильщик	Центральная локализация, мелкоклеточный рак
9	64	М	Курильщик	Центральная локализация, плоскоклеточная карцинома
10	61	М	Курильщик	Периферическая локализация, папиллярная аденокарцинома
11	69	Ж	Бывший курильщик	Центральная локализация, плоскоклеточная карцинома
12	55	М	Не курит	Центральная локализация, мелкоклеточный рак
13	53	Ж	Курильщик	Периферическая локализация, папиллярная аденокарцинома
14	70	Ж	Не курит	Центральная локализация, плоскоклеточная карцинома
15	61	М	Не курит	Периферическая локализация, папиллярная аденокарцинома
16	66	М	Курильщик	Периферическая локализация, папиллярная аденокарцинома
17	54	М	Бывший курильщик	Центральная локализация, плоскоклеточная карцинома
18	68	Ж	Курильщик	Периферическая локализация, папиллярная аденокарцинома

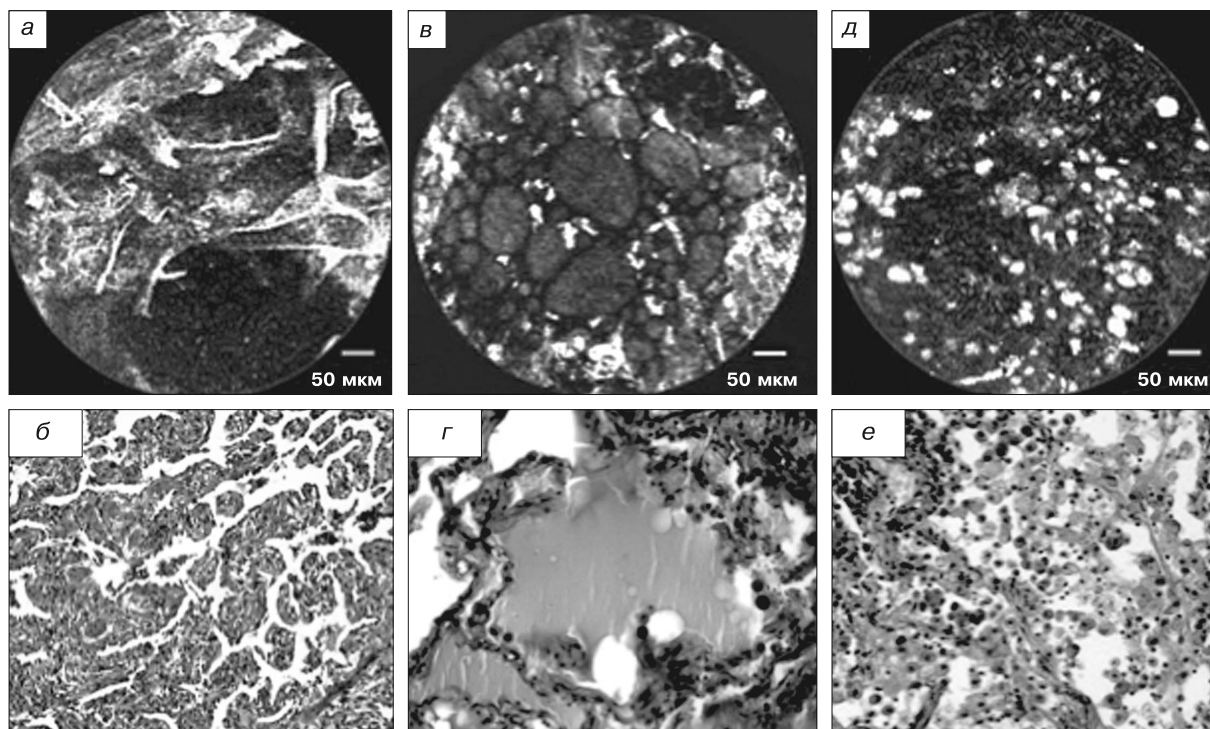


Рис. 1. Ткани, окружающие опухоль.

a – слипшиеся между собой и утолщенные межальвеолярные перегородки, полости альвеол расширены. Cellvizio; *б* – утолщенные альвеолярные стенки. Лимфоцитарная инфильтрация альвеолярных стенок. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$; *в* – альвеолярный отек. Капли жидкости в просвете альвеол. *Ex vivo* КЛЭМ; *г* – альвеолярный отек. Эозинофильная альвеолярная секреция. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$; *д* – аутофлуоресцирующее скопление макрофагов. *Ex vivo* КЛЭМ; *е* – альвеолярные макрофаги вокруг опухолевой ткани. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

ченные срезы были окрашены гематоксилином и эозином. Световая микроскопия гистологических образцов выполнена на микроскопе Nikon eclipse 50i с использованием камеры DS-Fi1. Изображения,

полученные в результате использования обоих методов – КЛЭМ и гистологического исследования, – оценены и сравнены двумя независимыми патоморфологами. Специфичными для конкретной опухоли

признаками сочтены лишь те, которые были идентифицированы и морфологами, и эндоскопистами.

Результаты и обсуждение

От 18 пациентов получено 18 образцов ткани (табл. 1).

Легочная ткань, прилежащая непосредственно к опухоли

Изменения в участках легочной ткани, прилежащих к опухоли, во всех образцах аналогичны и представлены участками альвеолярного дистелектаза с утолщением альвеолярных перегородок (рис. 1, а, б), внутриальвеолярным отеком в виде наличия капель трансудата в просвете альвеол (см. рис. 1, в, г) и большим количеством альвеолярных макрофагов (см. рис. 1, д, е).

Аденокарцинома

Ткань аденокарциномы представляла собой неструктурированную (аморфную) массу, в которой невозможно различить просветы и стенки альвеол ввиду изменений, обусловленных раковой трансформацией. Вместо этого наблюдался ярко флуоресцирующий оптически плотный каркас в сочетании с участками пониженной плотности. Данный феномен мы назвали «оптической рельефностью» (рис. 2, а). Поскольку известно, что элементы соединительной ткани визуализируются как ярко флуоресцирующие, а клеточные структуры не видны при КЛЭМ с данной длиной волны, мы пришли к заключению, что яркие области соответствовали стромальному компоненту опухоли, а участки пониженной плотности – железисто-подобным структурам, характерным для легочной аденокарциномы.

Данное предположение не противоречит типичным гистологическим признакам опухоли, которые мы наблюдали во всех образцах аденокарциномы (рис. 2, б). Явление «оптической рельефности» отмечалось во всех препаратах аденокарциномы. Кроме того, в препаратах муцинозной аденокарциномы муцинозный компонент визуализировался в виде слабо флуоресцирующей слизистой массы в сочетании с некротизированными альвеолярными перегородками (рис. 2, в, г).

Плоскоклеточная карцинома

При данном типе опухоли ввиду раковой трансформации также визуализировалась аморфная масса. При КЛЭМ мы обнаружили дихотомически ветвящиеся ярко флуоресцирующие волокна, которые представляли собой стромальный компонент опухоли,

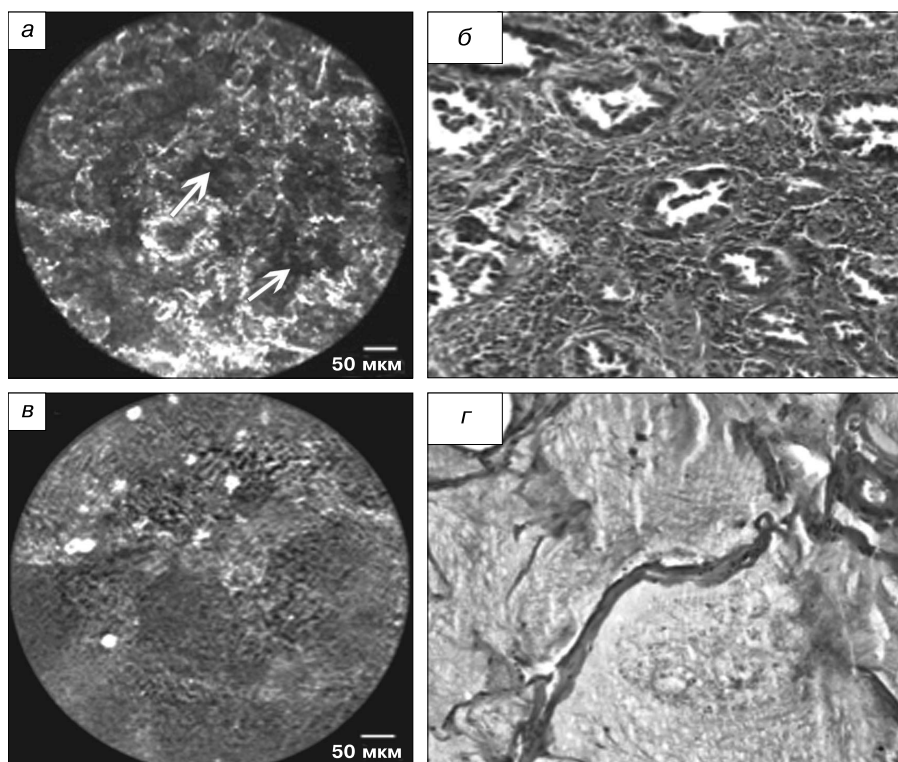


Рис. 2. Легочная аденокарцинома.

а – пациент № 2. Ярко флуоресцирующее поле (стромальный компонент), пронизанное темными пятнами (показаны стрелками). *Ex vivo* КЛЭМ; б – пациент № 2. Стромальный компонент представлен коллагеновыми волокнами, инфильтрированными лимфоцитами. Паренхима состоит из железистых раковых структур. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$; в – пациент № 1. Муцинозный компонент. Слабо флуоресцирующие скопления слизи. *Ex vivo* КЛЭМ; г – пациент № 1. Муцинозный компонент. Слизь внутри некротизированных альвеолярных перегородок. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

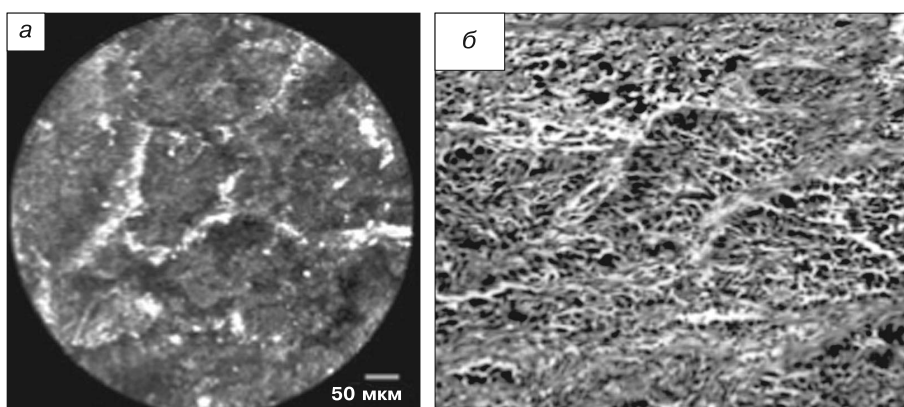


Рис. 3. Плоскоклеточная карцинома.

а – пациент № 5. Плоскоклеточная карцинома. Дихотомическое ветвление ярко флуоресцирующих волокон (стромальный компонент), темные слои поверх стромального каркаса. *Ex vivo* КЛЭМ; б – пациент № 5. Плоскоклеточная карцинома. Ветвление коллагеновых и эластических волокон; крупные чешуйчатые клетки поверх стромального каркаса. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 200$.

ли, а оптически менее плотные слои, расположенные на стромальном каркасе, с низким уровнем флуоресценции, вероятнее всего, являлись клеточным компонентом (рис. 3, а). Гистологически мы наблюдали аналогичные изменения, включая «дихотомическое ветвление» соединительнотканых волокон в сочетании с плоскоклеточным компонентом опухоли (рис. 3, б).

Мелкоклеточный рак

Мелкоклеточная карцинома, подобно прочим

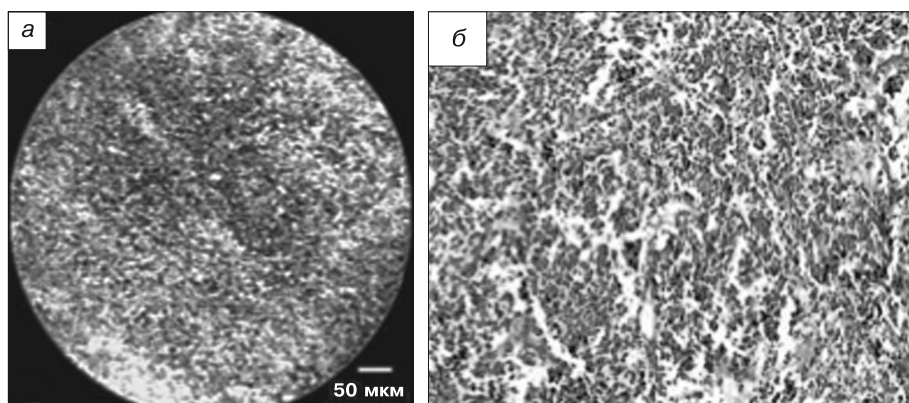


Рис. 4. Мелкоклеточная карцинома.

a – пациент № 8. Мелкоклеточная карцинома. Эффект рассеивания света. *Ex vivo* КЛЭМ; *б* – пациент № 8. Мелкоклеточная карцинома. Мелкие лимфоцитоподобные клетки и незначительное количество стромальных волокон. Окраска гематоксилином и эозином. $\times 40$.

типам рака легкого, визуализировалась в виде бесструктурной массы. В изображениях, полученных при «оптической биопсии», данный гистологический тип опухоли отличался слабовыраженным соединительнотканым компонентом, что не противоречит микроскопической картине мелкоклеточного рака легкого (рис. 4, *б*). Однако мы нашли другую отличительную особенность, характерную только для мелкоклеточной карциномы – эффект рассеяния света (рис. 4, *а*).

В табл. 2 и 3 суммированы данные, полученные в результате эндомикроскопического исследования всех образцов ткани. В некоторых препаратах не выявлено четкого паттерна, присущего конкретной опухоли. При световой микроскопии данных образцов установлен смешанный гистологический паттерн с признаками одновременно и аденокарциномы, и плоскоклеточного рака.

Трансбронхиальная биопсия ткани легкого является относительно безопасной процедурой, однако все же противопоказана при тяжелой сопутствующей патологии и временами требует дополнительных затрат в связи с возникающими осложнениями [10]. Поскольку КТ-скрининг для выявления рака легкого становится все более популярным, справедливо ожидать общего прироста осложнений в связи

с инвазивными диагностическими процедурами [11]. Такой метод, как срочное цитологическое исследование материала, полученного при трансбронхиальной тонкоигольной биопсии (Rapid Onsite Evaluation of fine needle aspiration specimens by cytology, ROSE), помогает сократить количество биопсий (тонкоигольная аспирация под контролем EBUS), а следовательно, и риски, но изначально для гистологической оценки все еще необходима биопсия. КЛЭМ – новая технология, позволяющая осуществлять первичную неинвазивную «оптическую биопсию» для оптимизации места непосредственного забора биопсийного материала.

Тем не менее этот метод все еще остается на доклинических позициях отчасти ввиду недостаточных критериев интерпретации полученных изображений, в том числе при раке легкого [12]. Другое потенциальное преимущество КЛЭМ перед срочным цитологическим исследованием состоит в простоте подготовки препаратов и возможности дистанционной трансляции изображений.

В данном пилотном исследовании мы описали отличительные особенности различных типов рака легкого (аденокарцинома, плоско- и мелкоклеточный рак), сравнив *ex vivo* экземпляры, полученные в результате лобэктомии, с КЛЭМ-изображениями участка за участком.

В самой ткани рака мы наблюдали два компонента опухоли: строму и паренхиму. Основной визуализируемой структурой при КЛЭМ в нормальной ткани легкого является эластин, в состав которого входят естественные эндогенные флуорофоры [13]. Поэтому мы описали различия между аденокарциномой, плоскоклеточной карциномой и мелкоклеточным раком легкого согласно соответствующим различиям в соединительнотканном паттерне различных опухолей.

Общей особенностью всех изученных образцов рака легкого было наличие аморфных масс ввиду неопластической трансформации. При КЛЭМ визуализируемые в норме альвеолярные полости и стенки не наблюдались в пределах ткани, пораженной раком. Стромальный компонент аденокарциномы представлен ярко флуоресцирующей областью, пронизанной оптически разреженными участками. Ширина светового излучения зависела от толщины интерстициальных волокон в каждом конкретном случае. Паренхиматозный компонент виден в качестве менее оптически плотных полей, образуемых железисто-подобными структурами, патогномичными для аденокарциномы. Такая особенность визуализации может быть объяснена неспособностью метода КЛЭМ выявить клеточные структуры без дополнительной контрастной окраски. Главный недостаток этой технологии – фиксированная длина волны (488 нм), что существенно ограничивает ее диагностические возможности.

Микроспектротральные эксперименты наряду с конфокальной микроэндоскопической визуализа-

Таблица 2

Эндомикроскопические особенности различных типов рака легкого

Тип рака легкого	Компонент опухоли	
	стромальный компонент	паренхиматозный компонент
Аденокарцинома	Ярко флуоресцирующий фон с оптически низкоплотными включениями	Оптически низкоплотные включения железисто-подобных структур
Плоскоклеточная карцинома	Дихотомическое ветвление тонких соединительнотканых волокон	Оптически низкоплотные поля, расположенные на стромальном каркасе
Мелкоклеточных рак	Отсутствует	Эффект рассеивания света

Таблица 3

Изменения, выявленные при конфокальной лазерной эндомикроскопии, для каждого из исследованных образцов

Номер образца	Тип рака	Наличие стромального компонента	Паттерн темных пятен	Дихотомическое ветвление стромального компонента	Паренхиматозный паттерн темных слоев	Эффект рассеивания света
1	Муцинозная аденокарцинома	+	+	-	-	-
2*	Ацинарная аденокарцинома	+	+	-	+	-
3	Папиллярная аденокарцинома	+	+	-	-	-
4	Папиллярная аденокарцинома	+	+	-	-	-
5*	Плоскоклеточная карцинома	+	-	+	+	-
6*	Плоскоклеточная карцинома	+	+	+	+	-
7	Мелкоклеточный рак	-	-	-	-	+
8	Мелкоклеточный рак	-	-	-	-	+
9	Плоскоклеточная карцинома	-	-	+	+	-
10	Папиллярная аденокарцинома	+	+	-	-	-
11	Плоскоклеточная карцинома	-	-	+	+	-
12	Мелкоклеточный рак	-	-	-	-	+
13	Папиллярная аденокарцинома	+	+	-	-	-
14	Плоскоклеточная карцинома	-	-	+	+	-
15*	Папиллярная аденокарцинома	+	+	-	+	-
16	Папиллярная аденокарцинома	+	+	-	-	-
17	Плоскоклеточная карцинома	-	-	+	+	-
18	Папиллярная аденокарцинома	+	+	-	-	-

Примечание. «+» – КЛЭМ-паттерн присутствует, «-» – КЛЭМ-паттерн отсутствует; * – при световой микроскопии данных препаратов выявлен смешанный гистологический паттерн одновременно с признаками аденокарциномы и плоскоклеточного рака.

цией продемонстрировали, что главный сигнал флуоресценции, испускаемый в результате возбуждения при длине волны 488 нм, порождается эластином [14]. Оптически менее плотные области обусловлены структурами, не визуализирующимися при данной длине волны. Мелкоклеточная карцинома – главным образом клеточная опухоль, поэтому стромальный компонент не определялся. На КЛЭМ-изображениях мелкоклеточная карцинома представлена эффектом рассеяния света.

Другие исследователи использовали контрастные красители, такие как акрифлавин и флуоресцеин, для дополнительного отображения клеточных

или паренхиматозных компонентов интерстиция [15–17]. В этом исследовании отсутствие контраста не препятствовало визуализации злокачественной структуры и дифференциации ее от смежных тканей. Необходимы дополнительные исследования для оценки эффекта красителей при КЛЭМ с использованием уже выявленных особенностей визуализации рака легкого.

Учитывая тот факт, что наша модель является моделью *ex vivo*, мы использовали формалин для предотвращения ателектаза и удаляли кровь, что позволяло улучшить визуализацию по сравнению с моделью *in vivo* [18]. Кровь может послужить серьезным ограничителем при исследовании с длиной волны 488 нм, так как оптическая плотность крови такова, что затруднила бы визуализацию опухоли или легкого. В клинической практике оптическая визуализация с помощью КЛЭМ должна выполняться перед стандартной биопсией, поскольку даже умеренное кровотечение может существенно снизить качество получаемых изображений.

Уже есть сообщения об *in vivo* исследованиях рака легкого с применением КЛЭМ, мы же в своей работе с *ex vivo* моделью преследовали цель выявить ошибки, связанные с выполнением биопсии *in vivo* [14, 19]. В отличие от биопсии, например, при пищеводе Барретта или слизистой оболочки крупных бронхов при периферической биопсии легкого нет возможности прямого эндоскопического контроля. Кроме того, технология КЛЭМ не встроена в бронхоскоп и конфокальный зонд необходимо извлечь из инструментального канала, после чего заводятся щипцы для взятия биопсии, а вероятность их попадания в тот же самый фокус 600 мкм не так велика. Поле зрения при КЛЭМ составляет только 600 мкм, глубина – 50 мкм, что делает невозможным сравнение со световой микроскопией при исследовании на модели *in vivo*.

У данного исследования есть несколько ограничений. Оно не было слепым с точки зрения доступности результатов КЛЭМ и гистологического исследования для эндоскописта и морфолога, анализирующих изображения, что заведомо могло привести к предвзятости их трактовки. Для того чтобы оценить потенциальную практическую выгоду метода КЛЭМ, необходимо интерпретировать изображения без знания диагноза.

Однако цель исследования не состояла в том, чтобы независимо установить диагноз, основываясь лишь на особенностях изображения, выявленных с

помощью КЛЭМ. Мы сравнивали изображения, полученные двумя методами. Кроме того, эти результаты необходимо воспроизвести на модели *in vivo* для верификации полученных результатов.

Также необходимо провести изучение корреляций между трактовкой изображений, основываясь на этих описательных результатах, и пониманием технологии, визуализирующей только стромальные компоненты ткани. Кроме того, наш объем выборки был совсем невелик и следует провести более масштабное исследование в условиях *in vivo* для подтверждения выявленных нами диагностических особенностей.

В этом исследовании нам удалось дифференцировать различные подтипы немелкоклеточного рака легкого, однако наши образцы могли содержать очаги некроза и подтипы с «перекрытием» гистологических признаков.

Безусловно, КЛЭМ ввиду своей неинвазивности является перспективным методом диагностики и скрининга рака легкого, дополняющим КТ. Условия для скрининга рака легкого закономерно могут отличаться от условий, созданных нами при проведении данного исследования, поскольку мы не рассматривали определенные подтипы рака легкого, например, такие как аденокарцинома *in situ*, которая характеризуется менее инвазивными признаками по сравнению с рассмотренными нами формами рака. Последующие исследования будут направлены на изучение предраковой патологии легких для оценки скрининговых возможностей «оптической биопсии».

Заключение

Таким образом, наше исследование показало, что КЛЭМ способна выявить определенные характерные признаки, при помощи которых возможно верифицировать некоторые формы рака легкого в образцах *ex vivo*. Эти эндомикроскопические характеристики отчасти отражают гистологическую структуру опухоли, визуализируемую при световой микроскопии, и, вероятно, могут быть использованы для диагностики рака легкого *in vivo*.

ЛИТЕРАТУРА

1. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Рак легкого. М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. 13.
2. Church T.R., Black W., Aberle D.R., Berg C.D., Clingan K.L., Duan F. et al. Reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N.Engl. J. M.* 2011; 368: 1980–91.
3. Le Goualher G., Genet M., Cave C., Viellerobe B., Berier F., Abrat B., Ayache N. Towards optical biopsies with an integrated fibered confocal fluorescence microscope. *Lect. Notes Comput. Sci.* 2004; 3217: 761–8.
4. Pittayanon R., Rerknimitr R., Wisedopas N., Khemnark S., Thanapirom K., Thienchanachaiya P. et al. The learning curve of gastric intestinal metaplasia interpretation on the images obtained by probe-based confocal laser endomicroscopy. *J. Diagn. Ther. Endosc.* 2012; 2012: 278045.
5. Wallace M.B., Crook J.E., Saunders M., Lovat L., Coron E., Waxman I. et al. Multicenter, randomized, controlled trial of confocal laser endomicroscopy assessment of residual metaplasia after mucosal ablation or resection of GI neoplasia in Barrett's esophagus. *J. Gastrointest. Endosc.* 2012; 76(3): 539–47.
6. Thiberville L., Moreno-Swiric S., Vercauteren T., Peltier E., Cavé C., Bourg-Heckly G. In vivo imaging of the bronchial wall microstructure using fibered confocal fluorescence microscopy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 22–31.

7. Thiberville L., Salaun M., Lachkar S., Dominique S., Moreno-Swiric S., Vever-Bizet C., Bourg-Heckly G. Human in-vivo fluorescence microimaging of the alveolar ducts and sacs during bronchoscopy. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 974–85.
8. Meining A., Schwendy S., Becker V., Schmid R.M., Prinz C. In vivo histopathology of lymphocytic colitis. *Gastrointest. Endosc.* 2007; 66: 398–9.
9. Thiberville L., Bourg-Heckly G., Peltier E., Cave C. Per-endoscopic alveolar imaging using fluorescent confocal fibered microscopy. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: Suppl. 50, 155s–6s.
10. Stather D.R., MacEachern P., Chee A., Dumoulin E., Tremblay A. Trainee impact on procedural complications: an analysis of 967 consecutive flexible bronchoscopy procedures in an interventional pulmonology practice. *Respiration.* 2013; 85: 422–8.
11. Doria-Rose V.P., White M.C., Klabunde C.N., Nadel M.R., Richards T.B., McNeel T.S. et al. Use of lung cancer screening tests in the United States: results from the 2010 National Health Interview Survey. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2012; 21: 1049–59.
12. Аверьянов А.В., Данилевская О.В., Сазонов Д.В., Забозлаев Ф.Г., Кузовлев О.П., Сотникова А.Г. Конфокальная лазерная эндомикроскопия дыхательных путей – проблемы и перспективы. *Клиническая практика.* 2011; 4: 4–12.
13. Black P.N., Ching P.S., Beaumont B., Ransinghe S., Taylor G., Merrilees M.J. Changes in elastic fibres in the small airways and alveoli in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 998–1004.
14. Bourg-Heckly G., Thiberville L., Vever-Bizet C., Viellerobe B. In vivo endoscopic autofluorescence microspectro-imaging of bronchi and alveoli. *Proc. SPIE.* 2008; 6851.
15. Fuchs F.S., Zirlik S., Hildner K., Frieser M., Ganslmayer M., Schwarz S. et al. Fluorescein-aided confocal laser endomicroscopy of the lung. *Respiration.* 2010; 81: 32–8.
16. Musani A., Sims M.W., Sareli C., Russell W., McLaren W., Delaney P. et al. A pilot study of the feasibility of confocal endomicroscopy for examination of the human airway. *J. Bronchol. Intervent. Pulmonol.* 2010; 17: 126–30.
17. Fuchs F.S., Zirlik S., Hildner K., Schubert J., Vieth M., Neurath M.F. Confocal laser endomicroscopy for diagnosing lung cancer in vivo. *Eur. Respir. J.* 2013; 41: 1401–8.
18. Aung H., DeAngelo B., Soldano J. et al. On alterations in the refractive index and scattering properties of biological tissue caused by histological processing. *Proc. SPIE.* 2013; 8592: 8.
19. Yserbyt J., Doooms C., Ninane V., Decramer M., Verleden G. Perspectives using probe-based confocal laser endomicroscopy of the respiratory tract. *J. Swiss. Med. Wkly.* 2013; 26: 14.

REFERENCES

1. Trakhtenberg A.Kh., Chissov V. I. *Lung Cancer. [Rak legkogo]*. Moscow: GEOTAR-Media, 2009. (in Russian)
2. Church T.R., Black W., Aberle D.R., Berg C.D., Clingan K.L., Duan F. et al. reduced lung-cancer mortality with low-dose computed tomographic screening. *N.Engl. J. M.* 2011; 368: 1980–91.
3. Le Goualher G., Genet M., Cave C., Viellerobe B., Berier F., Abrat B., Ayache N. Towards optical biopsies with an integrated fibered confocal fluorescence microscope. *Lect. Notes Comput. Sci.* 2004; 3217: 761–8.
4. Pittayanon R., Rerknimitr R., Wisedopas N., Khemnark S., Thanapirom K., Thienchanachaiya P. et al. The learning curve of gastric intestinal metaplasia interpretation on the images obtained by probe-based confocal laser endomicroscopy. *J. Diagn. Ther. Endosc.* 2012; 2012: 278045.
5. Wallace M.B., Crook J.E., Saunders M., Lovat L., Coron E., Waxman I. et al. Multicenter, randomized, controlled trial of confocal laser endomicroscopy assessment of residual metaplasia after mucosal ablation or resection of GI neoplasia in Barrett's esophagus. *J. Gastrointest. Endosc.* 2012; 76(3): 539–47.
6. Thiberville L., Moreno-Swiric S., Vercauteren T., Peltier E., Cavé C., Bourg-Heckly G. In vivo imaging of the bronchial wall mi-

- crostructure using fibered confocal fluorescence microscopy. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2007; 175: 22–31.
7. Thiberville L., Salaun M., Lachkar S., Dominique S., Moreno-Swirc S., Vever-Bizet C., Bourg-Heckly G. Human in-vivo fluorescence microimaging of the alveolar ducts and sacs during bronchoscopy. *Eur. Respir. J.* 2009; 33: 974–85.
 8. Meining A., Schwendy S., Becker V., Schmid R.M., Prinz C. In vivo histopathology of lymphocytic colitis. *Gastrointest. Endosc.* 2007; 66: 398–9.
 9. Thiberville L., Bourg-Heckly G., Peltier E., Cave C. Per-endoscopic alveolar imaging using fluorescent confocal fibered microscopy. *Eur. Respir. J.* 2006; 28: Suppl. 50, 155s–6s.
 10. Stather D.R., MacEachern P., Chee A., Dumoulin E., Tremblay A. Trainee impact on procedural complications: an analysis of 967 consecutive flexible bronchoscopy procedures in an interventional pulmonology practice. *Respiration.* 2013; 85: 422–8.
 11. Doria-Rose V.P., White M.C., Klabunde C.N., Nadel M.R., Richards T.B., McNeel T.S. et al. Use of lung cancer screening tests in the United States: results from the 2010 National Health Interview Survey. *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* 2012; 21: 1049–59.
 12. Aver'yanov A. V., Danilevskaya O.V., Sazonov D.V., Zabolzaev F.G., Kuzovlev O.P., Sotnikova A.G. Confocal laser endomicroscopy of distal airways – problems and perspectives. *Klinicheskaya praktika.* 2011; 4: 4–12. (in Russian)
 13. Black PN, Ching PS, Beaumont B, Ranasinghe S, Taylor G, Merriam MJ. Changes in elastic fibres in the small airways and alveoli in COPD. *Eur. Respir. J.* 2008; 31: 998–1004.
 14. Bourg-Heckly G., Thiberville L., Vever-Bizet C., Vielerobe B. In vivo endoscopic autofluorescence microspectro-imaging of bronchi and alveoli. *Proc. SPIE.* 2008; 6851.
 15. Fuchs F.S., Zirlik S., Hildner K., Frieser M., Ganslmayer M., Schwarz S. et al. Fluorescein-aided confocal laser endomicroscopy of the lung. *Respiration.* 2010; 81: 32–8.
 16. Musani A., Sims M.W., Sareli C., Russell W., McLaren W., Delaney P. et al. A pilot study of the feasibility of confocal endomicroscopy for examination of the human airway. *J. Bronchol. Intervent. Pulmonol.* 2010; 17: 126–30.
 17. Fuchs F.S., Zirlik S., Hildner K., Schubert J., Vieth M., Neurath MF. Confocal laser endomicroscopy for diagnosing lung cancer in vivo. *Eur. Respir. J.* 2013; 41: 1401–8.
 18. Aung H., DeAngelo B., Soldano J. et al. On alterations in the refractive index and scattering properties of biological tissue caused by histological processing. *Proc. SPIE.* 2013; 8592: 8.
 19. Yserbyt J., Dooms C., Ninane V., Decramer M., Verleden G. Perspectives using probe-based confocal laser endomicroscopy of the respiratory tract. *J. Swiss. Med. Wkly.* 2013; 26: 14.

Поступила 03.02.15

© КОЛЛЕКТИВ АВТОРОВ, 2015

УДК 616.36-006.04-033.2-073.432-089

Данзанова Т.Ю., Синюкова Г.Т., Гудилина Е.А., Шолохов В.Н., Лепэдату П.И., Костякова Л.А., Аллаhverдиева Г.Ф., Бердников С.Н.

ЗНАЧЕНИЕ УЛЬТРАЗВУКОВОЙ ДИАГНОСТИКИ МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ ТАКТИКИ ХИРУРГИЧЕСКОГО ЛЕЧЕНИЯ

ФГБНУ «Российский онкологический научный центр им. Н.Н. Блохина», 115478, г. Москва

Цель – определить роль ультразвукового исследования (УЗИ) в диагностике метастатического поражения печени на дооперационном этапе.

Методы. УЗИ проведено 518 больным с вторичными очаговыми образованиями в печени. Полученные результаты были сравнены с данными других методов исследования, биопсией, хирургической пальпацией и гистопатологическим исследованием резецированного материала.

Результаты. Стратегия УЗИ в диагностике метастазов заключается в определении количества, размеров и локализации очагов, достоверность сведений сохраняется в течение месяца. Эти данные позволяют планировать оперативное лечение пациентов с учетом индивидуальных особенностей течения заболевания и результатов химиотерапии. Чувствительность, специфичность и точность УЗИ в диагностике метастазов составляет 95,2, 26,8, 89,8% соответственно. Разработана методика определения точной локализации очагов в печени. Выявлено, что проведение химиотерапии может ухудшить результаты УЗИ. Даны практические рекомендации, позволяющие оптимизировать дооперационную диагностику.

Заключение. УЗИ показало высокую информативность в определении количества, размеров и точной локализации очагового поражения печени, что позволяет рекомендовать данный метод исследования для широкого использования в планировании оперативного лечения.

Ключевые слова: метастазы в печени; ультразвук; диагностика; рентгеновская компьютерная томография; магнитно-резонансная томография.

Для цитирования: Российский онкологический журнал. 2015; 20 (3): 23–27.

THE ROLE OF ULTRASONIC DIAGNOSTICS OF LIVER METASTASES IN DESIGNING SURGICAL TREATMENT STRATEGY

Danzanova T. Yu., Sinyukova G. T., Gudilina E.A., Sholohov V.N., Lepedatu P. I., Kostyakova L.A., Allahverdieva G.F., Berdnikov S.N.

N.N. Blokhin Russian Cancer Research Center, 115478, Moscow, Russian Federation

Aim. Determining the role of ultrasound examination in the diagnostics of liver metastases at the preoperative stage.