

АУТОФЛЮОРЕСЦЕНЦИЯ В КОМПЛЕКСНОЙ ЭНДОСКОПИЧЕСКОЙ ДИАГНОСТИКЕ РЕЦИДИВОВ РАКА ЛЕГКОГО

Н.В. Полякова, В.А. Евтушенко, О.В. Черемисина, О.В. Панкова

*ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»
634028, Россия, г. Томск, ул. Савиных, 12/1, e-mail: polyaknina@yandex.ru*

Представлены результаты динамического наблюдения 68 больных, получивших комбинированное и хирургическое лечение по поводу немелкоклеточного рака легкого. В контрольные сроки после лечения выполнялась фибробронхоскопия с оценкой аутофлюоресценции слизистой оболочки культи бронхов и забором материала для морфологического исследования. Анализ спектров аутофлюоресценции, полученных из культи оперированного бронха, обеспечивает раннее выявление местного рецидива, улучшает качество дифференциальной диагностики.

Ключевые слова: рецидив рака легкого, аутофлюоресценция, эндоскопическая диагностика.

AUTOFLUORESCENCE IN THE COMPLEX ENDOSCOPIC DIAGNOSIS OF RECURRENT LUNG CANCER

N.V. Polyakova, V.A. Evtushenko, O.V. Cheremisina, O.V. Pankova

Cancer Research Institute, Tomsk Scientific Center, SB RAMS

The paper presents long-term follow-up results for 68 patients with non-small cell lung cancer treated with combined modality treatment. In control terms after treatment, fibrobronchoscopy was performed to evaluate autofluorescence of bronchial stump mucosa and bioptic material was taken for histologic examination. The analysis of autofluorescence spectra obtained from the bronchial stump provides early detection of local recurrence and improves differentiated diagnosis.

Key words: lung cancer recurrence, autofluorescence, endoscopic diagnosis.

На протяжении последних десятилетий рак легкого остается самой распространенной патологией в структуре онкологической заболеваемости в большинстве развитых стран мира. Несмотря на совершенствование методов лечения рака легкого, заметной тенденции к улучшению показателей отдаленной выживаемости не наблюдается [3, 9]. Изучение причин смерти больных раком легкого после радикальных хирургических операций выявило, что более чем у трети из них наблюдалось развитие местного рецидива, что является непосредственной причиной дальнейшего прогрессирования заболевания и неблагоприятного исхода [1, 10].

Поэтому серьезной проблемой онкопульмонологии является своевременная диагностика и лечение рецидива заболевания. Длительное время единственным методом выявления признаков местного прогрессирования опухолевого процесса являлось рентгенологическое исследование. Однако рутинная рентгенография имеет ограниченные возможности в выявлении рецидива опухоли в культе бронха, особенно после выполнения пульмонэктомии [2]. В современных условиях в клинической практике широкое распространение получил метод компьютерной томографии (КТ) органов грудной клетки, что в некоторой степени повысило возможности диагностики рецидивов рака легкого после хирургического

лечения. В этом отношении, по мнению многих авторов, КТ является наиболее эффективной методикой лучевой диагностики. Особенно высоки его диагностические возможности для выявления рецидива рака в культе прооперированного бронха при условии экзобронхиального и перибронхиально-разветвленного характера роста опухоли [5, 10].

Однако при эндобронхиальном раке диагностическая ценность КТ довольно низка, тогда как использование фибробронхоскопии (ФБС) в большинстве случаев позволяет выявить рецидив центрального рака в культе бронха на ранних стадиях и морфологически его подтвердить. При обнаружении прямых эндоскопических признаков опухолевого роста постановка диагноза не вызывает особых затруднений, однако при выявлении только косвенных признаков рецидива возникают серьезные сложности в интерпретации обнаруженных изменений слизистой оболочки культи бронха. В этом случае эндоскопические симптомы позволяют только заподозрить развитие возврата заболевания. Особые трудности возникают при эндоскопической дифференциальной диагностике между перибронхиальной формой опухоли и воспалительной инфильтрацией со стенозированием бронха при ряде доброкачественных заболеваний. Таким образом, выявление раннего рецидива опухоли

в культе бронха является одной из актуальных и сложных задач, стоящих перед специалистами эндоскопической службы [4, 5, 10].

По данным ряда авторов [4, 11–14], наиболее информативным методом диагностики центрального рака легких на ранней стадии является флюоресцентная бронхоскопия. В основе метода лежат различия в интенсивности и спектральном составе собственной эндогенной флюоресценции здоровой и опухолевой ткани при их возбуждении лазерным излучением в ультрафиолетовом и видимом диапазонах спектра. Было показано, что интенсивность собственной флюоресценции в патологических участках значительно меньше, чем интенсивность флюоресценции в здоровых тканях [6–8]. Однако не изучены возможности данного метода при дифференциальной диагностике различных изменений слизистой оболочки бронхов в условиях оперированного легкого.

Целью нашего исследования явилась оценка эффективности комплексного послеоперационного мониторинга у больных раком легкого, получивших комбинированное лечение, включающего эндоскопические методы диагностики с проведением локальной спектроскопии слизистой оболочки бронхиального дерева.

Материал и методы

Проведено динамическое наблюдение в послеоперационном периоде за 68 пациентами, получившими комбинированное лечение по поводу немелкоклеточного рака легкого в клиниках НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН. Среди обследованных больных было 10 женщин (15 %) и 58 мужчин (85 %). Средний возраст пациентов составил 57,6 года (от 20 до 73 лет). Центральный рак легких наблюдался у 33 (48,5 %), периферический рак – у 35 (51,5 %) пациентов.

У 50 (74 %) больных при обследовании в предоперационном периоде выявлен плоскоклеточный рак с разной степенью дифференцировки, аденокарцинома имела место в 18 случаях (26 %). В зависимости от стадии заболевания пациенты распределились следующим образом: I ст. – 7 человек (10 %), II ст. – 42 (62 %), III ст. – 19 (28 %) больных.

Пациентам со II–III стадией заболевания в предоперационном периоде проводилось 2–4 курса

полихимиотерапии по схеме: таксотер + платина в стандартных дозировках. Затем выполнялось хирургическое лечение с интраоперационной лучевой терапией в дозе 10–15 Гр на фоне радиосенсибилизации гемзаром. В зависимости от объема хирургического вмешательства пациенты распределились следующим образом: пульмонэктомия выполнена в 30 (44 %) случаях, лобэктомия – в 33 (49 %), билобэктомия – в 5 (7 %) наблюдениях.

Всем пациентам в контрольные сроки через 3, 6, 9, 12 мес после операции выполнялось эндоскопическое исследование бронхиального дерева, результаты которого сопоставляли с данными компьютерно-томографического, рентгенологического и патоморфологического исследований. С целью диагностики патологических процессов в культе прооперированного бронха в дополнение к стандартному обследованию проводилось измерение аутофлюоресценции (АФ) слизистой оболочки методом локальной спектроскопии. Для проведения локальной спектроскопии использовалась флюоресцентная диагностическая установка «Спектр-Кластер». Данная установка включает в себя волоконно-оптическое устройство доставки лазерного и сбора флюоресцентного излучения, спектрограф, многоканальный линейный фотоприемник, персональный компьютер и лазерные источники излучения для возбуждения флюоресценции.

Методика локальных спектрально-флюоресцентных исследований состояла в следующем: во время проведения бронхоскопии в белом свете через канал эндоскопа вводился волоконно-оптический катетер, при помощи которого регистрировались спектры со слизистой оболочки культи бронха (от 15 до 25). В качестве контроля снимались спектры с визуально не измененных участков слизистой оболочки в противоположном здоровом бронхе. Затем с участков слизистой оболочки, на которых проводилось измерение аутофлюоресценции, выполнялась биопсия для морфологического исследования.

Результаты и обсуждение

У всех больных, включенных в исследование, типичные спектры аутофлюоресценции нормальной слизистой оболочки противоположного

бронха располагаются в области 500–800 нм, с пиками интенсивности, равными 532 нм и 590–600 нм, формы их идентичны, величина спектрально-флюоресцентного диагностического параметра составляет $Df = 38 \pm 1,4$. По данным эндоскопического мониторинга – изменений в неоперированной части бронхиального дерева также выявлено не было.

В 11 (16 %) случаях при динамическом наблюдении во время традиционного бронхоскопического исследования были обнаружены дополнительные объемные образования в культе бронха. Из них у 7 пациентов в сроки от 9 до 18 мес после операции визуализировались экзофитные образования с гладкой, красноватого цвета поверхностью, которые при инструментальной пальпации были мягкой или тугоэластичной консистенции, что позволило расценить данную эндоскопическую картину как гранулему культи оперированного бронха. При дальнейшем морфологическом исследо-

вании диагноз гранулемы был подтвержден у 6 пациентов, в 1 случае был диагностирован рецидив опухоли.

Следует отметить, что в случае подтвержденного рецидива рака легкого при локальной спектроскопии в центре впервые выявленного объемного образования диагностировалось выраженное снижение аутофлюоресценции слизистой, по сравнению с периферическими участками патологического очага образования, $Df = 4,0 \pm 2,9$. Биопсийный материал, полученный непосредственно из участка со сниженными показателями АФ, подтвердил наличие злокачественного процесса (рис. 1). У больных с гранулемами культи оперированного бронха отмечалось незначительное снижение показателей аутофлюоресценции, позволяющее говорить о доброкачественности данных образований, что было морфологически верифицировано в дальнейшем. В зоне гранулемы спектрально-флюоресцентный диагностический параметр Df составил $10,8 \pm 1,1$ (рис. 2).

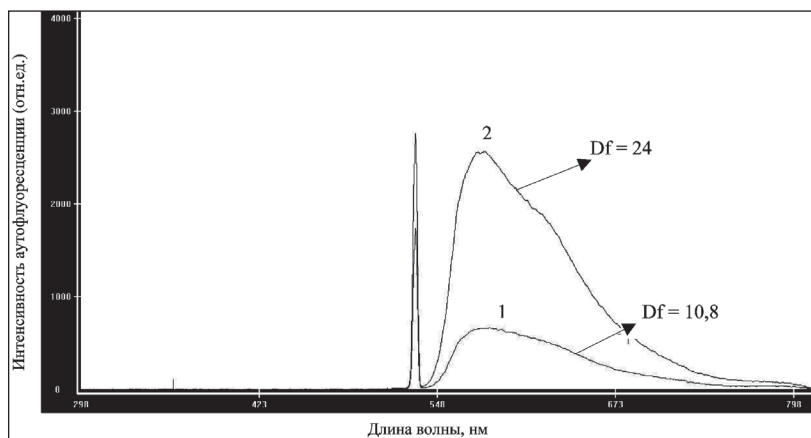


Рис. 1. Спектры аутофлюоресценции in vivo в культе резецированного верхнедолевого бронха слева – истинная гранулема (1) и в неизменной слизистой оболочки верхнедолевого бронха справа (2)

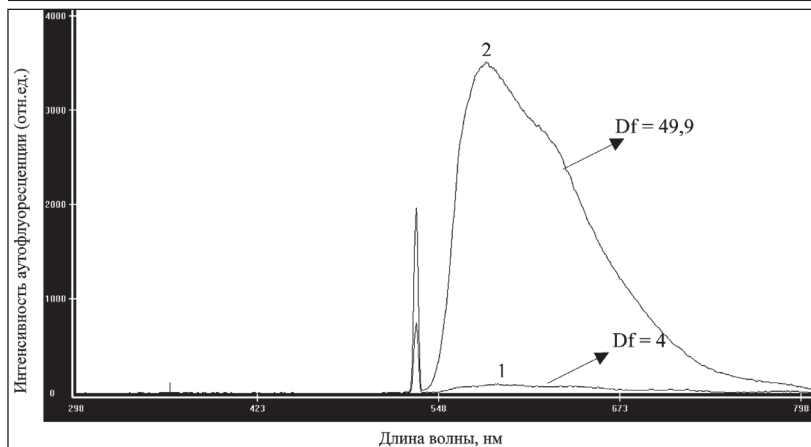


Рис. 2. Спектры аутофлюоресценции in vivo в культе резецированного верхнедолевого бронха справа – местный рецидив рака легкого (1) и в неизменной слизистой оболочки верхнедолевого бронха слева (2)

У 4 пациентов на основании первичного эндоскопического осмотра был заподозрен рецидив рака легкого в культе бронха. При этом участки слизистой оболочки для прицельной биопсии были определены на основании анализа показателя Df в разных точках выявленных патологических очагов. Диагноз рецидива при морфологическом исследовании подтвердился в одном случае, когда был зафиксирован самый низкий уровень аутофлюоресценции ($Df = 4,3 \pm 1,1$). У 2 пациентов отмечено незначительное снижение спектрально-флюоресцентного диагностического параметра, морфологически это проявлялось признаками хронического воспаления, а у одного пациента процесс верифицирован как грануляционная ткань.

Наиболее трудными для эндоскопической диагностики являются процессы, обусловленные перибронхиальным ростом опухоли и соответственно имеющие скудную эндоскопическую семиотику. Рецидив злокачественной опухоли, имеющий подобный тип роста, как правило, редко удается выявить на ранней стадии [2, 5]. В значительном числе случаев подобные изменения расцениваются как воспалительные. Так, в нашем исследовании в одном наблюдении через 18 мес после операции в культе бронха эндоскопически определялись признаки локального воспаления, сопровождающиеся снижением АФ. Морфологическое заключение по биопсийному материалу свидетельствовало о наличии диспластического процесса II–III стадии. В последующем при ФБС-контроле через 24 мес был диагностирован рецидив рака легкого, который характеризовался значительным снижением аутофлюоресценции.

У 12 (18 %) пациентов были выявлены признаки воспаления слизистой оболочки культи различной интенсивности, что характеризовалось незначительным снижением аутофлюоресценции на данных участках. Воспалительный характер данных изменений подтвердился при гистологическом исследовании биопсийного материала. В 44 (65 %) случаях развития патологических изменений в культе оперированного бронха не выявлено.

Таким образом, при динамическом эндоскопическом обследовании с последующим морфологическим исследованием материала из культи

бронхов у 3 пациентов (4,5 %) в сроки от 18 до 24 мес был выявлен рецидив опухоли, у 7 (10 %) больных в сроки от 9 до 18 мес диагностированы сформировавшиеся гранулемы оперированного бронха. Изучение уровня аутофлюоресценции слизистой оболочки в культе резецированного бронха позволило адекватно определить точки прицельной биопсии, что повысило диагностическую эффективность эндоскопического мониторинга. Применение рутинной ФБС в белом свете не всегда позволяет установить однозначный и своевременный диагноз локального рецидива рака легкого [6, 10]. Анализ показателей АФ в участках неопухолевых изменений культи бронха – гранулемы, очаги воспалительного процесса, позволяет свести к минимуму дифференциально-диагностические трудности подобных клинических ситуаций.

Применение традиционного рентгенологического исследования не позволило ни в одном из случаев установить местное прогрессирование опухолевого процесса в культе бронха. При КТ исследовании в процессе динамического наблюдения в представленной группе пациентов рецидив заболевания был выявлен в одном случае, когда процесс характеризовался перибронхиальным типом роста. В то время как проведение эндоскопического мониторинга позволяет визуализировать экзофитные образования и патологические изменения слизистой оболочки культи бронха без нарушения просвета бронха на раннем этапе.

Таким образом, основным методом диагностики рецидива рака легкого в оперированном бронхе следует считать фибробронхоскопию. При этом раннее выявление эндобронхиального рецидива злокачественного процесса возможно только при проведении ФБС с локальной спектроскопией, с биопсией участков слизистой оболочки, имеющих пониженные показатели аутофлюоресценции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Арсеньев И.А. Адьювантная химиотерапия и лучевая терапия операбельного немелкоклеточного рака легкого // Практическая онкология. 2006. Т. 7, № 3. С. 154–160.
2. Кармазановский Г.Г., Толкачёва Г.С. Лучевая дифференциальная диагностика хирургических заболеваний лёгких: диагностические ошибки и их причины // Вестник рентгенологии и радиологии. 1997. № 2. С. 16–20.
3. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. СПб., 2007.

4. Поддубный Б.К., Унгуадзе Т.В., Белоусова Н.В. и др. Бронхоскопия в диагностике и лечении опухолей трахеобронхиального ствола // Современная онкология. 2000. Т. 2, № 3. С. 82–86.
5. Седых С.А., Каишутин Е.И., Рубцова Н.А. Перспективы применения компьютерной томографии в ранней диагностике центрального рака легкого // Российский онкологический журнал. 2007. № 1. С. 4–9.
6. Соколов В.В., Жаркова Н.Н., Фабелинский В.И. и др. Диагностика злокачественных опухолей на основе феноменов экзогенной и эндогенной флюоресценции: Пособие для врачей. М., 2001. 16 с.
7. Соколов В.В., Филоненко Е.В., Телегина Л.В. и др. Комбинация флюоресцентного изображения и локальной спектрофотометрии при флюоресцентной диагностике раннего рака гортани и бронхов // Квантовая электроника. 2002. Т. 32, № 11. С. 963–969.
8. Соколов В.В., Чиссов В.И., Телегина Л.В. и др. Флюоресцентная диагностика раннего центрального рака легкого // Пульмонология. 2005. № 1. С. 107–116.
9. Чиссов В.И., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2006 году (заболеваемость и смертность). М., 2008. 248 с.
10. Чиссов В.И., Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И. Ошибки в диагностике и лечении рака легкого // Терапевтический архив. 2001. № 10. С. 5–10.
11. Ikeda N., Honda H., Hayashi A. et al. Early detection of bronchial lesions using newly developed videoendoscopy-based autofluorescence bronchoscopy // Lung Cancer. 2006. Vol. 52, № 1. P. 21–27.
12. Kennedy T.C., Lam S., Hirsch F.R. Review of recent advances in fluorescence bronchoscopy in early localization of central airway lung cancer // Oncologist. 2001. Vol. 6, № 3. P. 257–262.
13. McWilliams A.M., Mayo J.R., Ahn M.I. et al. Lung cancer screening using multi-slice thin-section computed tomography and autofluorescence bronchoscopy // J. Thorac. Oncol. 2006. Vol. 1, № 1. P. 61–68.
14. Stanzel F. Fluorescent bronchoscopy: contribution for lung cancer screening? // Lung Cancer. 2004. Vol. 45, Suppl. 2. S. 29–37.

Поступила 20.07.08