

«Организационные сложности выявления ранних форм рака совершенно очевидны: отсутствие критериев формирования групп риска среди населения, недостаточность технического оснащения соответствующих служб, экономические обстоятельства и, кроме того, клинкоинструментальная диагностика сама по себе представляет значительные трудности...»

А.В.Филин с соавт.
. Практическая онкология, №3(7), 2001г

МОСКОВСКАЯ ОБЛАСТЬ

БРОНХОСКОПИЯ В ДИАГНОСТИКЕ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

ЛЕКЦИЯ

Вакурова Е.С.
Мокрышева Н.Г.
Сетдикова Г.Р.
Шикина В.Е.

Государственное бюджетное учреждение здравоохранения
Московской области Московский областной научно-
исследовательский институт им. М.Ф. Владимирского

Vakurova E.S., Mokrysheva N.G., Setdikova G.R., Shikina V.E.

Moscow Regional Research and Clinical Institute (MONIKI)

АННОТАЦИЯ

В настоящей публикации рассматриваются эндоскопическая семиотика немелкоклеточного рака легкого. Представлен многолетний опыт бронхоскопических исследований при различных формах роста центрального рака легкого, нюансы эндоскопической диагностики, интерпретации выявленных изменений, обсуждаются варианты выполнения биопсии.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА

классификация, немелкоклеточный рак лёгкого, аденокарцинома, плоскоклеточный рак лёгкого.

Рак легкого занимает первое место в структуре общей онкологической заболеваемости и смертности у мужчин как в России, так и в зарубежных странах. В 2022 году в России зарегистрировано 49713 больных с впервые выявленной злокачественной опухолью трахеи, бронхов и легких, диагноз подтверждён морфологически у 88,2%. Летальность в течение первого года с момента установления диагноза остаётся высокой (44,8%) [1]. Удельный вес пациентов раком легкого I-II стадии составил 29,2%, III стадии – 27,9%, IV – 42,2%. Как видно из диаграммы (рис.1) к моменту установления диагноза 71% больных имели местно-распространенный или метастатический процесс (III-IV стадия).

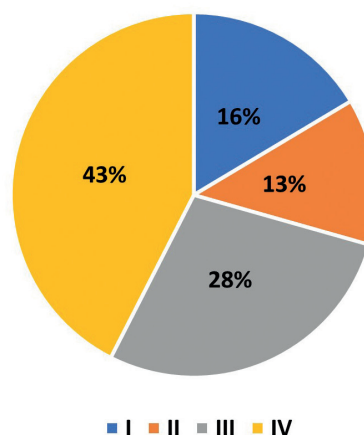


Рис.1. Удельный вес больных по стадиям в 2022 году

Немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ) составляет 85% всех случаев рака легкого и включает три основных гистологических типа: аденокарциному, плоскоклеточный рак и крупноклеточный рак. Первые два типа составляют 80-90% всех НМРЛ [2].

Согласно Клиническим рекомендациям, пациенты с 0-IIIА стадиями считаются операбельными с учетом функциональных показателей; пациентам с IIIB-IIIС стадией НМРЛ на 1-м этапе рекомендуется одновременная химиолучевая терапия для достижения ремиссии. Лечение пациентов с IV стадией НМРЛ следует расценивать как паллиативное, направленное на увеличение продолжительности жизни, улучшение ее качества [3].

Проблема диагностики рака легкого в настоящее время не может считаться успешно разрешенной, поскольку у 2/3 онкологических больных опухоль генерализована уже к началу лечения, при этом метастазы клинически не выявляются [4]. Бронхологическое исследование является основным методом диагностики рака легкого. Бронхоскопия позволяет осмотреть бронхиальное дерево; определить точную локализацию опухоли и границы ее распространения; выявить признаки поражения лимфатических узлов (косвенные); определить характер роста опухоли; получить материал для морфологического исследования.

Симптомы рака легкого и его правильная диагностика в значительной степени зависят от анатомической локализации первичной опухоли (в бронхиальном дереве или паренхиме) и характера роста опухоли относительно просвета бронха. Различают центральный рак легкого, возникающий в крупных бронхах (главный, долево́й, сегментарный) и периферический, локализующийся в паренхиме легкого [5].

Рак легкого не имеет патогномоничных симптомов, поэтому даже самый тщательный анализ изученных его клинических проявлений не может служить поводом для установления диагноза. Их адекватная оценка позволяет лишь заподозрить данное заболевание и начать обследование. На этапе первого обращения пациента к врачу решается его судьба. По какому пути ему придется пройти и в течение какого отрезка времени будет установлен диагноз зависит от онкологической настороженности врача, компетентности его коллег (рентгенолога, эндоскописта, морфолога). До 40% оши-

бок, приводящих к поздней диагностике рака легкого, обусловлены неполным комплексом диагностических мероприятий и их длительностью [6].

Многообразие клинических форм рака легкого обуславливается не только локализацией опухоли в том или ином отделе бронхиального дерева, но также и анатомической формой и направленностью ее роста.

Для понимания клинической картины рака легкого в зависимости от калибра пораженного бронха и патогенетических механизмов, лежащих в основе его симптоматики А.И. Савицким в 1957 году предложена анатомо-клиническая классификация, которая применяется и в настоящее время [7].

Анатомо-клиническая классификация рака легкого

I. Центральная форма:

- a) эндобронхиальный рак;
- b) перибронхиальный узловый рак;
- c) перибронхиальный разветвленный рак.

II. Периферическая форма:

- a) круглая опухоль;
- b) пневмониеподобный рак;
- c) рак верхушки легкого.

III. Атипичные формы:

- a) медиастинальная форма;
- b) костная;
- c) мозговая;
- d) печеночная и др.

В названии этой классификации подчеркнута значение анатомической формы для патогенеза клинической картины бронхогенного рака. Ее многообразие зависит от локализации, анатомических и функциональных изменений, степени их выраженности.

При эндоскопической диагностике центрального рака легкого важно знать эндоскопическую семиотику различных форм роста опухоли. Каждая форма роста имеет свои особенности и трудности как в интерпретации выявленных изменений, так и в выборе метода забора материала для цитологического и морфологического исследований.

Как было сказано выше, наиболее распространено деление рака на эндобронхиальную и перибронхиальную форму роста. При эндо-

бронхиальной форме отмечается рост опухоли в просвет бронха, характеризующийся рано наступающим стенозированием пораженного бронха с ателектазом и пневмонитом вентилируемого участка паренхимы. При этой форме роста опухоли ведущим симптомом является сухой надсадный кашель, который может усиливаться по ночам, так как растущая в просвет бронха опухоль раздражает слизистую оболочку.

При перибронхиальной узловой форме отмечается преимущественный рост опухоли вне просвета бронха, в паренхиму легкого и стенозирование бронха является завершающей стадией его развития (рис.2в). Перибронхиальная разветвленная форма центрального рака не сопровождается образованием опухолевого узла, а растет в виде диффузного инфильтрата вокруг бронхов, поражая при этом их стенку, перибронхиальную клетчатку и паренхиму легкого. Она представляет наибольшие трудности для диагностики, так как не имеет четко выраженной клинической картины и протекает по типу хронической пневмонии или хронического бронхита. Перибронхиальный разветвлённый рак редко приводит к стенозу бронха. Эндобронхиальную форму целесообразно подразделить на **экзофитную** (опухоли различного вида и формы, рост которых направлен в просвет бронха) и **эндофитную** (плоские опухолевые инфильтраты подслизистого слоя) (рис.2а, б) [8].

Исходя из анатомических и функциональных нарушений, признаки рака легкого подразделяют на прямые и косвенные. **К прямым признакам относятся:**

опухоли: бугристые, полиповидные, папилломатозные, грибовидные, гранулематозные различного цвета и размера (рис. 3а, 3б, 3в);

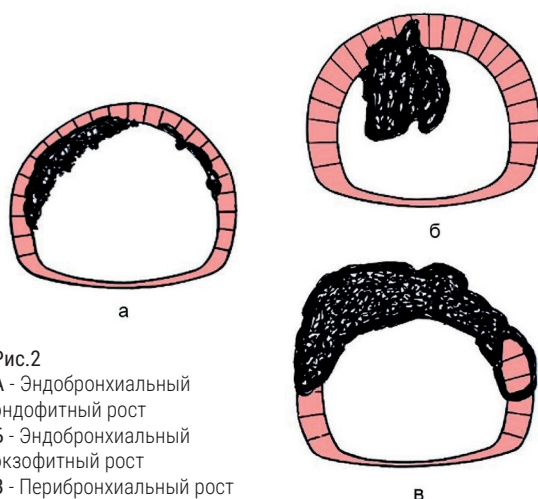


Рис.2
А - Эндобронхиальный
эндофитный рост
Б - Эндобронхиальный
экзофитный рост
В - Перибронхиальный рост

инфильтраты: плоские, бугристые, с гладкой или шершавой поверхностью. Сужение просвета бронха – эксцентрического, реже концентрического характера с ригидностью и стертым рельефом хрящей (рис. 4а, 4б, 4в).

При эндобронхиальной форме наблюдаются разнообразные по виду опухоли, однако можно выделить наиболее типичные, присущие группе **экзофитно** растущих. Бугристая опухоль имеет различные размеры, на широком основании, хорошо отграничена от окружающей ткани. Консистенция плотная/плотноэластическая, с участками рыхлой кровотокающей поверхности, покрытой некротическим налетом (рис.3а). Прилежащая слизистая оболочка обычно нормальной окраски, но иногда может быть с зоной пламенной гиперемии (рис.3в).

Верхний полюс экзофитной опухоли чаще всего с участками кровоизлияний и некроза, поэтому поверхностно взятый материал для морфологического исследования (из зоны некроза) оказывается не информативным. Учитывая это, рекомендуется выполнять ступенчатую биопсию из опухоли.

Для **эндофитных форм** характерны ограниченные или распространенные, плоские или бугристые опухолевые инфильтраты, суживающие просвет бронхов (рис.4а, 4б, 4в). Рисунок бронхиальных колец стерт, сглажен. При диффузном распространении процесса инфильтрации просвет бронха конически сужен, вплоть до щелевидной формы. Продвижение бронхоскопа дистальнее затруднено. Бронхиальные кольца не определяются, передаточная пульсация отсутствует. Поверхность стенки бронха плотная, цвет бледно-розовый, серовато-белый. При щипцовой биопсии возможно соскальзывание бранш щипцов, и как следствие, малый объем получаемой ткани. Отмечается повышенная кровоточивость инфильтрированной слизистой оболочки, что значительно затрудняет дальнейшую визуализацию.

Косвенные признаки рака легкого чаще обусловлены перибронхиальным ростом. Группа косвенных признаков состоит из анатомических и функциональных.

Анатомические признаки. Просветы долевых и сегментарных бронхов циркулярно сужены, отмечается разрыхленность и шероховатость слизистой оболочки, застойный сосудистый рисунок, сглаженность контура бронхиальных

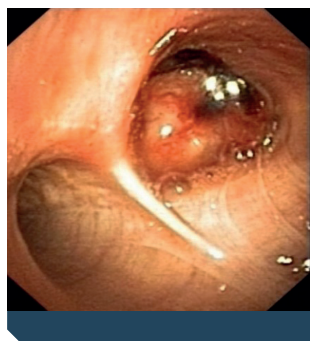


Рис.3а. Экзофитная форма

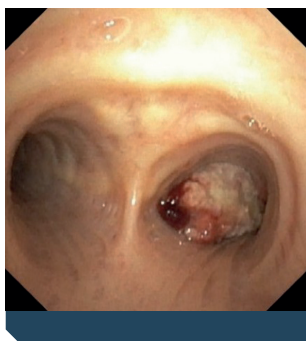


Рис.3б. Экзофитная форма

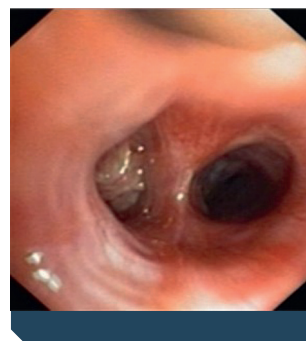


Рис.3в. Экзофитная форма.
Зона пламенной гиперемии



Рис.4а. Эндофитная форма

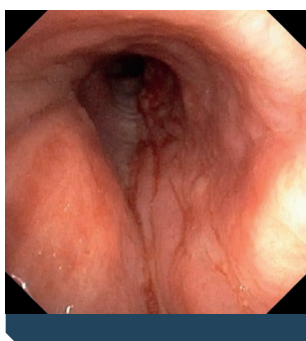


Рис.4б. Эндофитная форма

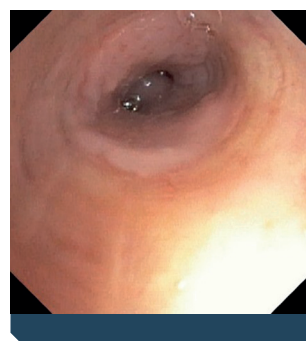


Рис.4в. Эндофитная форма.
Просвет бронха конически сужен



Рис.5а. Перибронхиальная форма.
Застойный сосудистый рисунок



Рис.5б. Перибронхиальная форма.
Смещение стенки бронха

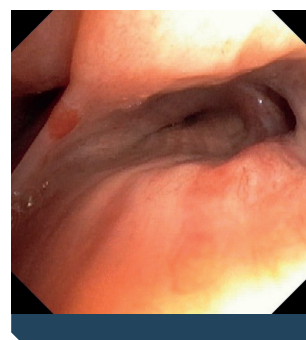


Рис.5в. Перибронхиальная форма.
Утолщенный вал над устьем бронха

колец (рис.5а). При осмотре также определяется смещение той или иной стенки бронха, выпячивание участка стенки внутрь просвета (рис.5б). Можно наблюдать сужение бронха с утолщенным валом над устьем долевых и сегментарных бронхов (рис.5в).

Ценными диагностическими признаками при перибронхиальной форме роста опухоли являются нарушение архитектоники устье долевых и сегментарных бронхов (сближение устье бронхов, пространственные перемещения). Меняется конвергенция складок слизистой оболочки, исчезают устья выводных протоков бронхиальных желез. Изменяется

характер сосудистого рисунка: определяется усиление сосудистого рисунка в области бронхиальных колец и его исчезновение по мере приближения к мембранозной части. Иногда у основания опухоли при умеренной инфильтрации слизистой оболочки наблюдается петлеобразные сосуды в виде спиралевидной сети (рис.6а). При осмотре в режиме NBI можно оценить распространенность опухолевого процесса по длине бронха (рис.6б). При выполнении биопсии необходимо учитывать особенности роста, по возможности использовать все необходимые методики забора материала для цитологического и морфологического исследований.

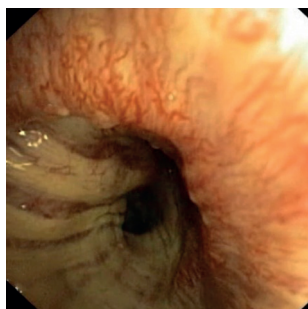


Рис.6а. Спиралевидная сеть сосудов у основания опухоли

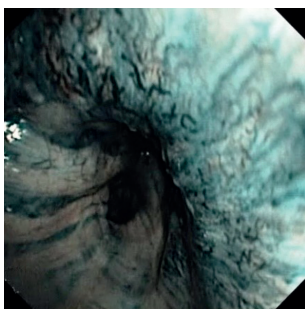


Рис.6б. Осмотр в NBI



Рис.7а. Перибронхиальная форма. В центре инфильтрации сосочек



Рис.7б. Перибронхиальная форма. Очаги локальной инфильтрации

При перибронхиальной форме роста можно визуализировать компрессию извне на стенку бронхов с инфильтративным утолщением, в центре которого иногда находится небольшой сосочек, напоминающий «коровье вымя», место наиболее эффективной биопсии (рис.7а). Необходимо изучить устья близлежащих бронхов на наличие стеноза, характер деформации складок слизистой оболочки и наличие очагов локальной инфильтрации (отсевы) проксимальнее по длиннику бронха (рис.7б).

При проведении исследования необходимо обращать внимание на такой анатомический ориентир как киль бифуркации. Киль бифуркации (carina) образуется у места деления трахеи на два главных бронха. Это мощная туссогенная зона [9]. В киле бифуркации различают гребень, передний и задний треугольники. Гребень карины заострен, а иногда утолщен в зависимости от того, какова карина по своему строению – хрящевая или мембранозная (рис.8а). Положение карины меняется в зависимости от объёмных изменений легких (наличие увеличенных лимфатических узлов бифуркации трахеи, опухоли средостения и т.д.). К косвенным признакам рака легкого относится седлообразная, уплощенная форма бифуркации трахеи, невозможно дифференцировать треугольники карины (рис. 8б). Изменения можно выявить в области

трахеобронхиальных углов в виде компрессии извне с признаками инфильтрации слизистой оболочки, расширения и деформации сосудистого рисунка.

Не следует забывать о наличии **функциональных признаков** рака лёгкого. Для этой группы симптомов характерны локальная отечность слизистой оболочки, ригидность стенки бронха [10]. Часто отсутствует передаточная пульсация с крупных сосудов на участке поражения. Особое внимание следует обратить на состояние активных и пассивных респираторных движений. Пассивные респираторные движения частично или полностью выключаются, устья долевых и сегментарных бронхов выглядят неподвижными, инертными, что хорошо определяется по движению в них капелек секрета. Этот диагностический признак носит название «синдром мертвого устья» и может быть единственным указанием на опухолевый процесс.

При проведении бронхоскопии важно не только определить точную локализацию опухоли и границы ее распространения, но и произвести забор материала для морфологического

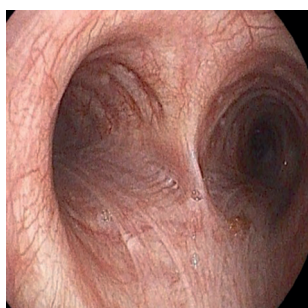


Рис.8а. Киль бифуркации. Норма



Рис.8б. Седлообразная форма карины

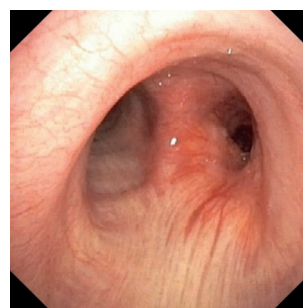


Рис.8в. Метастазы в лимфатических узлах средостения

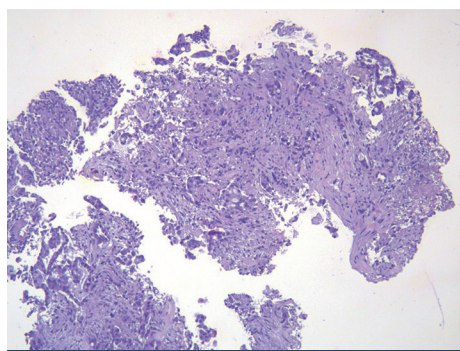


Рис.9а. Фрагмент бронха, частично выстланный респираторным эпителием. В строме фокусы аденокарциномы. Окр. гематоксилином и эозином. Ув.Х100

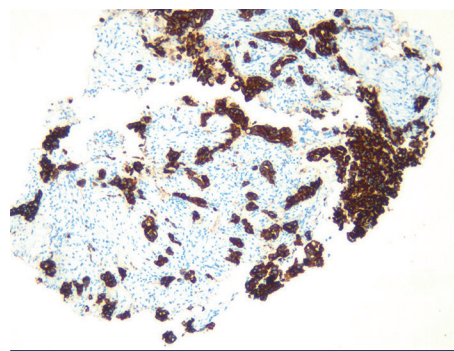


Рис.9б. При ИГХ диффузная положительная реакция на ЦК7.Ув.Х100

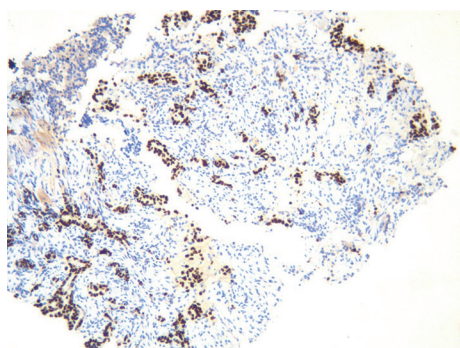


Рис.9в.При ИГХ диффузная положительная реакция на ТТf-1.Ув.Х100Т

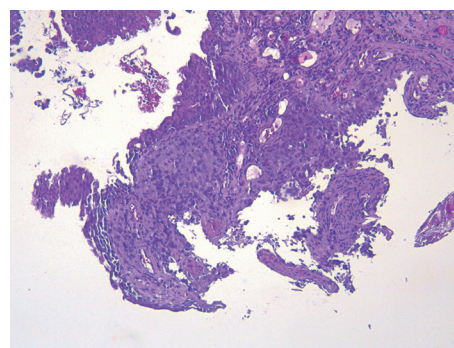


Рис.10. Фрагмент бронха,частично выстланный респираторным эпителием. В строме рост плоскоклеточного рака.Окр.гематоксилином и эозином.Ув.Х100

исследования. Факторы, влияющие на результаты морфологической верификации: макроскопическая форма роста опухоли; анатомическое расположение опухоли; консистенция опухоли; кровоточивость опухоли; наличие некроза опухоли.

Наибольшие трудности возникают при выполнении биопсии из измененных участков при эндофитной и перибронхиальной форме роста опухоли. Поэтому врачу-эндоскописту, выполняющему исследование, необходимо знать эндоскопическую семиотику рака легкого, предвидеть возможные сложности и использовать весь доступный арсенал методов забора материала для морфологического и цитологического исследований (аспирационная биопсия; браш-биопсия; бронхиальный смыв; щипцовая биопсия). Материал, полученный при биопсии, направляется на морфологическое исследование, иммуногистохимическое исследование (ИГХ). В случае местно-распространенного или метастатического неинвазивного рака легкого осуществляется забор материала для молекулярно-

генетическое тестирование, что позволяет выбрать метод лечения.

Среди гистологических форм НМРЛ в России традиционно лидировал плоскоклеточный рак лёгкого, что исторически связано с курением крепкого табака и папирос без фильтра [11]. Однако в течение последних лет отмечается постепенный рост доли аденокарциномы в структуре НМРЛ, отражающий в первую очередь смену привычек курения населения (сигареты с фильтром, низким содержанием никотина). Также определяется увеличение количества некурящих больных НМРЛ, в особенности у женщин, для которых характерен это гистологический тип опухоли тип [12]. Поэтому при проведении бронхоскопии важно получить достаточное количество материала для морфологического исследования, ИГХ и возможности проведения молекулярно-генетического тестирования.

Морфологическую структуру опухоли иногда можно предположительно определить по ее внешнему виду. При наличии экзофитной опу-



Рис.11а. Централизация периферического рака легкого

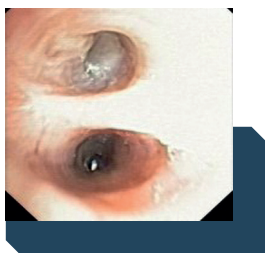


Рис.11б. Аденокарцинома

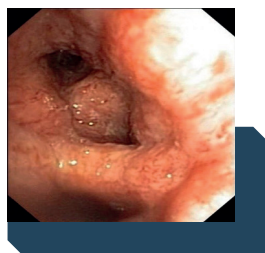


Рис.12а. Плоскоклеточный рак легкого



Рис.12б. Плоскоклеточный рак легкого

холи в просвете сегментарного/субсегментарного бронха розово-красного цвета (рис.11а) или белесовато-серого цвета (рис.11б) при отсутствии инфильтрации и измененного подслизистого сосудистого рисунка можно предположить, что это аденокарцинома (централизация периферического рака лёгкого). При морфологическом исследовании фрагмент бронха, частично выстланный респираторным эпителием. В строме опухоли рост немелкоклеточного рака (рис.9а). При ИГХ – диффузная положительная реакция с ЦК7 (рис.9б) и диффузная положительная реакция с TTF-1 (рис.9в).

Плоскоклеточный рак легкого (эндофитная форма роста) в виде распространенных опухолевых инфильтратов, циркулярно суживающих просвет бронха), расширенными и деформированными сосудами (рис. 12а). Перибронхиальная форма роста в виде сужения просвета бронха с мелкобугристыми разрастаниями розово-красного цвета, ригидностью стенок бронха, инфильтрацией по длиннику (рис.12б). При морфологическом исследовании фрагмент бронха, частично выстланный респираторным эпителием. В толще рост плоскоклеточного неороговевающего рака (рис.10).

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Немелкоклеточный рак лёгкого является одним из наиболее распространенных онкологических заболеваний и самой частой причиной смерти от злокачественных новообразований в мире. Ежегодно в России заболевают около 50000 тысяч человек. Летальность в течение первого года с момента установления диагноза остаётся высокой. К моменту установления диагноза 71% больных имеют местнораспространенный или метастатический процесс (III-IV стадия). Бронхоскопия является обязательным методом диагностики опухолевого поражения бронхов и легкого. Бронхоскопическое исследование позволяет определить точную локализацию опухоли и границы ее

распространения, определить характер роста. Самое важное – получить материал для морфологического исследования. Знание эндоскопической семиотики различных форм роста опухоли, а также факторов, влияющих на результаты морфологической верификации рака легкого, позволят врачу-эндоскописту качественно провести исследование и получить материал для морфологического исследования, ИГХ и, при необходимости, молекулярно-генетическое тестирование.

БИБЛИОГРАФИЯ (СПИСОК ЛИТЕРАТУРЫ):

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2022 году. Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, А.О. Шахзадовой. – М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, 2022. – илл. – 239 с.
2. Мазуренко Н.Н., Кушлинский Н.Е. Молекулярно-генетические маркеры немелкоклеточного рака легкого. // Молекулярная медицина, № 4, 2014. с. 4-13.
3. Злокачественные новообразования бронхов и легкого. Клинические рекомендации. Год утверждения 2024. [Электронный ресурс]. URL: https://cr.minzdrav.gov.ru/recommend/30_4 (дата обращения 18.01.2024).
4. Рак легкого. Под ред. К.К. Лактионова и В.В. Бредера. 2-е изд., испр. и доп. – М.: ГРАНАТ, 2021. – 192 с., 201 илл.
5. Рак легкого: руководство, атлас. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. – М.: ГЭОТАР-Медиа, 2009. – 656 с.: ил.
6. Рак легкого. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И. / Под ред. акад. РАМН, проф. В.И. Чиссова. – М.: ГЭОТАР – Медиа, 2012. – 160 с.: ил.
7. Рак легкого. Савицкий А.И. Государственное издательство медицинской литературы МЕДГИЗ – 1957 – Москва, 350 с.
8. Бронхология. Лукомский Г.И., Виннер М.Г., Сметнев А.С. Издательство «Медицина» Москва, 1973, 369 с.
9. Бронхоскопия в диагностике и лечении заболеваний органов дыхания. Паламарчук Г.Ф., Акопов А.Л., Арсеньев А.И., Деревянко А.В., Нагорная О.А. – СПб.: Фолинт, 2019. – 328 с.: ил.
10. Рентгено-эндоскопическая диагностика заболеваний органов дыхания. Чернеховская Н.Е., Федченко Г.Г., Андреев В.Г., Поваляев А.В. – 2-е изд., испр. и доп. – М.: МЕДпресс-информ, 2011. – 256 с.: ил.
11. Демидова И.А., Баринев А.А., Савелов Н.А., Гриневич В.Н., и др. Исследования молекулярно-генетических нарушений у больных аденокарциномой легкого. // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена, 2, 2012. с. 28-34.
12. Thun M.J., Hannan L.M., Adams-Campbell L.L. et al. // Lung cancer occurrence in never-smokers: an analysis of 13 cohorts and 22 cancer registry studies PLoS Med. 2018; 5 (9): p.185.