

Національний інститут раку, Київ

# ОБҐРУНТУВАННЯ МОЖЛИВОСТІ ЦИТОЛОГІЧНОЇ ДІАГНОСТИКИ ЗАЛОЗИСТОГО РАКУ ЛЕГЕНІ ЗА БРОНХОСКОПІЧНИМ МАТЕРІАЛОМ



Т.М. Ярошук

Адреса:  
Ярошук Тетяна Михайлівна  
03022, Київ, Ломоносова, 33/43  
Національний інститут раку  
Тел.: (044) 257-51-59  
E-mail: yarochuk.tat@yandex.ua

**Ключові слова:** слизова оболонка бронха, залозистий рак легені, операційний, ендоскопічний матеріал, цитологічна діагностика.

Проведено спеціальні дослідження слизової оболонки найближчого до пухлини чи ураженого бронха 48 хворих на залозисту форму раку легені. Зіставлено макроскопічні, мікроскопічні показники дослідження операційного матеріалу та результати цитологічної діагностики за ендоскопічним матеріалом. Дані досліджень є основою для практичного обґрунтування ефективності цитологічної діагностики залозистого раку легені за матеріалами фіброbronхоскопічного обстеження.

## ВСТУП

В Україні, як і в більшості економічно розвинених країн світу, рак легені (РЛ) належить до найбільш розповсюджених локалізацій злоякісних пухлин. Серед чоловіків РЛ займає 1-ше місце в структурі онкологічної захворюваності, у жінок — 8-ме. Так, станом на 2009 р. захворюваність на РЛ становила 37,8 на 100 тис. населення (серед чоловічого населення — 67,18) [1, 10]. Клінічна практика засвідчує, що близько 70% хворих з даною нозологічною формою звертаються до спеціалізованих закладів у пізній (III–IV) стадії захворювання, коли провести ефективне лікування неможливо [8, 9].

Цитологічна діагностика РЛ є основним способом морфологічної верифікації до початку лікування, а у випадках розповсюдженого процесу часто стає єдиним [2, 5, 7]. Комплексне застосування інструментальних методів (ендоскопічного дослідження та трансторакальної пункційної біопсії) з морфологічним підтвердженням характеру процесу є обов'язковим етапом обстеження хворих з патологією легені. Фіброbronхоскопічне (ФБС) дослідження дозволяє оцінити локалізацію, розповсюдженість пухлинного ураження по бронху та отримати матеріал для цитологічного (браш-біопсія і промивні води з бронхів) та гістологічного досліджень. Відомо, що цитологічне дослідження ендоскопічного матеріалу при малих розмірах екзофітної пухлини бронха та перибронхіальному рості є більш ефективним порівняно з гістологічним дослідженням, і навіть за відсутності прямих та опосередкованих ендоскопічних ознак наявності пухлини в 40% випадків визначаються пухлинні клітини [11, 12]. За даними

літератури, ефективність цитологічної діагностики РЛ (усіх гістологічних форм) за матеріалами бронхоскопії не перевищує 75% і зумовлена особливостями росту та розповсюдження пухлинного процесу відносно слизової оболонки бронхіального дерева [2, 3, 11]. Результатів діагностики окремих гістологічних форм РЛ (плоскоклітинний, залозистий та ін.) в доступній нам літературі не знайдено. Однак, аналізуючи власні результати цитологічної діагностики РЛ за ендоскопічним матеріалом, виявлено, що лише в 69% випадків встановлено морфологічний діагноз — рак, а при залозистому раку легені (ЗРЛ) цей показник становить не більше 30% [4]. Невисокий рівень ефективності цитологічної діагностики ЗРЛ за матеріалами ФБС досліджень обґрунтував необхідність всебічного вивчення цього питання.

**Мета дослідження** — визначення причин низької ефективності цитологічної діагностики ЗРЛ за ексфолювативним матеріалом.

## МАТЕРІАЛИ І МЕТОДИ

Досліджено операційний матеріал 48 хворих на ЗРЛ, із них чоловіків — 30 (62,5%), жінок — 18 (37,5%). Середній вік хворих становив  $61,72 \pm 1,14$  року, при цьому найбільша частка (43,75%) пацієнтів були у віці 60–69 років.

Проведено спеціальні дослідження слизової оболонки найближчого до пухлини чи ураженого бронха у хворих на ЗРЛ на операційному матеріалі з подальшим зіставленням отриманих макроскопічних і мікроскопічних показників, візуальних даних ФБС досліджень та результатів цитологічної діагностики за ендоскопічним матеріалом (табл. 1, 2).

**Таблиця 1.** Зіставлення макроскопічних змін слизової оболонки бронха та результатів цитологічної діагностики за матеріалами ФБС

| №  | Макроскопічні зміни слизової оболонки бронха | Цитологічний висновок за матеріалами ФБС, n=40 |     |            |     |
|----|--|--|-----|------------|-----|
|    |  | позитивний                                     |     | негативний |     |
|    |  | n  | %   | n          | %   |
| 1. | Екзофітна пухлина бронха (n=3)               | 3  | 100 | 0          | 0   |
| 2. | Горбиста, деформована (n=4)                  | 0  | 0   | 4          | 100 |
| 3. | Потовщена (n=8)                              | 2  | 25  | 6          | 75  |
| 4. | Незмінена (n=25)                             | 5  | 20  | 20         | 80  |

**Таблиця 2.** Зіставлення макроскопічних змін слизової оболонки бронха з наявністю пухлинних клітин у зіскрібку за операційним матеріалом

| №  | Макроскопічні зміни слизової оболонки бронха | Пухлинні клітини в зіскрібку з слизової оболонки бронха (операційний матеріал) n=48 |    |          |    |
|----|--|---|----|----------|----|
|    |  | наявні  |    | відсутні |    |
|    |  | n   | %  | n        | %  |
| 1. | Екзофітна пухлина бронха (n=7)               | 4   | 57 | 3        | 43 |
| 2. | Горбиста, деформована (n=4)                  | 3   | 75 | 1        | 25 |
| 3. | Потовщена (n=10)                             | 6   | 60 | 4        | 40 |
| 4. | Незмінена (n=27)                             | 5   | 19 | 22       | 81 |

Під час забору матеріалу оцінювали характер росту пухлини відносно стінки бронха (ендобронхіальний — пухлина росте в просвіт бронха; ендоперібронхіальний — більша частина пухлини росте перибронхіально, але проростає у стінку бронха і частково візуалізується в просвіті бронха; перибронхіальний — пухлина огортає бронх, не вражаючи його слизову оболонку). Забір матеріалу проводили зі слизової оболонки бронхів з різним ступенем ураження. При цьому виконували зіскрібки: з поверхні екзофітної пухлини бронха; зі зміненої слизової оболонки бронха (потовщена, горбиста, стоншена); з незміненої слизової оболонки бронха та класифікували матеріал зіскрібків — значний, помірний, мізерний. Клітинний склад зіскрібків оцінювали за забарвленими методами Папенгейма та Папаніколау препаратами. Усі проведені дослідження підтверджено гістологічними діагнозами, встановленими згідно з сучасною Міжнародною гістологічною класифікацією [6].

### РЕЗУЛЬТАТИ ДОСЛІДЖЕННЯ ТА ЇХ ОБГОВОРЕННЯ

Аналізуючи операційний матеріал 48 хворих на ЗРЛ виявили, що за характером ураження бронхів у 27 (56%) пацієнтів відзначали перибронхіальний ріст пухлини, у 14 (29%) — ендоперібронхіальний, і лише у 7 (15%) пацієнтів мав місце ендобронхіальний ріст.

Досліджуючи макроскопічні зміни слизової оболонки бронха за операцій-

ним матеріалом хворих на ЗРЛ, у 7 (15%) виявили тільки ендобронхіальний ріст пухлини (екзофітне розростання в бронхові). При цьому переважав помірний чи мізерний характер матеріалу зіскрібка зі слизової оболонки бронхів. При дослідженні клітинного складу препаратів у 4 (57%) пацієнтів виявлено окремо розташовані та в групах елементи залозистої карциноми з різним ступенем диференціювання та ознаками дистрофії, однак у 3 (43%) випадках визначалися лише клітини циліндричного епітелію з ознаками проліферації та дистрофії, що може свідчити про підслизовий ріст пухлини. При цьому позитивний цитологічний висновок про наявність раку за ендоскопічним матеріалом зроблено у 3 хворих.

Макроскопічно змінену, відмінну від нормальної, горбисту, деформовану слизову оболонку бронха виявлено у 4 (8%) із 48 хворих. Отриманий зіскрібок з ураженої частини — переважно значний. Аналізуючи клітинний склад препаратів, пухлинні клітини виявили в 3 (75%) із 4 випадків. При дослідженні матеріалу бронхоскопії у всіх хворих даної групи реєстрували лише клітини бронхіального епітелію з ознаками проліферації.

Незначні зміни слизової оболонки бронха у вигляді потовщення або стоншення відзначено у 10 (21%) хворих. При дослідженні клітинного складу зіскрібків даної групи пацієнтів у 6 (60%) випадках виявлено пухлинні клітини. ФБС дослідження проведено у 8 (80%) з 10 хворих, і лише у 2 (25%) зроблено позитивний цитологічний висновок про наявність залозистої карциноми. Ці дані свідчать про можливість цитологічної діагностики ЗРЛ навіть при незначних макроскопічних змінах з боку слизової оболонки бронхів.

Найбільша кількість вивчених і візуально проаналізованих пухлин не мала зв'язку з бронхами, і в 27 (56%) випадках слизова оболонка найближчого до пухлини бронха виявилася незміненою, блискучою, біло-рожевого кольору. Зіскрібок зі слизової оболонки бронха переважно мізерний. Незважаючи на це, у 5 (19%) хворих виявлено пухлинні клітини в зіскрібку зі слизової оболонки. Не можна виключити, що виявлені ракові клітини потрапили в зіскрібок з пухлини, що росте дистальніше. ФБС дослідження проведено у 25 (93%) із 27 прооперованих пацієнтів, і лише у 5 (20%) із них встановлено цитологічний діагноз ЗРЛ.

Загалом при дослідженні морфологічних змін слизової оболонки бронхів за забарвленими препаратами пухлинні клітини виявлено у 18 (38%), а в 30 (62%) — не виявлено.

ФБС дослідження проведено в 40 (83%) із 48 проаналізованих випадків. При цьому в 33 (82%) із 40 хворих органічної патології з боку бронхіального дерева не виявлено, лише у 3 (7,5%)

мала місце екзофітна пухлина бронха і в 4 (10%) — зміни бронхіального дерева у вигляді звуження, вибухання чи деформатії стінки бронхів при незмінній чи гіперемованій слизовій оболонці. Цитологічне дослідження матеріалу фібробронхоскопії дозволило встановити діагноз ЗРЛ лише в 10 (25%) випадках.

Аналіз результатів ексфолятивної цитологічної діагностики дозволяє констатувати, що за наявності екзофітної пухлини в бронху у всіх хворих можна верифікувати ЗРЛ. При змінах слизової оболонки у вигляді звуження, потовщення, деформації, горбистості більш ніж у 80% пацієнтів у цитологічних препаратах виявлено клітини циліндричного епітелію, що може свідчити про збереження цілісності слизової оболонки бронха та підростання пухлини ззовні. При незмінній слизовій оболонці бронха, виявленої у 25 хворих, що становило майже 63%, у 5 пацієнтів у цитологічних препаратах знайдено пухлинні клітини. Вони могли потрапити в ендоскопічний матеріал із більш глибоких відділів бронхіального дерева, де ймовірно є проростання дрібних бронхів.

Результати макро- і мікроскопічних досліджень за операційним матеріалом та ФБС дозволяють зробити наступні висновки, що є основою для практичного обґрунтування ефективності цитологічної діагностики ЗРЛ за ендоскопічним матеріалом.

За матеріалами ФБС досліджень лише 10 (25%) із 40 хворих видано позитивний цитологічний висновок, що можна пояснити переважним перибронхіальним ростом (56%) ЗРЛ, що за відсутності проростання слизової оболонки бронха виключає можливість попадання пухлинних клітин в ендоскопічний матеріал та обмежує діагностичну цінність цитологічного методу.

За наявності екзофітного росту новоутворення в 3 (43%) із 7 випадків у препаратах зіскрібків операційного матеріалу виявлено клітини тільки циліндричного епітелію, що пояснюється підслизовим ростом пухлини та обґрунтовує відсоток негативних цитологічних висновків у даній групі хворих.

Наявність пухлинних клітин у зіскрібку операційного матеріалу при незначних змінах слизової оболонки бронха в 6 (60%) хворих, а при незмінній — в 5 (19%) свідчить про відповідну можливість встановлення цитологічного діагнозу ЗРЛ навіть при відсутності чи мінімальних макроскопічних змінах з боку слизової оболонки бронхіального дерева.

Підвищити рівень цитологічної діагностики ЗРЛ можливо, досліджуючи матеріал трансbronхіальних пунктів при перибронхіальних формах та транс-торакальних пунктів при периферичних формах ЗРЛ.

**СПИСОК ВИКОРИСТАНОЇ ЛІТЕРАТУРИ**

1. Аксель Е.М., Давыдов М.И., Ушакова Т.И. (2001) Статистика рака легкого, желудка и пищевода: состояние онкологической помощи, заболеваемость, смертность. *Вестн. Рос. Академии мед. наук*, 9: 61–65.  
 2. Батталова В.И., Галеева Р.Ф., Бойкова Т.И. (2000) Цитогистологические параллели различных морфологических форм рака легкого по материалам бронхоскопии республиканского онкологического диспансера за 26 лет (1974–99 гг.). *Новости клинической цитологии России*, 3–4: 85.  
 3. Болгова Л.С., Сильченко С.А., Лобода В.И. (1988) Морфологическое изучение распространенности рака легкого по слизистой оболочке бронхов. *Респ. межведом. сборник. Клиническая онкология*, 8: 83–86.

4. Болгова Л.С., Гордієнко Т.М., Манцуров М.Є. та ін. (2009) Експліативна цитологічна діагностика раку легень за бронхоскопічним матеріалом. *Клінічна лабораторна діагностика*, 3: 15–17.  
 5. Волченко Н.Н. (2012) Цитологическая и иммуноцитохимическая диагностика опухолей легкого. *Справочник заведующего клинико-диагностической лабораторией*, 7: 10–12.  
 6. Гистологическая классификация опухолей легких и плевры. ВОЗ, Лион, 2003.  
 7. Ложкина Н.В. (2003) Оптимальные методы эндоскопической и морфологической верификации при различных вариантах опухолевого роста трахеобронхиальной системы. *Микроинвазивная хирургия в клинике и эксперименте: Мат-лы Рос. науч.-практ. конф.*, Пермь: 80–91.

8. Попович А.Ю. (2010) Актуальные вопросы диагностики и лечения рака легкого. *Онкология*, 12(1): 26–28.  
 9. Радионов Б.В., Калабуха И.А., Хмель О.В. др. (2002) Современные аспекты морфологии, клиники, диагностики и лечения рака легкого. *Украинский пульмонологический журнал*, 4: 25–30.  
 10. Рак в Україні. 2009–2010. (2011) Захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби. *Бюл. Нац. канцер-реєстру України*, 12: 47.  
 11. Шапиро Н.А. (1978) Цитологическая диагностика опухолей легких (морфологические и клинические аспекты проблемы). *Автореф. дис. д-ра мед. наук*. Москва, 32 с.  
 12. Шапиро Н.А. (2005) Цитологическая диагностика заболеваний легких. *Цветной атлас*. Москва: Репроцентр, 208 с.

**Обоснование возможности цитологической диагностики железистого рака легкого по бронхоскопическому материалу**

*Т.М. Ярошук*

*Национальный институт рака, Киев*

**Резюме.** Проведены специальные исследования слизистой оболочки ближайшего к опухоли или пораженного бронха 48 больных железистой формой рака легкого. Сопоставлены макроскопические, микроскопические показатели исследования операционного материала и результаты цитологической диагностики по эндоскопическому материалу. Данные исследований являются основой для практического обоснования эффективности цитологической диагностики железистого рака легкого по материалам фибробронхоскопического обследования.

**Ключевые слова:** слизистая оболочка бронха, железистый рак легкого, операционный, эндоскопический материал, цитологическая диагностика.

**Rationale for possible use of cytological diagnostics of lung adenocarcinoma by bronchoscopic materials**

*T.M. Yarostchuk*

*National Cancer Institute, Kyiv*

**Summary.** There have been performed special studies of bronchial mucosa from lesional bronchus or bronchus located close to tumor in 48 patients with lung adenocarcinoma. Macroscopic and microscopic indexes of surgical materials and the results of cytologic diagnostics of endoscopic materials were compared. The results create a rationale for practical validation of the efficacy of cytologic diagnostics of lung adenocarcinoma by materials of fibrobronchial examination.

**Key words:** bronchial mucosa, lung adenocarcinoma, surgical and endoscopic material, cytologic diagnostics.