

МЕДИЦИНСКИ УНИВЕРСИТЕТ – ПЛЕВЕН

ФАКУЛТЕТ “МЕДИЦИНА”

**КАТЕДРА “КАРДИОЛОГИЯ, ПУЛМОЛОГИЯ И
ЕНДОКРИНОЛОГИЯ”**

А В Т О Р Е Ф Е Р А Т

Д-р Валери Йорданов Андреев

**АВТОФЛУОРЕСЦЕНТНА БРОНХОСКОПИЯ И БРОНХОСКОПИЯ
С БЯЛА СВЕТИНА ПРИ ДИАГНОСТИКАТА НА
ЕНДОБРОНХИАЛНИ ПРЕМАЛИГНЕНИ И МАЛИГНЕНИ ЛЕЗИИ**

ДИСЕРТАЦИОНЕН ТРУД

**За присъждане на образователна и научна степен
“ДОКТОР”**

Научен ръководител: Доц. Д-р Явор Иванов, д.м.

Официални резензенти: Проф. Д-р Димитър Костадинов, д.м.

Доц. Д-р Милена Енчева, д.м.

Плевен 2020г.

Дисертационният труд съдържа 99 страници и е онагледен с 28 фигури и 32 таблици. Библиографията обхваща 140 литературни източника, от които 140 на латиница.

Публичната защита на дисертационния труд ще се състои на 12.03.2020 г. от 12.30 часа в зала "Амброаз Паре" на Телекомуникационен Ендоскопски Център на Медицински Университет в гр. Плевен

Материалите по защитата са на разположение на сайта на МУ – Плевен

www.mu-pleven.bg

Съдържание

1. Използвани съкращения.....	4
2. Въведение.....	5
3. Цел на проучването.....	5
4. Задачи на проучването.....	5
5. Обект и предмет на проучването.....	6
6. Признаци на наблюдение.....	7
7. Място и време на проучването.....	8
8. Характер на наблюдението.....	8
9. Инструментариум, органи и администриране на наблюдението.....	8
10. Методични подходи.....	8
11. Резултати от проучването.....	11
12. Обсъждане на резултатите.....	51
13. Изводи.....	64
14. Приноси.....	65
15. Списък на научните трудове, свързани с дисертационния труд.....	66

1. Използвани съкращения.

АФБ – Автофлуоресцентна бронхоскопия

ББС – Бронхоскопия с бяла светлина

ЧБ – Четкова биопсия

КБ – Катетър биопсия

ЩБ – Щипкова биопсия

ЕБД – Ендобронхиална дисплазия

ЕБЕК – Ендобронхиална електрокоагулация

ЕБУЗ – Ендобронхиален ултразвук

БТЕ – Белодробен тромбоемболизъм

ХОББ –Хронична обструктивна белодробна болест

ППС – Положителна предсказваща стойност

ОПС – Отрицателна предсказваща стойност

SD – standard deviation – стандартно отклонение

CIS – carcinoma in situ – карцинома ин ситу

SCC – squamous cell carcinoma – плоскоклетъчен карцином

AFI - autofluorescence imaging – автофлуоресцентен образ

NBI - narrow band imaging – ограничен светлинен образ

AFB - autofluorescence bronchoscopy- автофлуоресцентна бронхоскопия

OCT - optical coherence tomography – оптична кохерентна томография

FCFM - fibered confocal fluorescence microscopy – фиброоптична конфокална флуоресцентна микроскопия

HRCT – high resolution computed tomography – високоразделителна компютърна томография

2. Въведение.

В последните тридесет години започна да се обръща голямо внимание на качеството на образа при извършването на бронхоскопии, както и въвеждането на техники , които да помогнат при откриването на премалигнени и малигнени лезии . Този стремеж заедно с постоянното подобряване на апаратурата с която се извършват изследванията доведе до практическото въвеждане на методи , които позволяват това наистина да стане. Такива методи са : narrow band imaging, optical coherence tomography, fibered confocal fluorescence microscopy (FCFM) и автофлуоресцентната бронхоскопия.

От друга страна , след като започна прилагането на тези методи , се напруга и опит в диагностицирането на нарушения, които не са били достъпни преди това. И не на последно място, промениха се подходите към използването на тази нова информация. Фокусът на внимание се премести по-напред в развитието на белодробния карцином, към преканцерозните изменения.

Целта на настоящият труд е да се опита да хвърли светлина в тази посока чрез използването на автофлуоресцентната бронхоскопия.

3. Цел на проучването.

Целта на настоящият труд е да се направи сравнителен анализ на възможностите на автофлуоресцентната бронхоскопия и бронхоскопията с бяла светлина да диагностицират ендобронхиални премалигнени лезии чрез хистологични биопсии и малигнени лезии чрез хистологични и цитологични биопсии.

4. Задачи на проучването.

1. Определяне на групата пациенти, които се включват в изследването. Критерии за включване и изключване.
2. Определяне на критерии за положителни и отрицателни резултати от бронхоскопиите и биопсиите.
3. Събиране на данните от болничната информационна система и статистическа обработка.
4. Установяване на диагностичните възможности на двата метода чрез изчисляване на диагностична чувствителност, специфичност , положителна и отрицателна предсказващи стойности.

5. Намиране на по-добрия метод в диагностиката на малигнените и на премалигнените лезии.
6. Описание на случаите с CIS. Лечение и проследяване.
7. Изготвяне на алгоритъм за използването на по-добрия метод за откриване, проследяване и третиране на премалигнените ендобронхиални лезии паралелно с хемопревенция.

5. Обект и предмет на проучването.

Анализирани са данните от 303 диагностични бронхоскопии проведени за период от 1 година и 7 месеца в Клиника по белодробни болести на УМБАЛ – Плевен.

Всички пациенти са хоспитализирани или в отделения на клиниката или в други отделения на болницата. При половината от пациентите целта на постъпването е само бронхоскопското изследване и те са документално обработени по бронхоскопските пътеки. При останалата половина паралелно с диагностичната бронхоскопия се извършва и лечение и други диагностични процедури и тестове.

Пациентите задължително имат ренгенови изследвания – фасова и профилна рентгенография на белите дробове и/или компютърна аксиална томография на белите дробове. Кръвните изследвания - кръвна картина и коагулационен статус също са задължителни, а останалите в зависимост от конкретната ситуация. Електрокардиограма също е задължително изследване, както и измерване на кръвно налягане и кислородна сатурация, а при необходимост и кръвно-газов анализ. Пациентите подписват писмено информирано съгласие за провеждането на бронхоскопията. Четири часа преди изследването не приемат храна, течности и лекарства през устата.

Бронхоскопите се извършват в бронхологичния кабинет на клиниката с видеобронхоскоп Olympus EVIS LUCERA CV 260SL, който разполага с фотопринтер за документиране на измененията и система за видеозапис Mediacapture, Olympus. Под 3% от изследванията се извършват под обща анестезия, а останалите се извършват под локална анестезия с Лидокаин 2 % разтвор, поставян първоначално в носните ходове с 5 милилитрова спринцовка без игла в порции от по 2 мл. След това през носен ход – върху ларинкса и след това в бронхиалното дърво – през бронхоскопа. Не се използва седация, освен по изключение. По време на процедурата се използва пулсов оксиметър за следене на пулса и сатурацията на кислорода

в кръвта на пациента. При необходимост изследването се провежда през кислородна маска, чрез която се подава кислород на пациента.

Интубацията с фибробронхоскопа става почти изключително през носа и първоначално огледа се извършва чрез ББС . След това се включва флуоресценцията и изследването продължава чрез АФБ. Отбелязват се намерените изменения по време и на двата метода на изследване. Оглеждането се извършва поне до нивото на сегментните бронхи. При намиране на изменения във видимите бронхи се осъществяват биопсични процедури – щипкова биопсия, катетър и четкова биопсия. При някои пациенти се използва термощипкова биопсия и ендобронхиална електрокоагулация с палиативна или с лечебна цел. Биопсичният материал от щипковите биопсии се поставя във формалин 10% и се транспортира до Катедрата по патологоанатомия на УМБАЛ – Плевен , където се извършва хистологичното изследване. То включва изследване на микроскопски срези оцветени чрез хематоксилин и еозин и имунохистохимично изследване. При необходимост се извършва и генетично изследване.

Материалите от катетъра и четката са фиксират на предметни стъкла с 90 % спирт и са изпращат в Цитологичната лаборатория на същата катедра.

След приключване на изследването пациентът се отвежда в неговата болнична стая и 2 часа не приема храна и течности.

6. Признаци на наблюдение.

Използвани са 32 параметъра разпределени в шест групи , които включват, както следва:

1. Данни за пациента: инициали, пол, възраст, отделение, диагноза при изписване, наличие на ХОББ, други белодробни заболявания.
2. Рискови фактори: тютюнопушене, пакетогодини, професионални рискови фактори, наличие на карцином извън белите дробове, наличие на карцином в роднините,
3. Данни за бронхоскопиите: брой извършени бронхоскопии, проведени в миналото бронхоскопии, наличие на ендобронхиални изменения, вид ендобронхиално изменение при ББС, вид ендобронхиално изменение при АФБ.
4. Данни за извършените биопсии: извършена щипкова биопсия, място на извършване в бронхиалното дърво, извършена катетър биопсия, място на извършване, извършване на четкова биопсия, място на извършване.
5. Данни за морфологичните изследвания: патологоанатомичен отговор, цитологичен отговор, определяне на вида на карцинома, хистологичен вариант на изменението , вид на карцинома.

6. Поведение: къде е насочен за лечение пациента, има ли проследяване за дисплазия, стадий на карцинома.

7. Място и време на проучването.

Проучването се извърши в Клиниката по белодробни болести на УМБАЛ – Плевен и обхващаше периода юли 2013 г. до декември 2014 г.

8. Характер на наблюдението.

Ретроспективно кохортно проучване случай – контрола на резултатите от проведените бронхоскопии в посочения период.

9. Инструментариум, органи и администриране на наблюдението.

Необходимата информация е получена от болничната информационна система на УМБАЛ “Д-р Г.Странски” Плевен и се отнася до направените бронхоскопии и получените от биопсиите резултати в Клиниката по пневмология и фтизиатрия. Данните са въведени в таблица тип Excel и обработени на Mac book Pro Apple inc. (USA) чрез статистическата програма SPSS 15.0 statistical software (SPSS Inc., Chicago, IL, USA).

Цялата обработка на информацията е направена от автора на проучването.

Получено е разрешение от Комисията по етика и научно-изследователска дейност при Медицински Университет – Плевен за провеждане на проучването.

10. Методични подходи.

Статистически анализ

10.1. Работна хипотеза.

Работната хипотеза е , че при изследване на пациентите с комбинация от АФБ и ББС е по-вероятно да се открият премалигнени и малигнени лезии във видимите бронхи отколкото при изследване само с ББС.

10.2. Дизайн на проучването.

Ретроспективно кохортно проучване случай – контрола на резултатите от проведените бронхоскопии на пациенти от Клиниката по белодробни болести на УМБАЛ – Плевен за периода юли 2013 г. до декември 2014 г.

10.3. Определяне на размера на проучваната група(sample size).

За целта се използва калкулатор от The Survey System. Изчислението се проведе при Confidence Level от 95% , Confidence Interval между 1- 5 и популация от 500 пациенти . Това е приблизителната бройка извършвани диагностични бронхоскопии за една година с двата режима на изследване . Получената стойност е 273.

10.4. Определяне на критерии за включване и изключване от проучването.

Всички пациенти за посочения период , на които е извършена диагностична бронхоскопия с АФБ Olympus EVIS LUCERA CV 260SL са показани за включване в проучването. Останалите пациенти , които са бронхоскопирани с терапевтична цел се изключени от него.

10.1.5. Определяне на пациентите с положителни и тези с отрицателни резултати.

Техническото извършване на бронхоскопиите става с последователно използване на двата метода. Първо ББС и след това метода използващ флуоресцентна светлина. В описанията се отбелязва къде има флуоресценция , която кореспондира или не с измененията открити при ББС.

Ендобронхиалните изменения на пациентите се вкарват във файла на проучването като една възможност от 4 степенна скала: нормална находка, абнормни изменения, но не подозрителни, подозрителни за интраепителиална неоплазия и тумор. Това се прави и за двата метода поотделно (табл. 1).

Извършването на биопсиите е в следния ред. След приключване на инспекцията с двата режима на осветление и определяне на мястото на биопсиране се извършват първо цитологичните биопсии: катетър или четкова биопсия. След това се извършва щипковата биопсия.

Табл. 1. Визуална скала на ендобронхиалните изменения при АФБ и ББС .

Степен на изменение	ББС	АФБ
Нормална	Леко розова лигавица	Зелено оцветяване
Абнормна, но не суспектна	Хиперемия и / или оток	Тъмно зелено до светлопурпурно
Суспектна за интраепителна лезия	Инфилтрация или съмнение	Ясни граници и по-пурпурно
Тумор	Видим тумор	Видим пурпурен тумор

Интерпретирането на получените хистологични резултати става с помоща на класификацията на ендобронхиалните пре/малигнени лезии на Световната Здравна Организация. Класификацията която се използва в този труд е модифицирана (табл. 2).

За интерпретирането на цитологичните резултати се използва друга , модифицирана и по-опростена схема, която е представена по-нататък в текста.

Кои резултати от ендоскопиите и биопсиите се приемат като случаи и кои като контроли е обяснено в текста при съответните резултати.

Табл. 2 Модифицирана класификация на World Health Organization за ендобронхиалните /пре/малигнени лезии .

Отговор	Код	Описание
Негативен	1	Нормален
	2	Възпаление
	3	Хиперплазия
	4	Лека дисплазия
Позитивен	5	Умерена дисплазия
	6	Тежка дисплазия
	7	CIS
	8	Микроинвазивен
	9	Карцином
Невъзможна преценка	10	Незадоволителен

Обработката на получените резултати се извърши чрез статистически анализ на непараметрични данни. За тестване на хипотезата, че АФБ по-добре насочва мястото на биопсиране от ББС се използва теста на McNemar. Използваното критично ниво на значимост е $\alpha = 0,05$. Съответната нулева хипотеза се отхвърля, когато Р стойност (Р - value) е по-малка от α (7, 8,9, 67, 68, 69, 70).

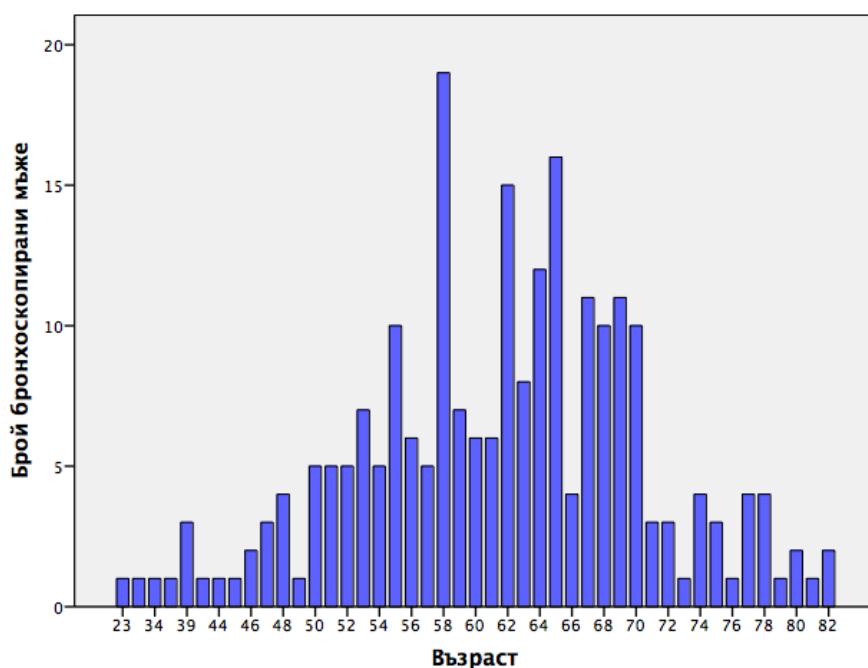
Използвани са таблици тип 2X2 и се определиха диагностичните стойности на използваните методи чрез изчисляване на чувствителност, специфичност и положителна и отрицателна предсказваща стойност.

11. Резултати от проучването.

11.1. Описателни.

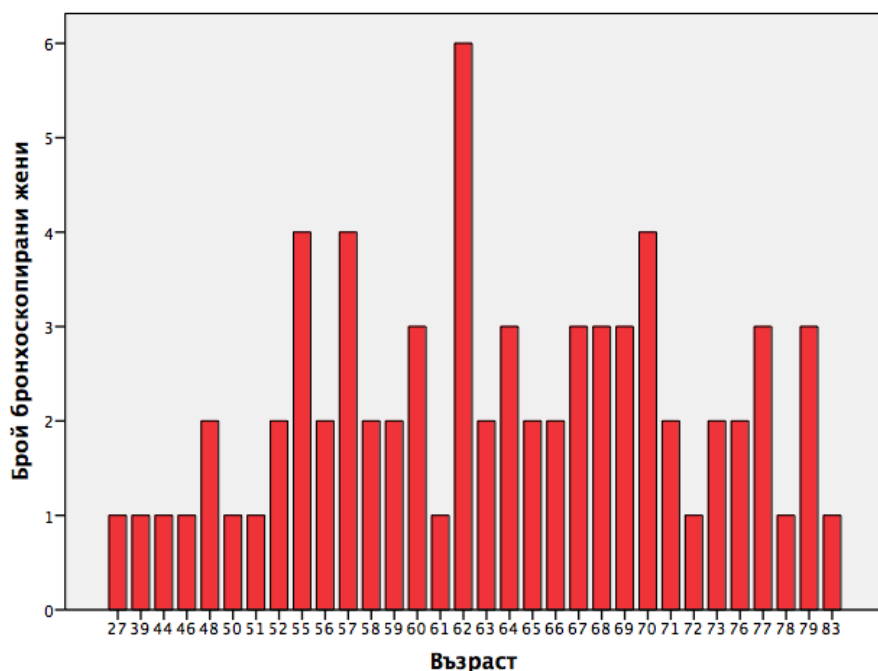
При проведеното проучване се получиха следните резултати. Триста и трима пациенти покриват критериите за включване. От тях 232 мъже (76.6%) и 71 жени (23.4%). Основно са от второ отделение на Клиника по пулмология 265 (87.5%), от отделение за интензивна терапия - 25 (8.3%), от други клиники - 9 (3%), и от първо отделение – 4 (1.3%).

Разпределението по години при мъжете е представено на фигура 1, а при жените – на фигура 2.



Фиг. 1. Разпределение на изследваните мъже по години.

Средната възраст на мъжете е 61.38 години , $SD \pm 9.560$ години. Най-младият пациент е на 23 години , а най стария – на 82. Средната възраст на жените е 63.06 години , $SD \pm 10.231$ години. Най-младата пациентка е на 27 години , а най старата – на 83.



Фиг. 2. Разпределение на изследваните жени по години.

Диагнозата “белодробен карцином” при изписване е поставена при 212 пациенти (70% от всички изследвани). От тях 170 са мъже , а 42 - жени, съответно 80.2% и 19.8% от тази група пациенти.

В сто и деветнадесет от случаите в окончателната диагноза фигурира и ХОББ. Това са 39.3% . Разгледани по пол това са 100 мъже и 19 жени. В 43.1% от случаите изследваните мъже имат ХОББ, а жените в 26.3% от изследваните също имат ХОББ.

При 131 (43.2%) от пациентите в окончателната диагноза има и друго белодробно заболяване. Другите белодробни заболявания посочени в окончателната диагноза са представени на таблица 3.

Табл. 3. Други белодробни заболявания при изследваните пациенти.

Заболяване	Брой пациенти	Процент
1. Бронхиектазна болест	76	58.0
2. Бронхиална астма	4	3.1
3. БТЕ	1	0.8
4. Плеврален излив	31	23.7
5. Белодробен абсцес	1	0.8
6. Пневмония	14	10.7

7. Туберкулоза	2	1.5
8. Други	2	1.5
Общо	131	100.0

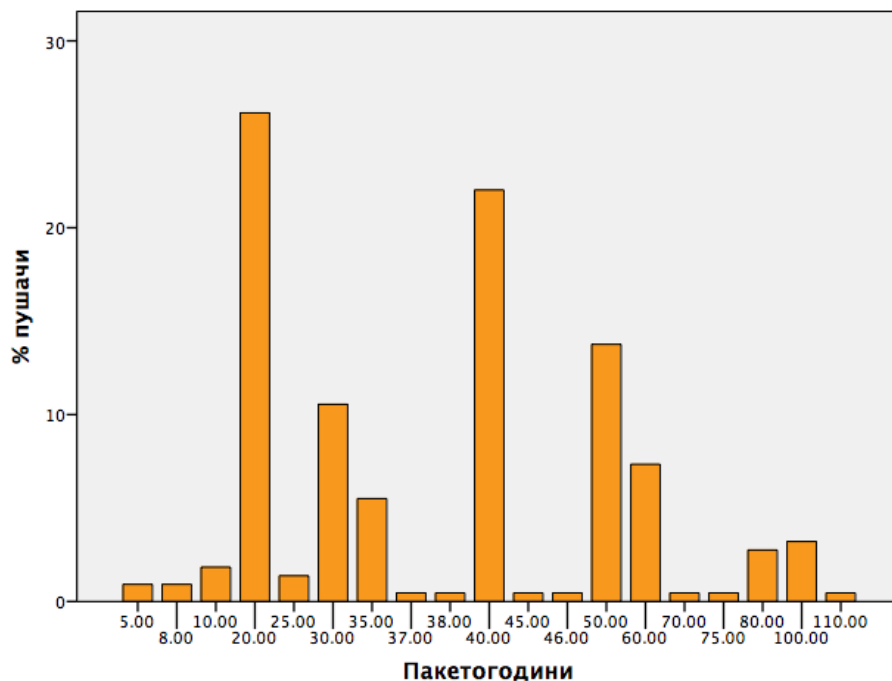
Относно броят на бронхоскопиите заради настоящият проблем се получават следните резултати, представени на таблица 4. В 262 случая на пациентите е извършена по една бронхоскопия (86.5%) , в 35 – по 2 (11.6%), в 4 – по 3 (1.3%) и в 2 случая са проведени по 4 бронхоскопии (0.7%).

Табл. 4. Проведени бронхоскопии по настоящия проблем.

Брой бронхоскопии	Пациенти	Процент
1	262	86.5
2	35	11.6
3	4	1.3
4	2	0.7
Общо	303	100.0

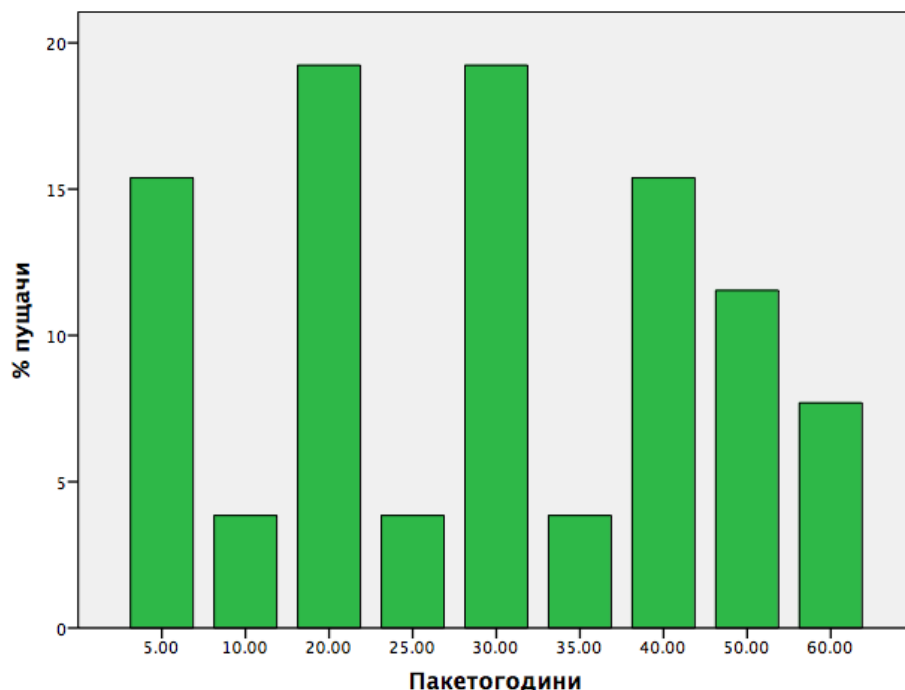
При 16 (5.3%) пациенти в миналото имат извършвана бронхоскопия. Това е ставало при предишно хоспитализиране несвързано със сегашния диагностичен проблем.

От всички изследвани пациенти тютюнопушачи са 244 (80.5%). От 232 изследвани мъже 218 (94%) са пушачи. От 71 изследвани жени 26 (36.6%) са пушачи. Средно мъжете пушачи са с 38.4174 пакетогодини и $SD \pm 19.94174$. Най-ниските пакетогодини са били 3, а най-високите 110. Тези данни са представени на фигура 3. Прави впечатление , че най – преобладаващия брой пакетогодини е 20 и 40. Вероятно пациентите най-често така охарактеризират своето тютюнопушене.



Фиг. 3 Разпределение на тютюнопушенето при мъжете по пакетогодини и честота.

При жените тези стойности са съответно 29.6154 пакетогодини и $SD \pm 16.54830$. Най-ниските стойности на пакетогодините са 5, а най-високите - 60. Тези данни са представени на фигура 4. Тук тютюнопушенето има друго разпределение, по-равномерно, за разлика от мъжете. От друга страна средното количество изпушени цигари е с близо 10 пакетогодини по-малко при жените, което съответства на по-малката рискова група при тях за разлика от мъжете.



Фиг. 4. Разпределение на тютюнопушенето при жените по пакетогодини и честота.

В анамнезата на пациентите е отбелязано, че в 46 (15.2%) случая те имат професионални рискови фактори без да се упоменава в повечето от случаите какви са те. От тях 8 са жени, което е 11.3% от изследваните жени и 38 - мъже, което е 16.4% от изследваните мъже.

При 35 от изследваните се намерат данни в епикризите за предшестващ карцином извън белите дробове. Това са 11.6 % от всички пациенти. Седемнадесет от тях са мъже и 18 – жени. Това са 7.3% от изследваните мъже и 25.4% от изследваните жени.

При 6 случая има данни за карциноми в роднините, това са 2% от всички анализирани случаи. В 4 от случаите се касае за жени, в 2 – за мъже.

11.2. Ендобронхиалните изменения и биопсиране.

При 242 (79.9%) пациенти са намерени ендобронхиални изменения в степен 2- 4 при бронхоскопия с бяла светлина, а в 61 (20.91%) – в степен 1. Разпределението на измененията по степени при ББС е представено на таблица 5, а при АФБ – на таблица 6.

Табл. 5. Разпределение на ендобронхиалните изменения при ББС по степени на измененията.

Степен на изменение	Пациенти	Процент
1	61	20.1
2	70	23.1
3	47	15.5
4	125	41.3
Общо	303	100.0

При автофлуоресцентния режим на изследване са намерени изменения от 2 до 4 тип при 233 (76.9%) пациенти, а 1 степен – при 70 (23.1%).

Табл. 6. Разпределение на ендобронхиалните изменения при АФБ по степени на измененията.

Степен на изменение	Пациенти	Процент
1	70	23.1
2	57	18.8
3	46	15.2
4	130	42.9
Общо	303	100.0

Направени са щипкови биопсии при 232 пациенти , което е 76.6% от всички изследвани, катетър биопсии - при 156 пациенти (51.5%), и четкови биопсии – при 126 (41.6%).

Разпределението по място на биопсиране чрез щипкова биопсия е представено на таблица 7.

Табл. 7. Разпределение на ендобронхиалните щипкови биопсии по място на биопсиране.

Място	Брой случаи	Процент
Десен горнодялов бронх	54	17.8
Междинен бронх	17	5.6
Ляв горнодялов бронх	16	5.3
Десен главен бронх	16	5.3
В3 в дясно	15	5.0
Среднодялов бронх	15	4.9
Ляв главен бронх	11	3.6
Ляв долнодялов бронх	10	3.3
Десен долнодялов бронх	8	2.6
Карината на трахеята	8	2.6
В2 в дясно	8	2.6
В1 в ляво	7	2.3
В6 в дясно	7	2.3
Бронхът за кулмен	6	2.0
В3 в ляво	5	1.7
Трахея	4	1.3
В4 в дясно	4	1.3
В6 в ляво	4	1.3
В1 в дясно	3	1.0
В9 в ляво	3	1.0
В2 в ляво	2	0.7
В8 в дясно	2	0.7
В9 в дясно	2	0.7
В10 в ляво	1	0.3
Бронхът за лингула	2	0.6
В7 в дясно	1	0.3
В8 в ляво	1	0.3
Без биопсии	71	23.4
Общо	303	100.0

Разпределението по място на биопсиране чрез катетър биопсия е представено на таблица 8. За отбелязване е , че преимуществено се е извършвало в дясно, както се вижда от таблицата : първите четири локализации.

Табл. 8. Разпределение на ендобронхиалните катетър биопсии по място на биопсиране

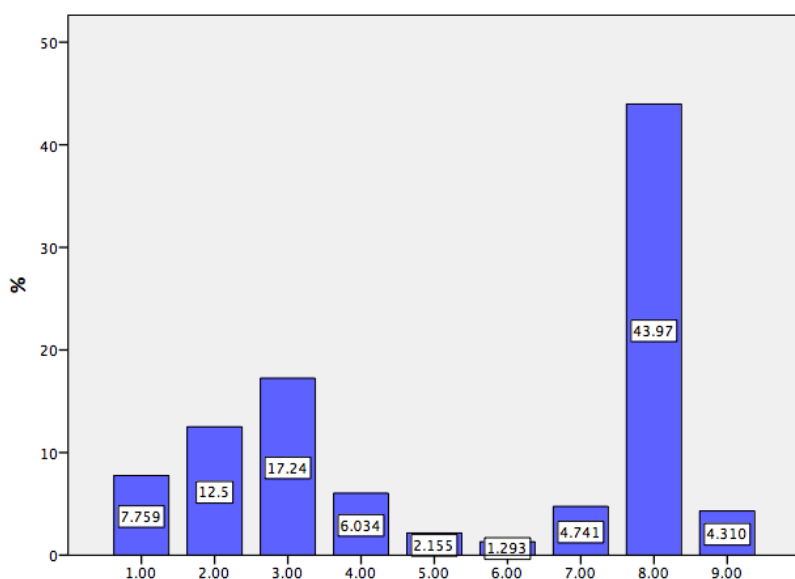
Място	Брой случаи	Процент
Десен горнодялов бронх	21	6.9
В3 в дясно	16	5.3
В2 в дясно	14	4.6
Среднодялов бронх	11	3.6
Ляв долнодялов бронх	11	3.6
В1 в дясно	9	3.0
В3 в ляво	9	3.0
Десен долнодялов бронх	8	2.6
В1 в ляво	8	2.6
В6 в дясно	7	2.3
Десен главен бронх	5	1.7
Ляв главен бронх	5	1.7
В9 в дясно	5	1.7
Ляв горнодялов бронх	4	1.3
В5 в дясно	4	1.3
В9 в ляво	3	1.0
Бронхът за кулмен	2	1.0
Междинен бронх	3	0.7
В4 в дясно	2	0.7
В6 в ляво	2	0.7
В8 в дясно	2	0.7
В10 в ляво	1	0.3
В2 в ляво	1	0.3
В7 в дясно	1	0.3
В7 в ляво	1	0.3
В8 в ляво	1	0.3
Без биопсии	147	48.5
Общо	303	100.0

Разпределението по място на биопсиране чрез четкова биопсия е представено на таблица 9. Тук отново първите четири локализации са в дясно.

Табл. 9. Разпределение на ендобронхиалните четкови биопсии по място на биопсиране

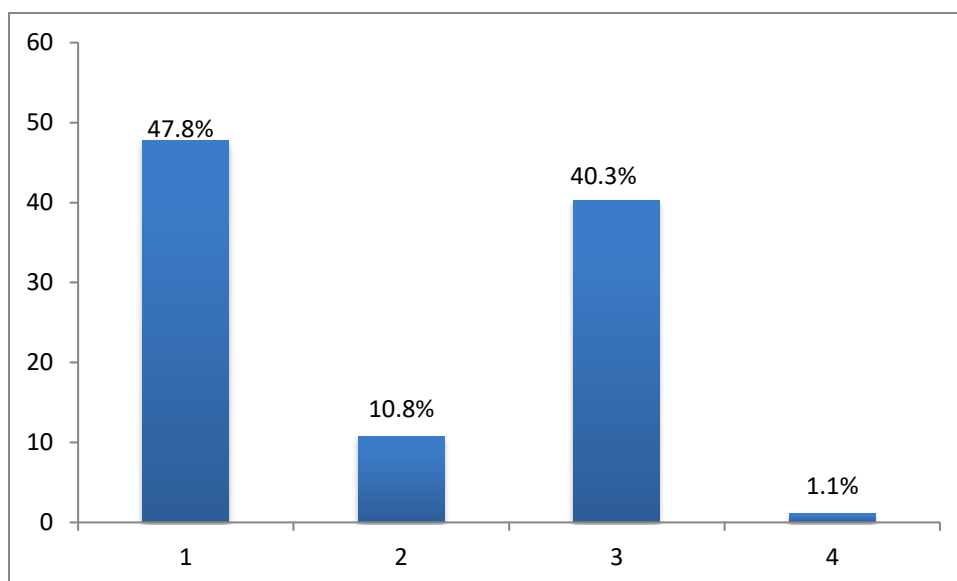
Място	Брой случаи	Процент
Десен горнодялов бронх	23	7.6
Междинен бронх	16	5.3
Среднодялов бронх	13	4.3
Десен главен бронх	11	3.6
Ляв горнодялов бронх	8	2.6
Ляв главен бронх	8	2.6
Трахея	6	2.0
В3 в дясно	5	1.7
Бронхът за лингула	4	1.3
В1 в ляво	4	1.3
В2 в дясно	4	1.3
В3 в ляво	4	1.3
Бронхът за кулмен	3	1.0
Ляв долнодялов бронх	3	1.0
В4 в дясно	3	1.0
В1 в дясно	2	0.7
В4 в ляво	2	0.7
В6 в ляво	2	0.7
Десен долнодялов бронх	1	0.3
Карина на трахеята	1	0.3
В2 в ляво	1	0.3
В8 в ляво	1	0.3
В9 в дясно	1	0.3
Без ЧБ	177	58.4
Общо	303	100.0

Получените резултати от хистологичното изследване на извършените щипкови биопсии в зависимост от кода на отговор са представени на фигура 5. Преимуществено са представени резултатите от диагностицирането на белодробния карцином 43-97% (код №8).



Фиг. 5. Разпределение хистологичните резултати в зависимост от кода на отговор.

Цитологичните резултати от извършените катетър и четкови биопсии в зависимост от кода на отговор са представени на фигура 6. Тук за разлика от хистологията схемата на отговор е по-опростена. Код 1 - нормалният отговор е 47.8%, код 2 -дисплазията – 10.8%, код 3 - белодробният карцином е 40.3%, а в 1.1% не е възможно да се даде отговор – код 4. Под нормален отговор се разбира нормална лигавица и възпаление.



Фиг. 6. Цитологични резултати от извършените катетър и четкови биопсии в зависимост от кода на отговор.

11.3. Резултати от биопсиите и поведение.

В 155 от случаите е била извършена морфологична диагностика на белодробния карцином. Това са 51.2% от всички изследвани пациенти. При останалите 148 (48.8%) не е посочен хистологичен или цитологичен отговор карцином. При 135 от пациентите (44.6%) е определена морфологичната диагноза, а при 20 (6.6%) – това не е възможно. Тези резултати са представени на таблица 10.

Табл. 10. Резултати от извършените биопсии и определянето на вида на карцинома.

Вид	Пациенти	Процен от всички	Процент
Определен	135	44.6	87.1
Не е определен	20	6.6	12.9
Общо	155	51.2	100.0
Липсващи в системата	148	48.8	

Общо	303	100.0	
------	-----	-------	--

От тези 135 изследвани 106 са били с недребноклетъчен карцином , което е 78.5% от всички пациенти с морфологично доказана неоплазма ендоскопски. Двадесет и четири са били с дребноклетъчен карцином (17.8%), а 5 – с метастази (3.7%) от извънбелодробна неоплазма. Тези резултати са представени на таблица 11.

Табл. 11. Резултати от извършените биопсии и определянето на карцинома като дребноклетъчен и недребноклетъчен.

Вид неоплазма	Пациенти	Процент
Недребноклетъчен	106	78.5
Дребноклетъчен	24	17.8
Метастази	5	3.7
Общо	135	100.0

Ако се има в предвид всички диагностицирани морфологично изменения , то освен посочените са диагностицирани и 2 карциноида (0.7%), една саркоидоза и един хамартом , по 0.3% от всички доказани морфологично изменения. Тези данни са представени на таблица 12.

Табл. 12. Разпределение по диагнози на морфологично доказаните ендобронхиални изменения.

Диагноза	Пациенти	Процент от всички	Процент
Недребноклетъчен	106	35.0	76.3
Дребноклетъчен	24	7.9	17.3
Метастази	5	1.7	3.6
Карциноид	2	0.7	1.4
Саркоидоза	1	0.3	0.7
Хамартом	1	0.3	0.7
Общо	139	45.9	100.0

Липсват в системата	164	54.1	
Общо	303	100.0	

От 106 пациенти определени , че имат недребноклетъчен карцином с плоскоклетъчен карцином са 64 (60.4%), с аденокарцином – 25 (23.6%), а при 17 – не е определен вида на карцинома (16%).

При 212 от пациентите в окончателната диагноза е прието , че се касае за белодробен карцином. Това са 70% от всички изследвани включени в това проучване .

Разпределение на пациентите по стадий на карцинома в окончателната диагноза е представено на таблица 13 и е следното : нулев стадий – 3(1.4%) първи стадий – 2 (1.0%) , втори стадий - 5 (2.4%), трети стадий – 16 (7.5%) и четвърти стадий – 186 (87.7%).

Табл. 13. Разпределение на белодробния карцином по стадии в окончателната диагноза.

Стадий	Пациенти	Процент
0	3	1.4
1	2	1.0
2	5	2.4
3	16	7.5
4	186	87.7
Общо	212	100.0

Сто и шест пациента са насочени за химиотерапия (35.0%), 20 – за операция (6.6%), 68 (22.4%) – за наблюдение и 10 – за някаква друга терапия (3.3%). При 99 (32.7%) пациенти такива мерки не е отбелязано да са предприети (табл. 14) .

Табл. 14. Терапевтично поведение след изписване на пациента.

Поведение	Пациенти	Процент от всички	Процент
-----------	----------	-------------------	---------

Химиотерапия	106	35.0	52.0
Операция	20	6.6	9.8
Наблюдение	68	22.4	33.3
Друго	10	3.3	4.9
Общо	204	67.3	100.0
Липсват в системата	99	32.7	
Общо	303	100.0	

При 35 (11.6%) пациенти е препоръчано да бъде проследена ендобронхиалната дисплазия поради наличие на такава в биопсичните резултати или по други причини (табл. 15) .

Табл. 15. Пациенти, на които е препоръчано проследяване на ендобронхиалната дисплазия.

Поведение	Пациенти	Процент от всички	Процент
Проследяване на дисплазия	35	11.6	29.9
Без проследяване	82	27.1	70.1
Общо	117	38.6	100.0
Липсват в системата	186	61.4	
Общо	303	100.0	

11.4. Сравнителни резултати от двата метода на изследване.

11.4.1. Диагностициране на премалигнени ендобронхиални изменения.

Ендобронхиалната дисплазия (ЕБД) е преканцерозно състояние с неясна прогресия и все още неопределен алгоритъм за бронхоскопско проследяване. То се характеризира с увеличен брой слоеве от епителни клетки, неправилно подредени клетки от базалната мембрана до повърхността, загуба на полярност, клетъчен и ядрен плеоморфизъм, увеличено ядрено-цитоплазматично отношение, ядрен хиперхроматизъм и увеличена митотична активност. Степените на ендобронхиалната дисплазия са лека, умерена и тежка.

Резултатите от ендобронхиалните изменения, наблюдавани при бронхоскопия (разпределени в 4 групи), са съпоставени с хистологичните резултати от ендобронхиалните биопсии (разпределени в 8 групи). За да се определи какви са възможностите на двата режима на изследване за диагностициране на дисплазия се избраха два варианта на групиране на резултатите.

Първи: Ендобронхиални изменения. Негативни резултати: 1. Нормална лигавица и 2. Тумор. Позитивни резултати – 3. Абнормна 3. Суспектна.

Хистологични изменения. Негативни резултати: 1. Възпаление, 2. Хиперплазия, 6. CIS, 7. Микроинвазивен карцином и 8. Карцином.

Позитивни резултати: 3. Лека дисплазия, 4. Умерена дисплазия, 5. Тежка дисплазия.

Полученият резултат показва с кой метод най-добре се диагностицират само премалигнените изменения.

Втори: Ендобронхиални изменения. Негативни резултати: 1. Нормална лигавица и 2. Абнормна, но не суспектна. Позитивни резултати: 3. Суспектна и 4. Тумор.

Хистологични изменения. Негативни резултати: 1. Възпаление и 2. Хиперплазия. Позитивни резултати: 3. Лека дисплазия, 4. Умерена дисплазия, 5. Тежка дисплазия, 6. CIS, 7. Микроинвазивен карцином и 8. Карцином.

Полученият резултат при това разпределение показва с кой метод най-добре се диагностицират премалигнени и малигнени лезии.

При първият вариант се приема, че при извършване на ББС и АФБ наличието на изменения тип 1 и 4 съответстват на нормална лигавица и на явен тумор и при тях не се очаква да се открие дисплазия, както е при междинните изменения от тип 2 и 3. Тук ендобронхиални изменения тип 2 и 3 се приемат за положителен резултат. Съответно леката, умерената и

тежката дисплазия се приемат за положителен биопсичен резултат. Всички останали резултати се приемат за отрицателни по отношение на диагностицирането на дисплазията. При това разпределение, полученият резултат дава най-добра представа, с кой метод се диагностицират най-добре ендобронхиалните дисплазии.

Резултатите от хистологичните изследвания, представени на таблица 16, показват, че при 71 (23.4%) болни от общо 303 изследвани липсват хистологични резултати. На тях са извършвани биопсии само за цитологично изследване. При останалите 232 резултатите са разпределени в 9 варианта. С окончателна диагноза белодробен карцином са 113 (37.3%), 3 – с карцином *in situ* (1%), 5 – с тежка дисплазия (1.7%), 14 – с умерена (4.6%) и 40 – с лека (13.2%). Общо 59 (19.5%) от всички изследвани болни са с различна степен на дисплазия.

Табл. 16. Хистологични изменения при изследваните пациенти.

Хистологични изменения	Брой	Процент
1. Възпаление	18	5.9
2 .Хиперплазия	29	9.6
3 .Лека дисплазия	40	13.2
4 .Умерена дисплазия	14	4.6
5 .Тежка дисплазия	5	1.7
6 .Carcinoma <i>in situ</i>	3	1
7 .Микроинвазивен карцином	11	3.6
8 .Карцином	102	33.7
9. Неподходящ за изследване материал	10	3.3
Общо	232	76.6
Липсващи / Само цитологични биопсии	71	23.4
Общо изследвани	303	100

При анализа на епикризите се установи, че 35 пациенти (11.6%) са определени за проследяване поради наличие на ендобронхиални изменения, различни от карцином, но не са обяснени точните критерии за това (табл. 17). Само 7 (20%) от тези пациенти са с лека дисплазия, 7 (20%) са с умерена и 3 (8.6%) с тежка или общо 17 (48.6%) от всички за проследяване пациенти. От общо 59 пациенти с дисплазия са определени за проследяване в епикризите само 17 или 29%.

Табл. 17. Хистологични изменения при пациентите, определени за проследяване.

Хистологични изменения	Брой	Процент
1. Възпаление	1	2.9
2.Хиперплазия	5	14.3
3.Лека дисплазия	7	20
4.Умерена дисплазия	7	20
5.Тежка дисплазия	3	8.6
6.Carcinoma in situ	2	5.7
7.Микроинвазивен карцином		
8.Карцином	1	2.9
9. Неподходящ за изследване материал	1	2.9
Общо	27	77.1
Липсващи / Само цитологични биопсии	8	22.9
Общо изследвани	35	100

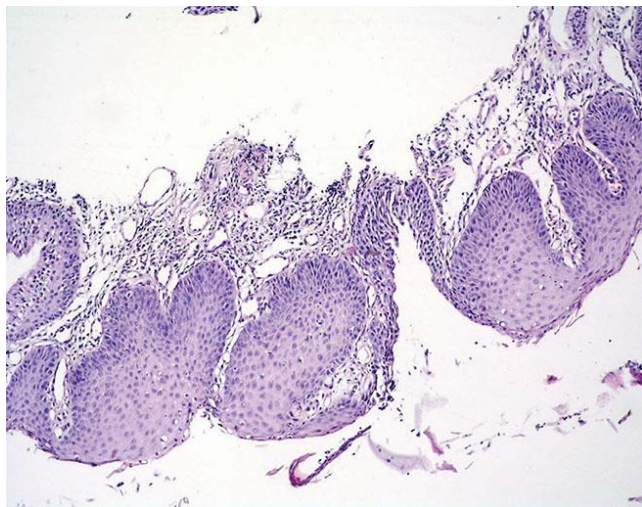
Делът на дисплазиите от всички получени хистологични резултати е 19.5% (59 пациенти). Докато сред предвидените за проследяване 35 пациенти този дял е значително по-голям – 48.6%.

На фигури 7 и 9 са представени ендобронхиални изменения от АФБ, а съответните им хистологични резултати (тежка и умерена дисплазия) са представени на фигури 8 и 10.

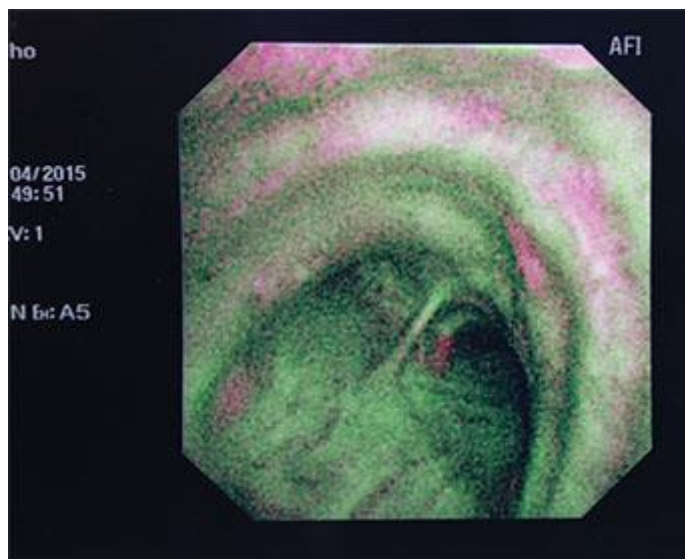


Фиг. 7. АФБ – ясни граници и пурпурно оцветяване , лигавица суспектна за

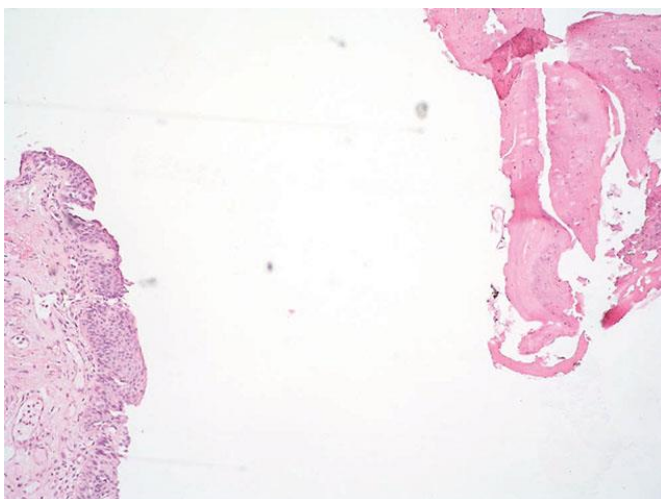
лезия. Тежка дисплазия при хистологичното изследване.



Фиг. 8. HE , 100X. Тежка дисплазия.
Ендобронхиална биопсия.



Фиг. 9. АФБ – тъмно зелено до
пурпурно оцветяване, лигавицата е
абнормна, но не суспектна за лезия.
Умерено тежка дисплазия при
хистологичното изследване.



Фиг. 10. HE, 100X. Умерена дисплазия на бронхиалната лигавица. Ендобронхиална биопсия.

При 31 пациенти са проведени и в миналото бронхоскопии. Техният дял е 88.6% от определените за проследяване 35 болни. За сравнение, от останалите 268 изследвани само при 2 (5.3%) са били извършвани бронхоскопии в миналото. Това показва „засиления интерес” към пациентите, определени за проследяване.

На таблица 18 са представени получените резултати от хистологичните изследвания, съпоставени с ендобронхиалните изменения при изследването с метода на ББС.

Табл. 18. Резултати от хистологичните изследвания съпоставени с ендобронхиалните изменения при ББС.

Ендобронхиални изменения Хистологичен резултат	1 Нормална лигавица	2 Абнормна, но не суспектна	3 Суспектна за тумор лезия	4 Тумор	Общо
1. Възпаление	2	7	5	4	18
2. Хиперплазия	4	16	2	7	29
3. Лека дисплазия	4	18	11	7	40
4 .Умерена дисплазия	1	5	7	1	14
5 .Тежка дисплазия	0	2	1	2	5
6 .Carcinoma in situ	0	1	1	1	3
7 .Микроинвазивен карцином	0	1	4	6	11
8 .Карцином	2	2	14	84	102

Общо	13	52	45	112	222
------	----	----	----	-----	-----

На таблица 19 са представени получените резултати от хистологичните изследвания, съпоставени с ендобронхиалните изменения при изследване с метода на АФБ.

Табл. 19. Резултати от хистологичните изследвания съпоставени с ендобронхиалните изменения при АФБ.

Ендобронхиални изменения Хистологичен резултат	1 Нормална лигавица	2 Абнормна, но не суспектна	3 Суспектна за тумор лезия	4 Тумор	Общо
1. Възпаление	8	3	4	3	18
2 .Хиперплазия	5	12	6	6	29
3 .Лека дисплазия	6	17	10	7	40
4 .Умерена дисплазия	0	4	8	2	14
5 .Тежка дисплазия	0	1	1	3	5
6 .Carcinoma in situ	0	1	1	1	3
7 .Микроинвазивен карцином	0	2	2	7	11
8 .Карцином	1	2	10	89	102
Общо	20	42	42	118	222

На таблица 20 са представени двата варианта на разпределение на диагностичните възможности при двата метода на изследване.

Табл. 20. Стойности на теста на McNemar при двата варианта на разпределение на резултатите.

	Първи вариант ББС	Първи вариант АФБ	Втори вариант ББС	Втори вариант АФБ
	3,4,5/1,2,6,7,8	3,4,5/1,2,6,7,8	3-8/1,2	3-8/1,2
OR	4.627 (95% CI 2.849 -6.580)	4.607 (95% CI 3.043 -7.203)	0,5 (95% CI 0.267 -0.904)	0.559 (95% CI 0.301 -1.008)
p	<0.0001	<0.0001	= 0.0207	=0.545
X	59.551	63.694	5.352	3.698

--	--	--	--	--

Чувствителността при диагностицирането само на премалигнени лезии (дисплазии) е най-добра при метода на изследване с АФБ- 48.81%. Близка до нея е и чувствителността на метода на изследване чрез ББС - 45.36% (таблица 21).

Табл. 21. Диагностични възможности на ББС и АФБ при двата варианта на разпределение на резултатите.

	Първи вариант ББС	Първи вариант АФБ	Втори вариант ББС	Втори вариант АФБ
	3,4,5/1,2,6,7,8	3,4,5/1,2,6,7,8	3-8/1,2	3-8/1,2
Чувствителност	45.36%	48.81%	79.43%	80.57%
Специфичност	88.00%	86.96%	61.7%	59.57%
ППС	74.58%	69.49%	88.54%	88.12%
ОПС	67.48%	73.62%	44.62%	45,16%

По принцип чувствителността на теста трябва да се увеличава за сметка на по-ниска специфичност , когато определянето на положителен резултат има решаващи последици за болния, но с възможност за лечение , както в случая – вероятност от премалигнено заболяване. Най-честият клиничен проблем е да бъде ли включено в диагностичната схема едно състояние, което само се подозира , но липсват достатъчно данни да бъде отхвърлено. Потвърждаването на една лекарска хипотеза се подпомага от изследвания с висока положителна предсказваща стойност , докато отхвърлянето на хипотезата се подкрепя от висока отрицателна предсказваща стойност. В този случай ОПС на АФБ е 73.62%, също малко по-висока от тази при ББС - 67.48%.

Чувствителността при диагностициране на премалигнени и малигнени изменения едновременно е по-голяма, 80.57% с АФБ и 79.43% - с ББС. Тук обаче отхвърлянето на хипотезата за премалигнено и малигнено заболяване е с по-ниски възможности: ОПС при АФБ е 45,16% и при ББС - 44.62%.

11.4.2. Диагностициране на малигнени ендобронхиални изменения.

Получените резултати от извършените бронхоскопии, биопсии, цитологични и хистологични изследвания са представени на следващите 8 таблици. При оценяване на хистологичните и цитологичните резултати се използват модифицирани скали на предложена от Световната здравна организация класификация на хистологичните резултати. Там измененията се класифицират в 9 вида според находката при хистологичните резултати. При цитологичните резултати модифицираната скала е с 4 вида изменения.

11.4.2.1. Хистологични резултати.

Белодробен карцином, по хистологични данни, включително микроинвазивен и CIS бе намерен при 116 пациенти, което представлява 38.3% от всички включени в проучването лица.

Отново, за описване и класифициране на ендобронхиалните изменения използвахме четири степенната визуална скала в зависимост от находката: нормална лигавица, абнормна, но не суспектна, суспектна за тумор и тумор. При двата метода на изследване ендобронхиалните изменения бяха съответно при ББС : леко розова лигавица, хиперемия и /или оток, инфилтрация или съмнение и видим тумор. При АФБ тези промени бяха : зелено оцветяване на лигавицата, тъмно зелено до светлопурпурно, по-пурпурно с ясни граници, видим пурпурен тумор (Таблица 1).

Ендобронхиалните изменения представени по този начин и получените хистологични резултати са представени на таблици 22 и 23.

Табл. 22. Резултати от ББС и хистологично изследване.

Ендобронхиални изменения Хистологичен резултат	1 Нормална лигавица	2 Абнормна, но не суспектна	3 Суспектна за тумор лезия	4 Тумор	Общо
1. Възпаление	2	7	5	4	18
2. Хиперплазия	4	16	2	7	29
3. Лека дисплазия	4	18	11	7	40
4. Умерена дисплазия	1	5	7	1	14
5. Тежка дисплазия	0	2	1	2	5
6. Carcinoma in situ	0	1	1	1	3

7. Микроинвазивен карцином	0	1	4	6	11
8. Карцином	2	2	14	84	102
Общо	13	52	45	112	222

.

На таблица 23 са представени получените резултати от хистологичните изследвания съпоставени с ендобронхиалните изменения при АФБ.

Табл. 23. Резултати от АФБ и хистологично изследване.

Ендобронхиални Изменения Хистологичен резултат	1 Нормална лигавица	2 Абнормна, но не суспектна	3 Суспектна за тумор лезия	4 Тумор	Общо
1.Възпаление	8	3	4	3	18
2.Хиперплазия	5	12	6	6	29
3.Лека дисплазия	6	17	10	7	40
4.Умерена дисплазия	0	4	8	2	14
5.Тежка дисплазия	0	1	1	3	5
6.Carcinoma in situ	0	1	1	1	3
7.Микроинвазивен карцином	0	2	2	7	11
8.Карцином	1	2	10	89	102
Общо	20	42	42	112	222

За да се прецени връзката между ендобронхиалните изменения и хистологична находка се използва тест за обработка на непараметрични данни. Разпределението на позитивни и негативни резултати се извърши в два варианта.

Първи. Ендобронхиални изменения. Негативни резултати: 1.Нормална лигавица и 2. Абнормна, но не суспектна. Позитивни резултати:

2. Суспектна и 4.Тумор.

Хистологични изменения. Негативни резултати: 1.Възпаление ,2. Хиперплазия, 3.Лека дисплазия, 4.Умерена дисплазия, 5. Тежка дисплазия. Позитивни резултати: 6. CIS 7. Микроинвазивен карцином и 8. Карцином.

Втори. Ендобронхиални изменения: негативни резултати: 1.Нормална лигавица, 2.Абнормна, но не суспектна и 3.Суспектна. Позитивни резултати: 4.Тумор.

Хистологични изменения. Негативни резултати: 1.Възпаление, 2. Хиперплазия, 3.Лека дисплазия, 4.Умерена дисплазия, 5. Тежка дисплазия. Позитивни резултати: 6. CIS 7. Микроинвазивен карцином и 8. Карцином.

Получените резултати от използването на теста на McNemar са представени на таблица 24. На таблицата се вижда , че само при първи вариант на разпределение на резултатите и при ББС и при АФБ има статистическа връзка между бронхоскопските и морфологичните резултати при диагностиката на белодробния рак ($p < 0.005$).

Табл. 24. Стойности на теста на McNemar по отношение на хистологичните резултати.

	Първи вариант ББС	Първи вариант АФБ	Втори вариант ББС	Втори вариант АФБ
	3,4/1,2	3,4/1,2	4/1,2,3	4/1,2,3
OR	0.128 (95% CI 0.045 - 0.299)	8.333 (95% CI 3.571 - 23.784)	0.840 (95% CI 0.447 - 1.563)	0.840 (95% CI 0.447 - 1.563)
p	<0.0001	<0.0001	= 0.6583	=0.6583
X ²	30.189	33.3018	0.0196	0.196

Получените стойности на диагностичната чувствителност , специфичност и положителната и отрицателната предсказващи стойности при два вида разпределение на получените резултати са представени на таблица 25.

Табл. 25. Диагностични възможности на ББС и АФБ за доказване на белодробния карцином.

	Първи вариант СБС	Първи вариант АФБ	Втори вариант СБС	Втори вариант АФБ
	3,4/1,2	3,4/1,2	4/1,2,3	4/1,2,3
Чувствителност	94.83%	94.83%	78.45%	83.62%
Специфичност	55.66%	52.83%	80.19%	80.19%
ППС	70.06%	68.75%	81.25%	82.20%
ОПС	90.77%	90,32%	77.27%	81.73%

Чувствителността и при двата метода на изследване е еднаква и достатъчно висока- 94.83% , но Odds Ratio е значително по-високо при АФБ 8.333 (95% CI 3.571 -23.784) срещу 0.128 (95% CI 0.045 -0.299) за ББС. Диагностицирането на малигнени ендобронхиални лезии има добри диагностични възможности , но с известно предимство на АФБ. Специфичността не е много висока- 52.83% за АФБ и 55.66% - за ББС. Диагностицирането на пациенти с липса на малигнено заболяване е от по-малко клинично значение в случая и тези стойности можем да приемем, като задоволителни.

От друга страна ОПС е висока - 90,32% за АФБ и - 90.77% за ББС, което пък позволява добра надеждност при отхвърляне на хипотезата малигнено заболяване.

11.4.2.2. Цитологични резултати.

При цитологичните биопсии се използва четиристепенна скала за отчитане на морфологични резултати.

По цитологични данни се намери белодробен карцином при 108 пациенти. Това значи , че 35.6% от всички изследвани имат това заболяване по цитологични данни.

Разпределението на резултатите също е групирано в два варианта, както при хистологичните резултати в таблици 26 и 27.

Първи. Ендобронхиални изменения. Негативни резултати: 1.Нормална лигавица и 2. Абнормна, но не суспектна. Позитивни резултати: 2. Суспектна и 4.Тумор.

Цитологични изменения. Негативни резултати: 1.”Норма”, 2.Дисплазия. Позитивни резултати: 3. Карцином.

Втори. Ендобронхиални изменения: негативни резултати: 1.Нормална лигавица, 2.Абнормна, но не суспектна и 3.Суспектна . Позитивни резултати: 4.Тумор.

Цитологични изменения. Негативни резултати: 1.”Норма”, 2. Дисплазия. Позитивни резултати: 3. Карцином.

Табл. 26. Разпределение на цитологичните резултати според находката при ББС.

Цитологичен отговор	1 Нормална лигавица	2 Абнормна, но не суспектна	3 Суспектна за тумор лезия	4 Тумор	Общо
“Норма”	47	40	16	25	128
Дисплазия	8	3	6	12	29
Карцином	4	13	20	71	108
Невъзможна преценка	0	0	0	3	3
Общо	59	56	42	111	268

Табл. 27. Разпределение на цитологичните резултати според находката при АФБ.

Цитологичен отговор	1 Нормална лигавица	2 Абнормна, но не суспектна	3 Суспектна за тумор лезия	4 Тумор	Общо
“Норма”	57	31	11	29	128
Дисплазия	6	6	6	11	29
Карцином	4	11	20	73	108
Невъзможна преценка	0	0	0	3	3
Общо	67	48	37	116	268

За да се прецени връзката между ендобронхиалните изменения и цитологичните резултати се използва същият тест за обработка на непараметрични данни.

Получените резултати от използването на теста на McNemar са представени на таблица 28. На таблицата се вижда, че отново само при първи вариант на разпределение на резултатите и при ББС, и при АФБ има статистическа връзка между бронхоскопските и цитологичните резултати при диагностиката на белодробния рак. $OR = 3.800$ (95% CI 2.123 -7.227) срещу 3.471 (95% CI 1.996 -6.351) в полза на АФБ. Но тук разликата е по-слабо изразена в сравнение с хистологичните резултати.

Табл. 28 Стойности на теста на McNemar по отношение на цитологичните резултати.

	Първи вариант ББС	Първи вариант АФБ	Втори вариант ББС	Втори вариант АФБ
	3,4/1,2	3,4/1,2	4/1,2,3	4/1,2,3

OR	3.471 (95% CI 1.996 - 6.351)	3.800 (95% CI 2.123 - 7.227)	1.000 (95% CI 0.617 - 1.622)	1.143 (95% CI 0.708 - 1.853)
p	<0.0001	<0.0001	= 0.9075	=0.6442
X ²	22.118	23.347	0.014	0.213

Цитологичните биопсии използвани при случаи, при които се вижда тумор или лезия суспектна за тумор дават по-добри резултати, отколкото, ако се биопсира само при ясно изразен тумор.

Диагностичните характеристики на методите са представени на таблица 29.

Табл. 29. Стойности на диагностичните възможности на цитологичните резултати при ББС и АФБ.

	Първи вариант СБС	Първи вариант АФБ	Втори вариант СБС	Втори вариант АФБ
	3,4/1,2	3,4/1,2	4/1,2,3	4/1,2,3
Чувствителност	84.26%	86.11%	65.74%	67.59%
Специфичност	62.42%	63.69%	76.43%	74.52%
ППС	60.67%	62.00%	65.74%	64.60%
ОПС	85.22%	86.96%	76.43%	76.97%

Стойностите на диагностичната чувствителност са малко по-високи при първи вариант на групиране на резултатите при АФБ спрямо първи вариант при ББС (86.11% срещу 84.26%). По-добре е да се правят цитологични биопсии ориентирани чрез АФБ не само на тумори , но и на суспектни изменения.

Доказването на липсата на неоплазия е с умерени възможности. Специфичността е 63.69% и 62.42% респективно.

11.4.3. Диагностициране и третиране на carcinoma in situ.

Бронхиалната лезия определяна на хистологично ниво, като carcinoma in situ (CIS) има интересна позиция , защото налага да се вземе решение какъв вид лечение да се предприеме. Тя се намира между изчаквателния подход при епителиалната дисплазия и агресивния при инвазивния карцином. С оглед на това представяме трима пациенти с CIS , при които лечението е било различно , но с благоприятен изход.

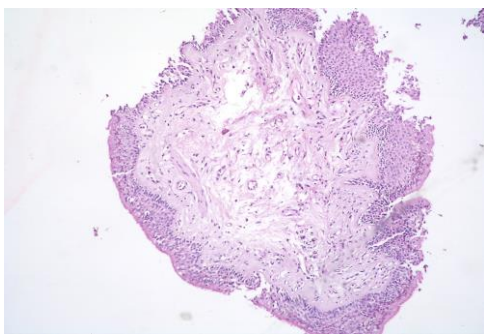
Описание на случаите.

Първи случай.

Седемдесет годишен мъж постъпва в клиниката с оплаквания от хемоптоез след преболедуване от “грип”. Поради карцином на ларинкса е ларингектомиран и в момента е с трайна трахеостома. Има стаж като пушач от 80 пакетогодини и е работил с пестициди. Физикалното изследване не дава специфични особености. Рентгенографията на белите дробове дава данни за белодробен емфизем и калцификати в паренхимата и плеврата в дясно (фиг.11). При направената видеобронхоскопия се установи , че минималното кървене произхожда от еперона между B10a B10b в ляво. При направената щипкова биопсия се установи, че има данни за бронхиална лигавица с високостепенна дисплазия и с късчета туморен паренхим отговарящ по характеристика на плоскоклетъчен карцином (фиг. 12) . При направения КАТ на белите дробове не се намери данни за тумор на описаното място. Пациентът отказа оперативно лечение и бе направена ендобронхиална електрокоагулация чрез видеобронхоскоп Olympus Lucera CV 260SL и генератор на ток Olympus PSD- 20. Процедурата се извърши с катетър и с мощност 5 Вата. Постигна се пълно изгаряне на неопластичните изменения (фиг.13) и образуване на флуоресцентно позитивен цикатрикс (фиг.14). Резултатите бяха проследени трикратно чрез бронхоскопии и биопсии в рамките на 8 месеца и хистологичните резултати показаха фиброзен полип (фиг.15). При една от контролните бронхоскопии се намери кървене от карината и мястото се биопсира. Хистологичният резултат показва тежка дисплазия.



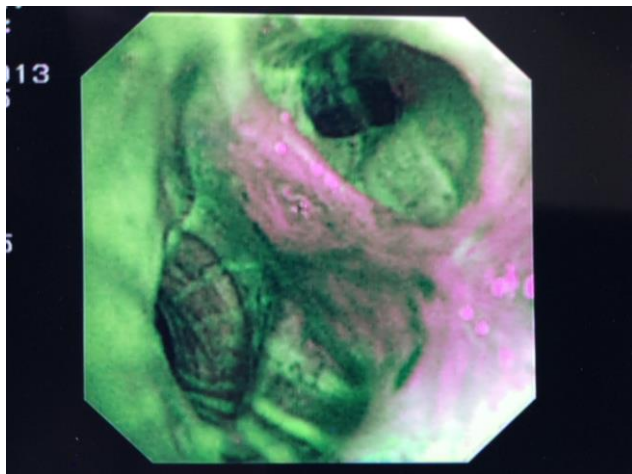
Фиг. 11. Фасова рентгенография на пациента от първи случай



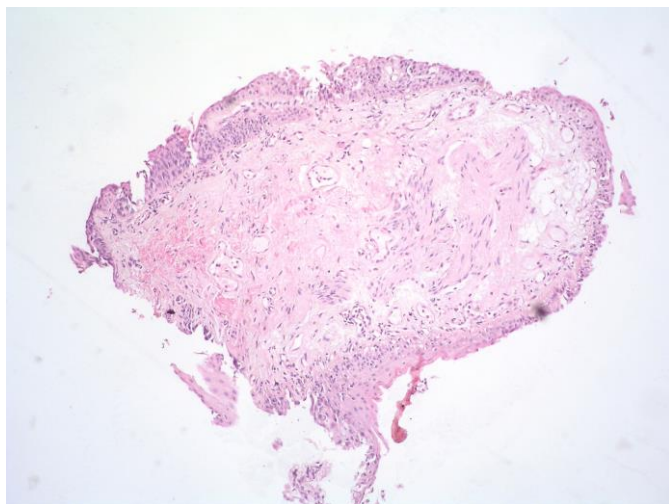
Фиг. 12. HE, 100X. Тежкостепенна дисплазия, туморен паренхим, недребноклетъчен карцином p63 +/-, плоскоклетъчен карцином.



Фиг. 13. Светлинна бронхоскопия. Ендобронхоиална електрокоагулация на изменението.



Фиг. 14. Автофлуоресцентна бронхоскопия. Цикатрикс след електрокоагулацията.



Фиг. 15. HE, 100X . Сквამозен епител , фиброепителен полип, термични промени.

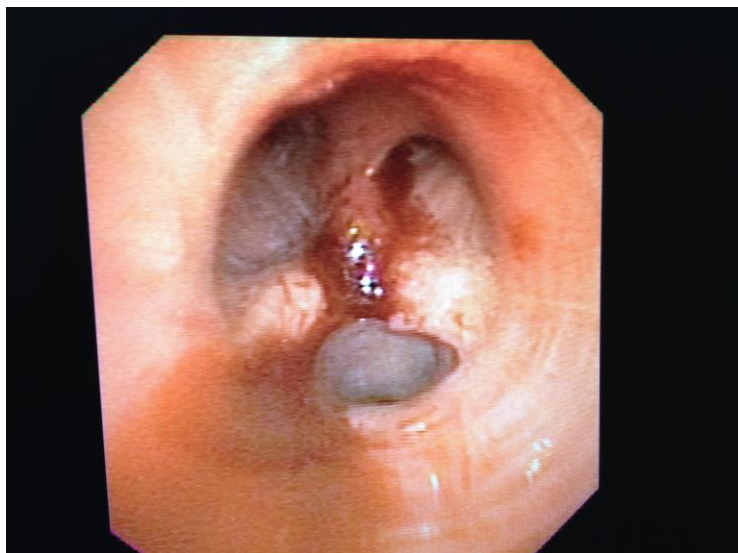
Втори случай.

Петдесет и осем годишен мъж постъпва с оплаквания от болка в лявото рамо от 10 дни, повишаване на температурата до 38 ° С , изпотяване и кашлица. Провел лечение с Левофлоксацин с частичен ефект. Заради ХОББ провежда редовна инхалаторна терапия със Симбикорт и Сийбри. Пушач, 40 пакетогодини. Работил в заводи за цемент и обработка на алуминий. При статуса двустранно свиркащи сухи хрипове и дребни влажи в основите. Сат 96%, ФЕО1- 33%. На фасовата рентгенография – белодробен емфизем (фиг.16).

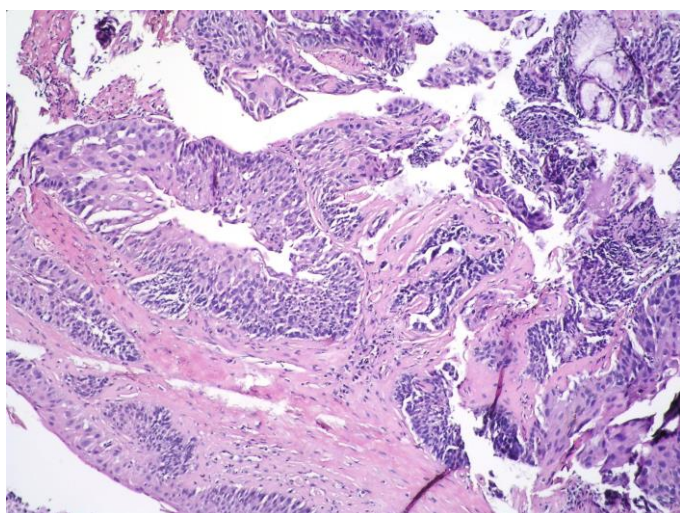
При направената видеобронхоскопия се намери сангвинираща инфилтрация на еперона между В1 и В2 в ляво (фиг.17). Хистологичното изследване на направената щипкова биопсия показва : Стена от бронх с тежка степен на дисплазия до *carcinoma in situ* и инвазивен карцином (фиг. 18). След 2 месеца пациента бе операриан – отстранен бе левия горен дял. От оперативен материал хистологичното изследване показва само на едно място неопластични изменения – на фона на непълна сквамозна метаплазия се намира инвазивен сквамозен карцином с фокална кератинизация и инвазия в субмукозата (фиг.19).



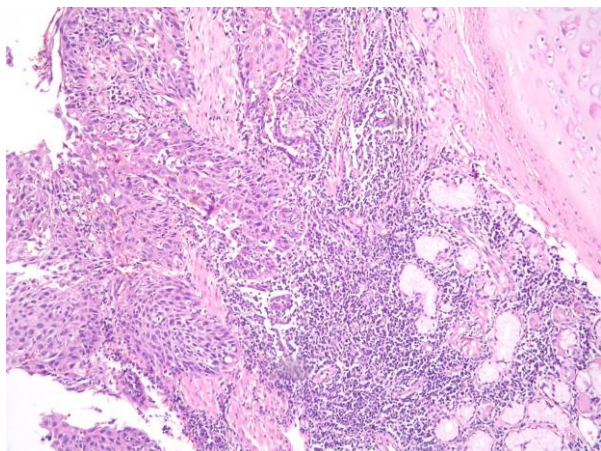
Фиг. 16. Фасова рентгенография на пациента от втори случай.



Фиг. 17. Светлинна бронхоскопия. Сангвиниращи ендобронхиални изменения в силтеп.



Фиг. 18. HE, 100X. Стена от бронх с тежка степен на дисплазия до carcinoma in situ и инвазивен плоскоклетъчен карцином. Ендобронхиална щипкова биопсия.



Фиг. 19. HE, 100X. На фона на непълна сквамозна метаплазия се намира инвазивен сквамозен карцином , с фокална кератинизация и инвазия в субмукозата. Оперативен материал.

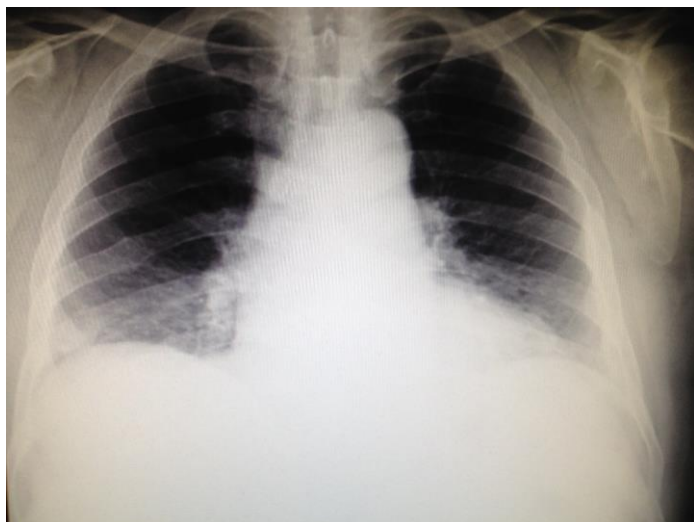
Трети случай

Шейсет и четири годишен мъж постъпва в клиниката с оплаквания от треска, изпотяване , кашлица и еднократно отделяне на храчка с кръв. Имал в миналото миокарден инфаркт , а сега исхемична болест на сърцето и ХОББ. Пушач, 40 пакетогодини. При физикалното изследване се намират влажни хрипове базално. Липсват лабораторни данни за възпалителен процес. На рентгенографията на белите дробове се намират само ретикуларни изменения в основите (фиг.20) интерпретирани , като бронхиектазии. Същата находка се намира и на направената КАТ.

По време на бронхоскопията се намери чуждо тяло – прозрачно пластмасово парче частично обструктиращо десния долнодялов и среднодяловия бронх (фиг.21) . След отстраняването му чрез екстракция с фиброщипка се намери гануляция на еперона на среднодяловия и долнодяловия бронх. Тя бе флуоресцентно положителна и се отстрани

изцяло чрез фиброщипка. Хистологичното изследване показва гнезда от туморна тъкан с характеристиката на плоскоклетъчен карцином (фиг.22).

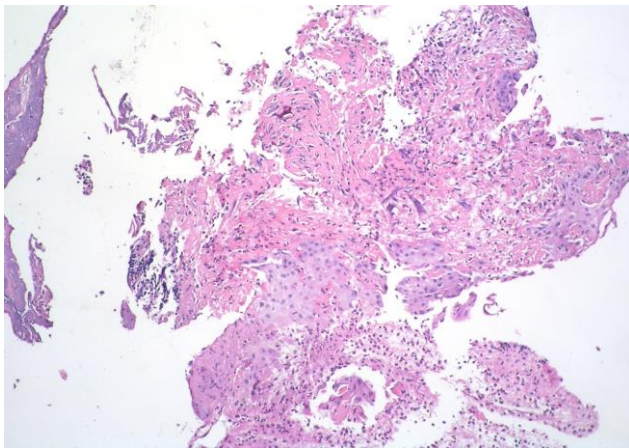
След малко повече от месец се направи контролна бронхоскопия и се намери флуоресцентно умерено позитивен еперон на среднодяловия бронх без други изменения (фиг.23). Направи се отново ЩБ. Резултатът бе възпалителни изменения на лигавицата (фиг.24).



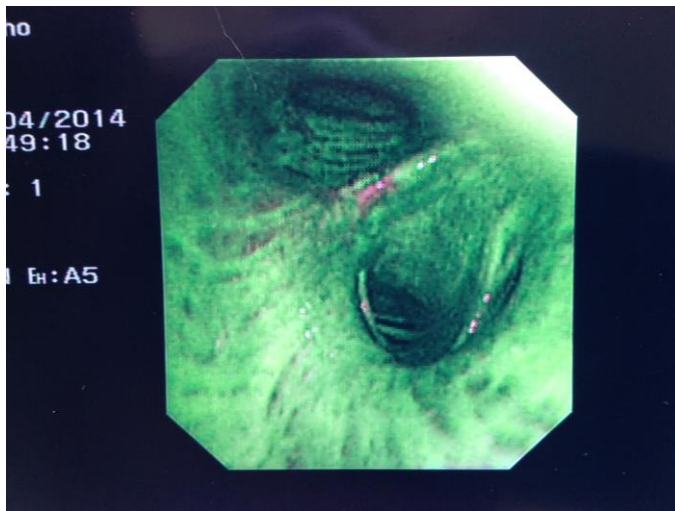
Фиг. 20. Фасова рентгенография на пациента от трети случай.



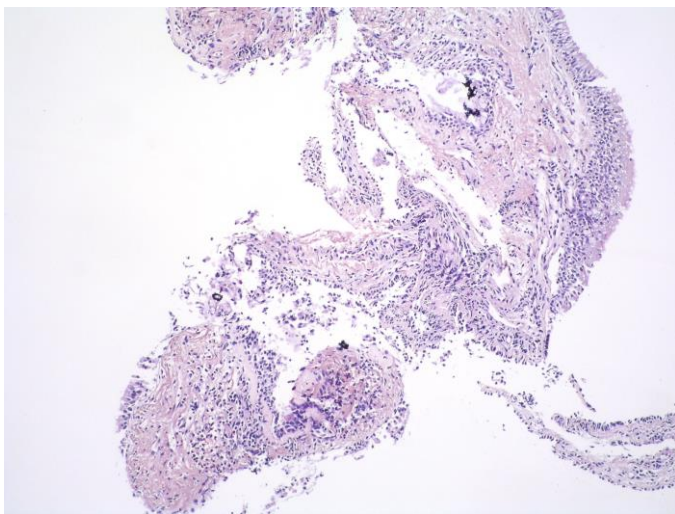
Фиг. 21. Бронхоскопия с бяла светлина. Чуждо тяло и „грануляционна“ тъкан в среднодяловия и долнодяловия бронх.



Фиг. 22. HE, 40X. Гнезда от туморна тъкан с характеристиката на плоскоклетъчен карцином. Ендобронхиална щипкова биопсия.



Фиг. 23. Автофлуоресцентна бронхоскопия. Суспектна лезия на еперона на среднодяловия бронх.



Фиг. 24. HE, 40X. Бронхиална мукоза с епителна хиперплазия и хронични възпалителни инфилтрати. Ендобронхиална щипкова биопсия.

След 5 месеца се повтори изследването и резултатът бе отново същият – възпалителни изменения.

11.4.4. Алгоритъм за откриване, проследяване и третиране на премалигнени ендобронхиални лезии чрез АФБ и хемопревенция.

Целта на настоящият алгоритъм е да се идентифицират ендобронхиалните мукозни пре/малигнени лезии в ранен стадий, което позволява тяхното проследяване и ендобронхиално третиране

1. При откриване на среднотежка и тежка дисплазия в биопсиите от ФБС , пациентът трябва да бъде изследван чрез HRCT и при възможност чрез ендобронхиален ултразвук , с цел да се определят истинските размери на лезията.
2. Проследяването се извършва чрез бронхоскопиране, за предпочитане с АФБ един път годишно. По време на контролната бронхоскопия трябва да се биопсира отново. Всички мерки и очакваните резултати трябва да се обсъждат с пациентите и да се постигне съгласие за тяхното осъществяване, включително и хемопревенция с Будезонид 1000 мкг/ден инхалаторно.
3. При откриване на carcinoma in situ трябва да се прецени какъв тип интервенция да се извърши след изследване чрез HRCT и евентуално ендобронхиален ултразвук:
 - Торакотомия
 - Ендобронхиално лечение – електрокоагулация

Проследяването на пациента трябва да става чрез нова бронхоскопия 1-3 месеца след ендобронхиалната интервенция и биопсирането на третирания участък. А след това на 6 месеца – отново чрез бронхоскопия и биопсиране.

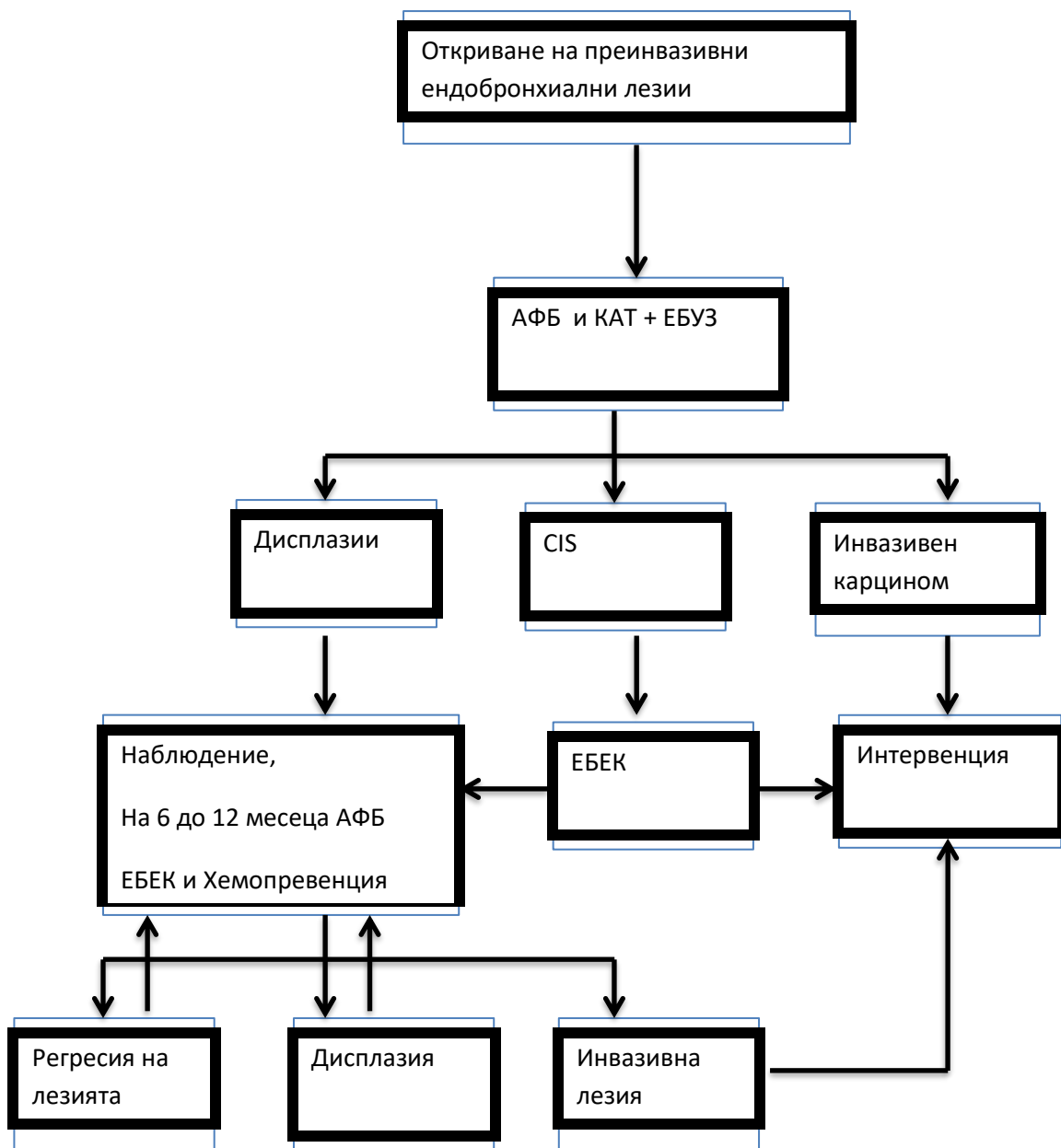
4. При откриване на ендобронхиален плоскоклетъчен папилом, който се приема също за преканцероза, проследяването трябва да става на една година чрез бронхоскопия и биопсиране на изменението.

Ако изменението сангвинира може да се третира ендобронхиално чрез електрокоагулация или криотерапия.

5. Първата стъпка при подхода към преинвазивните изменения е определяне дали пациентът не принадлежи към aggressive airway disease „агресивно бронхиално заболяване”. Белезите за това са високостепенна дисплазия или плоскоклетъчен папилом, които се променят динамично при проследяване. Ако пациентът е настоящ пушач , това е негативен фактор по отношение на развитие на неоплазма. Наличието на друг карцином в миналото, карцином в роднините и трахеостома също са негативни фактори.
6. Другите методи , като КАТ и ендобронхиалният ултразвук са допълнение към бронхоскопията , биопсията и хистологичното изследване.

Табл. 30. Проследяване на пациенти с премалигнени лезии.

Изменение	Период за проследяване	Действие	Биопсиране
Дисплазия	1 година	ЕБЕК? Хемопревенция?	1 година
Папилом	1 година	ЕБЕК ?	1 година
CIS	6 месеца	ЕБЕК- Задължително!	1-3 / 6 месеца



Фиг. 25. Алгоритъм за откриване, проследяване и третиране на премалигнени ендобронхиални лезии чрез АФБ и хемопревенция.

12. Обсъждане на резултатите.

12.1. Описателни резултати.

Получените резултати естествено отразяват разпределението на пациентите по години и пол. Мъжете са 76.6% със средна възраст 61.38 години и с преобладаване на изследваните пациенти във възрастта между 50 и 70 години (Фиг.1). Съответно жените също преобладават над 50 годишна възраст, но са по - равномерно разпределени (Фиг.2). За сравнение при *Hanibuchi M et al* изследваните пациенти мъже са били 92.7%, а средната възраст 68 години.

Мъжете са били пушачи в 94% от случаите, средно с 38.4 пакетогодини (Фиг.3), а жените 36.6% с 19.9 пакетогодини (Фиг.4). Разпределението по честота и количество употребявани цигари в зависимост от пола е обичайното, но доста по-малко от представеното от *Hirsch FR et al*, 71 пакетогодини средно за мъже и жени. В друго проучване, мъжете и жените пушачи са били 93.5%.

Това, с което жените преобладават в сравнение с мъжете е наличието на друг карцином при тях – в 25.4% срещу 7.3% при мъжете. По този начин при жените се оформя по-специфична група за разлика от мъжете: по-малко тютюнопушене, по-равномерно разпределение във възрастта над 50 години и с повече други карциноми. Може би посочените особености са във връзка с преобладаването на хормоналните дисфункции, като етиологичен фактор за неоплазмите при жените.

За сметка на това при мъжете преобладава ХОББ – 43.1% срещу 26.3% при жените и съответно белодробния карцином – 80.2% срещу 19.8%. Освен това при 43.2% от пациентите е имало и друго белодробно заболяване (Таблица 3). При мъжете се оформя друг вид специфична група : масивно тютюнопушене, ХОББ и друго белодробно заболяване, като рискови фактори за неоплазма. ХОББ и белодробните възпаления се възприемат като отделни от тютюнопушенето рискови фактори за развитие на белодробен рак.

При 86.5% от случаите е била достатъчна една бронхоскопия за да се постави или изключи диагнозата карцином, а с още една бронхоскопия – в 11.6% се постига 98.1% , което е достатъчно висок резултат (Таблица 4). Не сме отбелязвали броят на взетите биопсии, но в един метаанализ на

Furukawa K et al при изследването на 2880 пациента са взети 8830 биопсични материали. Както се вижда, приблизително средно по 3 хистологични биопсии на пациент са извършвани. Нашите наблюдения са, че се придържахме към същия брой биопсии.

Разпределението на ендобронхиалните изменения според тяхната степен на изменение показва , че и при двата метода на изследване трета и четвърта степен са почти еднакви: 15.5% и 41.3% срещу 15.2% и 42.9%. При първа и втора степен разликите са по-големи: 20.1% и 23.1% срещу 23.1% и 18.8%. Най-голяма е разликата във второ група – 4.3%. Това е групата на *абнормни , но не суспектни изменения* (Таблицы 5 и 6).

12.2. Ендобронхиалните изменения и биопсиране.

Преобладаващите места на биопсиране с щипка са: десен горнодялов бронх – 17.8%, междинен бронх – 5.6% и ляв горнодялов бронх – 5.3% (Таблица 7).

При катетър биопсията това са съответно: десен горнодялов бронх – 6.9%, В3 в дясно – 5.3% и В2 в дясно– 4.6% (Таблица 8).

При четковата биопсия имаме биопсиране от: десен горнодялов бронх – 7.6%, междинен бронх – 5.3% и среднодялов бронх– 4.3% (Таблица 9).

Очевидно е , че дясната локализация и горният дял преобладава и в трите вида биопсиране , което отразява общата тенденция при белодробния рак да засяга предимно тези части на белите дробове.

При разпределение на хистологичните и цитологичните резултати, в зависимост от патологоанатомичния отговор, представено на фигури 5 и 6 се вижда, че преобладаващите изменения са белодробен карцином – 43.97% и 40.3% съответно. Резултатите: нормална лигавица и възпаление при цитологичните резултати са съответно 47.8% , докато при хистологичните резултати те са – 7.759% и 12.5%. Това вероятно се дължи на факта , че цитологичната преценка на пренеопластичните изменения е по-трудна .

12.3. Резултати от биопсиите и поведение.

При 135 (87.1%) от диагностицираните белодробни карциноми е определен видът на карцинома : дребноклетъчен или недребноклетъчен. От тях 106 (78.5%) са били с недребноклетъчен и 24 (17.8%) - с дребноклетъчен. При 3.7% са намерени метастази от друга неоплазма (Таблица 11). На таблица 12 са представени всички морфологично доказани изменения при биопсиите. При 25 случая се доказва аденокарцином (23.6 %), а при 81 – плоскоклетъчен (76.4 %). Като се има в предвид , че биопсираниите изменения са от централен характер, то намирането на преобладаващо количество плоскоклетъчен карцином е съвсем закономерно.

Прието е на базата на клинични данни , бронхоскопията и резултатите от биопсиите , че се касае за белодробен рак в 70% от случаите , това са 212 пациенти. В стадий 0,1,2 и 3 са били общо 12.3% (Таблица 13). Насочени за оперативно лечение са 9.8%, а за химиотерапия 52% (Таблица 14). Процентът насочени за хирургично лечение е по-нисък от обичайния , който би трябвало да бъде 10-15%, което говори за относително късно диагностициране.

На 11.6% от пациентите е препоръчано проследяване на измененията без да се уточнява дали става въпрос за ендобронхиалната дисплазия. Това поведение не е ясно дали би подобрило резултатите от превантивното лечение на ендобронхиалните премалигнени изменения. Повечето автори смятат , че има нужда от допълнителни проучвания (Таблица 15).

12.4. Премалигнените изменения .

Етиопатогенезата и еволюцията на ендобронхиалната дисплазия не са съвсем ясни. Резултатите от различни проучвания върху преканцерозните лезии са противоречиви. Няма добре обосновано поведение по отношение на методите за диагноза и проследяването на тези изменения.

Ендобронхиалната дисплазия е по-честа при пациенти, имащи други неоплазми, а тютюнопушенето е отново основен рисков фактор. *Bota et al.* предлагат нискостепенната дисплазия да се проследява на 2 години с АФБ,

а високостепенната трябва да се третира ендобронхиално, ако персистира повече от 3 месеца .

Други автори считат, че не трябва да се пренебрегва рискът от развитие на малигнени изменения при нискостепенната дисплазия. *Breuer et al.* намират в 9% до 32% от изследваните случаи с тежка дисплазия развитие на *carcinoma in situ* или плоскоклетъчен карцином (CIS/SCC). Вероятно на този късен етап на канцерогенезата в бронхиалната лигавица се намират малигнени клонове, съдържащи се във всеки от участъците с тежка дисплазия. Промените на преканцерозните лезии между различните степени на дисплазия са чести, поради което е трудно да се предвиди крайният резултат.

АФБ е добра възможност за откриване на преинвазивните бронхиални лезии, макар и с ниска специфичност за разграничаване на бенигнни изменения. В едно проучване, сравняващо две системи за АФБ – LIFE (Karl Storz) и AFI (Olympus) се установява диагностична чувствителност 96.7% и 80%, и специфичност – 36.6% и 83.3% (84). В настоящото проучване диагностичната чувствителност за ББС и АФБ е 79.43% и 80.57%, а специфичността – 61.7% и 59.57%, респективно по отношение на разграничаване на премалигнени и малигнени лезии от бенигнни изменения. Ние считаме, че АФБ има по-висока диагностична точност за установяване на лигавични дисплазии в сравнение със ББС (48.81% срещу 45.36%). Според *George P et al.* не всички високостепенни дисплазии прогресират до инвазивен карцином, но вероятността за развитие на белодробен карцином е висока. При проследяване за период от 2 години малка част от пациентите с тежка дисплазия развиват белодробен карцином, при същия брой пациенти лезиите регресират до пълна липса на дисплазия, а при останалите хистологията на лезиите остава непроменена. Установени са и новопоявили се диспластични лезии, което допълнително затруднява бъдещото диагностично поведение.

Съпоставянето на резултати от различни проучвания също създава затруднения. Няма унифицирани критерии за оценка на преинвазивните лезии. Някои автори отчитат промените при повторни биопсии на едно и също място като белег за дисплазия или дори CIS. Може да има морфологична хетерогенност дори в биопсия от една лезия. Други автори считат тежката дисплазия и CIS за лезии с еднакво поведение. Четири от 8 пациенти, лекувани ендобронхиално, развиват метастази. Това налага да се търсят биомаркери за идентификация на пациенти с висок риск от прогресия на неоплазмата. В настоящото проучване не се обсъжда този въпрос, но повторните бронхоскопии показват повишено внимание към тези пациенти. АФБ позволява самите преинвазивни лезии да се използват като маркер за прогресия чрез тяхното проследяване.

В проучване при 79 рискови пациенти с умерена атипия в храчка и нормална рентгенография *Kennedy et al* установяват чрез АФБ 3 инвазивни

плоскоклетъчни карцинома и 2 CIS . При седем пациенти хистологично се установява тежка дисплазия. Общо 5.5% от пациентите са с преинвазивни и инвазивни промени, диагностицирани чрез АФБ. В резултатите на настоящото проучване 1.7% от всички бронхоскопирани пациенти са с установена тежка дисплазия, а от определенията за проследяване 35 пациенти – 8.6%. Следователно преценката за извършване на бронхоскопия при пациенти без позитивна за неоплазма цитология на храчка дава подобни резултати.

CIS е различна лезия в сравнение с тежката дисплазия на молекулярно ниво и има различна клинична еволюция според *Ishizumi et al.* Молекулярният анализ на ендобронхиалните лезии с хипер-, мета- или дисплазия, прогресиращи до CIS или инвазивен карцином, ще хвърли светлина върху ключовите детерминанти за инвазивен фенотип, различен от този, свързан с увреда от тютюнопушене.

Някои автори приемат тежка дисплазия с ясни дистални граници и невидима на HRCT да се третира ендобронхиално. Предварителното стадиране на измененията изисква прилагане на всички методи, включително позитрон емисионна томография и ендобронхиален ултразвук.

Остават няколко отворени въпроса:

- При решение за хирургично лечение на лезиите какво е поведението при налични лезии в нерезецирания бял дроб?
- Може ли ендобронхиалното лечение да гарантира продължителен терапевтичен ефект?
- Как да разграничим високорисковите от стандартните ендобронхиални лезии?

Обичайно ендобронхиалните лезии са мултифокални. АФБ има по-висока диагностична стойност за установяване на дисплазия в сравнение със ББС. Описаният в настоящото проучване подход дава добри резултати при пациентите, проследени чрез бронхоскопия. Изграждането на оптимален подход за диагноза, проследяване и лечение на ендобронхиалната дисплазия би трябвало да подобри прогнозата при тези пациенти.

12.5. Малигнени изменения.

Хистологичните резултати са доказали 3 carcinoma in situ, 11 микроинвазивни карцинома и 102 карцинома. Съответно 1.0%, 3.6% и

33.7% или общо 38.3% от всички изследвани пациенти (Таблица 22) .

Цитологичните резултати са доказали 108 карцинома. Това е 35.6% от всички изследвани пациенти (Таблица 26).

Ако анализираме получените резултати от теста на McNemar по отношение на хистологичните резултати прави впечатление , че само за първият вариант на групиране на резултатите при ББС и при АФБ стойностите на теста показват, че има връзка между ендоскопската находка , биопсирането и получения хистологичен резултат ($p < 0.0001$). Тази връзка е по-изразена при АФБ , където OR е 8.333 (95% CI 3.571 -23.784) срещу 0.128 (95% CI 0.045 - 0.299) при ББС (Таблица 24). Това показва, че когато за ориентир при биопсиране се използват не само видимите малигнени изменения, но и суспектите, то резултатите са по-добри. АФБ показва и по-добро откриване на тези изменения.

Отнасяйки този анализ и за цитологичните резултати (Таблица 28) виждаме , че отново първите варианти на групиране на резултатите показват значима връзка между ориентиране за биопсиране и получените положителни резултати ($p < 0.0001$). Тук предимството на АФБ пред ББС е по-малко изразено , както се вижда от стойностите на OR: 3.800 (95% CI 2.123 -7.227) срещу 3.471 (95% CI 1.996 -6.351).

При хистологичните резултати стойностите на диагностичната чувствителност са най-високи при първия вариант на групиране на резултатите и за АФБ и за ББС (94.83%). Диагностичната специфичност обаче е по-висока при вторите варианти (80.19%). Това е логично да е така. Биопсирането на суспектните и малигнените лезии дава по-голяма чувствителност, а биопсирането само на малигнените намалява броя на фалшиво положителните (Таблица 25). Изключването на заболяване, в случая неоплазма най-добре се постига, когато се биопсират и суспектните и малигнените лезии (отново първи вариант на групиране на резултатите). Отрицателната предсказваща стойност е над 90%. Потвърждаването на карцином биопсично, положителната предсказваща стойност и при двата варианта и при ББС и АФБ се движи от 68.75% до 82.20%.

При цитологичните резултати (Таблица 29) диагностичната чувствителност е най-голяма при първи вариант на групиране на резултатите при АФБ – 86.11% , следвана от първи вариант при ББС – 84.26%. Специфичността се движи в границите на 62.42% до 76.43%.

A.Bodh et al. определят чувствителността на четковата биопсия 76.58%, а специфичността – 77.78% . Чувствителността от комбинирането на три цитологични биопсични техники / четкова биопсия, лаваж и отпечатък / е 87.29%. Получената от нас чувствителност 86.11% е съвсем съпоставима с резултатите на цитираните автори.

Други автори намират , че чувствителността на бронхоскопската четкова биопсия е 74.36%, а специфичността – 81.82%.

По отношение на катетър биопсията се съобщават обобщени резултати от 67.3% диагностицирани случаи от всичките пациенти с карцином.

D.Li et al съобщават за много добри резултати при използването на катетър биопсията за диагностика на белодробния карцином. Чувствителността , която показват е 94.6% за видими тумори. Те смятат , че тази техника е с най-висока диагностична стойност.

Тук положителната и отрицателната предсказващи стойности са по-ниски в сравнение с хистологичните резултати : от 60.67% до 86.96%.

Изглежда , че приемането и изключването на карцином при положителна и отрицателна биопсия е малко по-малко вероятно в сравнение с хистологията.

На таблица 31 са показани стойностите получени от различни автори на оперативните характеристики на биопсичните резултати при различни системи на автофлуоресцентна бронхоскопия.

Табл. 31.Чувствителност и специфичност при различните автори и системи.

Автор	Система	Чувствителност (%)	Специфичност (%)
T W Jang et al	AFI	89	64
E Edell et al	Onco-LIFE	44	75
Häußinger L.	D-Light	82	58
Lam B.	SAFE - 1000	91	26
Herth F.J.F.	AFI	65	40

Chhajed P.N	LIFE	96	23
Cetti E.J.	AFI	93	82
B Zaric et al	AFI	93	92
P Lee et al	Onco-LIFE	88	80
Divisi D	SAFE 3000	100	60
Chiyo M.	AFI	80	83.3
Chen W.	Meta analysis	90	56
Sun J.	Meta analysis	94.7	60.9

От таблицата се вижда , че чувствителността варира от 44% до 100%. При двата метаанализа чувствителността е 90% и съответно 94.7%. Получената от нас чувствителност е 94.83% за хистологични резултати, а за цитологични – 86.11%. *Ueno K. et al.* получава чувствителност за откриване на тежки дисплазии и малигнени изменения от 94.7% с АФБ и 73.7% с ББС.

Специфичността се движи от 23%, 26% до 82% , 83.3% и 92%.

Получените от нас резултати за специфичността се движат от 52.83% при първи вариант хистологични резултати при АФБ до 80.19% при вторите варианти на групиране на резултатите от хистологичните изследвания.

При метаанализите тези стойности са 56% и 60.9%. Най-високи стойности за специфичност и чувствителност има в данните на *B. Zaric et al.* Той и неговия екип използва същата система, каквато използваме и ние – AFI. Така се обозначава автофлуоресцентната система произвеждана от Olympus, Japan.

Други автори , които използват тази система са E.J.Cetti , F. Herth , N. Ikeda , T.W. Jang и M. Chiyo.

Някои автори използват други ситеми , като например D-Light, която се произвежда от Karl Storz, Germany. Това, което я прави по-малко подходяща е факта, че се налага корекция на наблюдаващата техника. Изисква се бронхоскоп , специално конструиран, който включва филтър с

две различни позиции , съответно за модуса с бяла светлина и за този с флуоресцентна.

Onco-LIFE системата е използвана от автори като F. Herth , P. Lee е и M.Th.M van Rens. Тази система комбинира флуоресцентен и отразен образ с цел да се редуцира фалшиво позитивната флуоресценция. Тя се дължи на повишената васкуларизация, често свързана с възпалението във въздушните пътища. Тази система позволява комбинирана количествена оценка на интензитета на червеното отражение и на зелената флуоресценция чрез цифрово представяне на отношението на червения към зеления цвят в наблюдаваното място.

M.R.Stringer et al. използват системата Xillix LIFE lung System. АФБ беше първоначално развита в British Columbia Cancer Research Centre (Vancouver, BC, Canada) и става налична на пазара през 1998 г. Оригиналната система LIFE-Lung1 system използва хелиево-кадмиев лазер за осветяване и открива излъчваната червена и зелена автофлуоресцентна светлина с двуобразна intensified charge-coupled device (CCD) камера. Нормалната лигавица изглежда зелена , а ненормалната – червеникаво-кафява. Пренеопластичните и неопластичните изменения са с редуциран зелен цвят.

Други автори използват системи на други компании , като Pentax, Japan. Някои смятат, че методът има място в общата схема на скриниране на белодробния рак.

Има и колеги , които не отдават такова значение на АФБ, а някои като *Gabrecht T. et al.* въвеждат модифицирани системи за АФБ с цел повишаване на специфичността на изследването. Неговата система въвежда допълнителна червена светлина към стандартния автофлуоресцентен бронхоскоп използващ лилавия спектър.

Всички тези системи показват сходни резултати в посока на предимства пред светлинната бронхоскопия по отношение на диагностициране на премалигнените и малигнени ендобронхиални изменения.

Ако бронхоскопският кабинет разполага с такава апаратура, разбира се , че тя трябва да се използва в рутинната диагностична работа, като добавка към светлинната бронхоскопия. По-доброто визуализиране на епителиума и по-прецизно прицелване на биопсиите са значими предимства.

Недостатъците са високата цена и сравнително ниската специфичност.

12.6. Диагностика , проследяване и третиране на carcinoma in situ.

По принцип прогнозата на карцинома ин ситу , 0 стадий е отлична, особено в сравнение с резултатите от лечението на другите стадии на белодробния рак (74-91% 5 годишна преживяемост). На таблица 2 е представена класификацията на премалигнените лезии. Вижда се , че лигавицата трябва да измине определен път преди да стигне до критичния момент, който обсъждаме. Има различни мнения точно в тази точка. Например *P. George et al* смятат , че лечението трябва да се отсрочи докато хистологичните и рентгенологични доказателства за прогресия до инвазивен карцином не се появят. Други смятат, че ключовият момент е появата на ангиогенеза, която изразява промяната на лезията от интраепителиална в субмукозна. Тогава става и промяната в оцветяването на лигавицата при автофлуоресцентната бронхоскопия. За сравнение, само 29% от CIS се откриват чрез светлинна бронхоскопия.

При първия случай приложихме само ендобронхиално лечение, един сеанс и няколко контролни автофлуоресцентни бронхоскопии. Още повече , че пациентът отказа оперативна намеса. Такъв подход се прилага рутинно от различни автори, но един от най-изявените центрове е този на *T.Sutedja* в Амстердам. Други автори спекулират с мястото на CIS поставяйки го заедно с умерената и тежката дисплазия в групата на преинвазивните лезии. Има мнение, че тази група изменения могат , както да прогресират спонтанно, така и да регресират спонтанно.

При втория случай се приложи оперативно лечение и вероятно това бе най-добрият подход, защото хистологичният резултат от оперативен материал показва ангажиране от тумора и на субмукозата. В тези случаи определено оперативното лечение има предимство пред проследяването. А самото проследяване може добре да се осъществи с АФБ .

При третия случай се получи случайно излекуване, чрез екстирпирание на тумора от самата щипкова биопсия. Такъв подобен случай е описан от *R.Snyder*.

Описаните подходи се оказаха ефективни при лечението на пациенти с CIS. Тази информация се използва при създаването на алгоритъма за проследяване и третиране.

12.7. Ранна диагностика на ендобронхиалните премалигнени лезии, проследяване , ендобронхиално третиране и хемопревенция на белодробния рак.

Ранното откриване и биопсиране на премалигнени ендобронхиални лезии , както вече се установи, става по-добре чрез използването на АФБ. За разлика от белодробния карцином, където процеса на диагностика е в повечето случаи една бронхоскопия , при дисплазиите се налага проследяване във времето. В зависимост от новия резултат се предприема някакво действие или се продължава с проследяването.

Няма единно мнение какво поведение да се предприема, както и дали да се използва хемопревенция и каква.

Хемопревенцията се определя като диетични или фармакологични вмешательства с цел забавяне или регресия на процеса на развитие на премалигнените лезии до малигнени.

Осъществяването на тези мерки е възможно само при хора , които са изложени на риск или имат открити премалигнени лезии или и двете състояния. Нормалната карциногенеза при белодробния рак се развива за 20-30 години , така че от тази гледна точка това заболяване е идеално за хемопревенция.

Първичната хемопревенция се извършва на високорисковата група пушачи с цел да не се развие това заболяване, вторичната – на пациенти с вече открити премалигнени лезии / ендобронхиални дисплазии – среднотежка и тежка и атипична аденоматозна хиперплазия /. Втората е най-трудна за провеждане, защото тези пациенти дори да се открият не проявяват голямо желание за проследяване. На таблица 32 е показана вероятността от възникване на инвазивен карцином.

Табл. 32. Степен на вероятност за дегенериране до белодробния рак .

Вид изменение	Процент дегенериране до карцином
---------------	----------------------------------

Лека дисплазия	2.5 – 6.1%
Умерена дисплазия	11%
Тежка дисплазия	19-46%
CIS	87.5%
Плоскоклетъчен папилом	8 - 40% + 13%

Третичната хемопревенция се прилага, когато пациентите имат предишен тумор на респираторния или храносмилателен тракт с цел да не рецидивира след лечение или да не се появи нов тумор. Рискът от развитие на белодробен карцином при тази група е 2-3 % на година след развитието на първичния тумор.

Смята се , че около 11% от пушачите развиват белодробен рак и на практика тази група би трябвало да бъде обект на хемопревенция .

Понеже няма валидирани биомаркери на канцерогенезата то откриването на подходящите пациенти на практика става при извършването на КАТ или бронхоскопия. Въвеждането на новите техники, като например КАТ на бели дробове с ниско рентгеново облъчване и автофлуоресцентната бронхоскопия дават по-добри възможности в това отношение и позволяват реално да се обърне внимание на този факт .

За извършването на хемопревенцията се използват няколко групи медикаменти: антиоксиданти, нестероидни противовъзпалителни средства, кортикостероиди, витамин Д и много други. От всички тях инхалаторните кортикостероиди изглежда , че имат такъв ефект. *Parimon et al.* смятат, че употребата им при пациенти с ХОББ има дозозависим ефект при намаляване на честотата на съпътстващите случаи с белодробен рак. Обаче при рандомизирано , плацебо контролирано изследване на инхалаторен Будезонид при пушачи с персистиращи белодробни нодули на КАТ не е намерена регресия на измененията независимо дали са били солидни или не. По същия начин рандомизирано проучване на инхалаторен Будезонид при пациенти пушачи с ендобронхиални дисплазии не показва регресия на измененията. Тези противоречиви резултати показват , че отношенията канцерогенеза – канцерорегресия са по-сложни при хората, защото при модел на канцерогенезата при мишки кортикостероидите инхибират прогресирането на лезиите от хиперплазия до карцином и могат да намалят развитието на тумора. Използваните дози инхалаторен кортикостероид са 1200 – 1600 мкг на ден.

Проучванията сочат , че витамин Д има значим антипролиферативен ефект ин витро, ин виво, на животински и на човешки туморни модели включително и на плоскоклетъчен белодробен рак .

Като пример на диетична хемопревенция може да се посочи чаят. Зеленият чай е доказано , че инхибира развитието на белодробния рак при мишки третиран с специфични за тютюна канцерогени.

На таблица 33 са показани резултатите от различни мерки за намаляване на честотата на белодробния рак.

Табл. 33. Мерки за намаляване на честотата на белодробния рак.

Мярка	Ефект	Проучване	Автор
Отказване от тютюнопушене	55% намалена честота в сравнение с контролната група	Lung Health Study	Anthonisen,N.R. et al.
КАТ скрининг	20% намалена смъртност при високорискови пушачи	The National Lung Screening Trial (NLST)	Aberle, D.R. et al.
Хемопревенция	?	Phase 3 chemoprevention trials	
Ранно откриване и ендобронхиално лечение	?	?	Johannes M.A. et al.

Прилагането на хемопревенция и ендобронхиално проследяване на пациентите с премалигнени лезии остава открит въпрос очакващ своето развитие в бъдеще.

13. Изводи.

1. И двата метода, АФБ и ББС дават доста сходни резултати при диагностицирането на ЕБД и белодробния рак.
2. АФБ има предимство по отношение на чувствителността при откриването на премалигнените и малигнените ендобронхиални лезии.
3. Поради по-високата си чувствителност АФБ е по-подходяща за диагностициране и проследяване на ендобронхиални премалигнени лезии.
4. Биопсирането на суспектните за малигнени ендобронхиални лезии повишава чувствителността и на ББС и на АФБ .
5. Изключването на малигнено ендобронхиално заболяване е с по-малки възможности и при двата метода .
6. Диагностичните параметри на използваните методи са напълно съпоставими с данните от литературата.
7. Получените резултати дават възможност за изграждане на алгоритъм за проследяване на пре/малигнените изменения, хемопревенция и ендоскопско третиране.

14. Приноси.

1. За първи път в България се прави проучване на използването на автофлуоресцентната бронхоскопия при диагностициране на премалигнени и малигнени ендобронхиални лезии.
2. Определени бяха диагностичните възможности (чувствителност, специфичност, положителна и отрицателна предсказваща стойност) на ББС и АФБ при на малигнените и премалигнените ендобронхиални лезии.
3. Изработен бе алгоритъм за проследяване на пациентите с пре/малигнени ендобронхиални изменения и тяхното третиране .

15. Списък на научните трудове, свързани с дисертационния труд.

- Публикации в български списания

1. **В.Андреев**, Н. Янев, С. Станимиров. Хемопревенция на белодробния рак. Med Magazine, 39, ноември 2016 ,68-70, ISSN 1314-9709.
2. **В.Андреев**, Н.Янев, С. Станимиров, Т. Веселинова, И. Иванов , С . Поповска , П.Христова. Ендобронхиалната дисплазия при бронхоскопирани пациенти. In Spiro, Брой № 3 (36) / юни 2016, 37-41, ISSN 1313-4329.
3. **В.Андреев**. Ендобронхиални лечение на преканцерозни лезии. MedPost. Брой 26, ноември-декември, 2017, 22-23, ISSN 2367-6469.
4. **Andreev V**, Yanev N, Stanimirov S, Ivanov I, Popovska S, Hristova P, Ivanov Y. Autofluorescence and White Light Bronchoscopy in the Diagnosis of Endobronchial Malignant Lesions. Folia Med . 2018 Sep 1;60(3):439-446, ISSN 0204–8043.
5. **Andreev V**, Petrov D, Ivanov I, Ivanov. Y. A case of “Microinvasive carcinoma of the bronchus” . J Biomed Clin Res. 11, 2, 2018, 150-154, ISSN 1313-6917. 

- Резюмета от участие в научни форуми в страната

1. **В.Андреев**, Н.Янев, С.Станимиров, Я.Иванов. Автофлуоресцентна бронхоскопия при преценка на ендобронхиални лезии. Пети Конгрес на Българското дружество по белодробни болести- Интер експо център – София. 5-8.06.2014, 68.
2. **В.Андреев**, Н.Янев , С.Станимиров , Т. Веселинова , И. Иванов , С Поповска, П.Христов, Я.Иванов. Автофлуоресцентна бронхоскопия при пациенти с премалигнени ендобронхиални лезии. Шести конгрес на българското дружество по белодробни болести. Торакална медицина, VIII, 1, прил.1,2016, 32, ISSN 1313-9827.

