

© Коллектив авторов, 1999
УДК 616.24-006.6-073.756.8

П. Г. Брюсов, В. А. Хайленко, В. В. Леонова

ДИАГНОСТИЧЕСКАЯ ЗНАЧИМОСТЬ КОМПЛЕКСНОГО ИСПОЛЬЗОВАНИЯ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ И ОПУХОЛЕВЫХ МАРКЕРОВ В ОЦЕНКЕ СТЕПЕНИ ПОРАЖЕНИЯ ВНУТРИГРУДНЫХ ЛИМФАТИЧЕСКИХ УЗЛОВ ПРИ РАКЕ ЛЕГКОГО

НИИ клинической онкологии; кафедра хирургии
Государственного института усовершенствования
врачей МО РФ

В последние годы рак легкого стал одной из самых распространенных форм злокачественных опухолей. Ожидается дальнейший прирост заболеваемости раком легкого к 2005 г. по сравнению с 1980 г. у мужчин в 1,4 раза, а у женщин в 1,2 раза [6]. Вследствие этого уже сейчас в структуре заболеваемости злокачественными новообразованиями населения России рак легкого у мужчин занимает первое место. В России около 63% больных раком легкого, находящихся при жизни на учете, умирает, не прожив и года после установления им диагноза, а 5-летний рубеж переживают лишь 5—12% больных [3, 4, 7].

Общепризнано, что одним из основных факторов, влияющих на продолжительность жизни больных, является распространенность опухолевого процесса. Обобщенный статистический анализ результатов радикального хирургического лечения показал, что имеется достоверное различие выживаемости больных без метастазов и с метастазами во внутригрудные лимфоузлы [8].

Кроме того, определение состояния внутригрудных лимфоузлов имеет важное значение при выборе метода хирургического лечения. Целесообразность операций, выполняемых при опухолях, вышедших за пределы органа, длительное время обсуждается в литературе, в то же время они являются неотъемлемой частью хирургии рака легкого, так как значительное число больных выявляется в III стадии заболевания [8].

На сегодняшний день большинством авторов признана неоспоримая ценность компьютерной томографии (КТ) в диагностике метастатического поражения внутригрудных лимфоузлов. При интерпретации данных КТ на регионарное метастазирование указывает увеличение диаметра лимфоузлов более 1,5 см. По данным литературы, при таких установках точность КТ до операции составила 78%, чувствительность — 71%, специфичность — 79%. Однако, несмотря на высокие диагностические возможности, и при этом методе исследования существуют определенные трудности интерпретации данных [2]. Число ложноотрицательных заключений колеблется от 18 до 40%. Ложноположительные заключения встречаются с частотой 4,5—38% и являются, как правило, следствием того, что воспалительную гиперплазию и метастатическое поражение лимфоузлов дифференцировать по данным КТ крайне трудно или невозможно [1, 7].

С целью получения дополнительной информации о состоянии внутригрудных лимфоузлов мы постарались дать оценку диагностической значимости комплексного применения КТ и опухолевых маркеров.

P.G.Bryusov, V.A.Khailenko, V.V.Leonova

COMPUTED TOMOGRAPHY IN COMPLEX WITH TUMOR MARKER MEASUREMENT: DIAGNOSTIC SIGNIFICANCE IN ASSESSMENT OF INTRATHORACIC LYMPH NODE INVOLVEMENT IN LUNG CANCER

Chair of Surgery,
Institute for Advanced Medical Training, RF Health
Ministry

Over the last years lung cancer became one of the most common malignancies. As expected lung cancer incidence will rise 1.4-fold in men and 1.2-fold in women in 2005 as compared to 1980 [6]. Lung cancer is the most common malignancy in Russian male population. In Russia about 63% of lung cancer patients die within a year from diagnosis, the 5-year survival being 5-12% [3,4,7,9].

Disease advance is a principal factor of the patients' life expectancy. Statistical analysis of results of radical surgery has demonstrated that there is a significant difference in survival of lung cancer patients with and without intrathoracic lymph node metastases [8].

Besides, evaluation of intrathoracic lymph node status is important for the choice of surgery. There has been much dispute on whether surgery was reasonable for lung cancer exceeding the lung boundaries while most cases have stage III disease at diagnosis [8].

Computed tomography (CT) is a recognized method of the diagnosis of intrathoracic lymph node involvement. Lymph node enlargement beyond 1.5 cm in diameter is considered CT evidence of regional metastasis of lung cancer. According to the published data CT provides a 78% preoperative accuracy, a 71% sensitivity and a 79% specificity. However, there are some difficulties in interpretation of CT findings [2,10]. False negative conclusions are 18 to 40%. False positive conclusions are made in 4.5 to 38% of cases mainly due to failure to differentiate inflammatory hyperplasia and metastatic involvement of lymph nodes basing on CT findings [1,7].

We attempted a complex assessment of intrathoracic lymph node status basing on CT and measurement of tumor markers.

Materials and Methods. Chest CT together with measurement of serum tumor markers was performed in 79 patients with lung cancer (74 males and 5 females) aged 38 to 74 years. Involvement of bronchopulmonary lymph nodes was detected by CT in 26 (32.9%) patients, the affection of bronchopulmonary and mediastinal lymph nodes was found in 53 (67.1%) patients.

Measurement of serum tumor markers (CEA, NSE, CA-19-9) was made by immunoperoxidase «sandwich» assay using double-specificity monoclonal antibodies supplied by DIALplus (Russia-Switzerland).

We studied serum cancer markers in lung cancer patients with different degree of intrathoracic lymph node involvement and no evidence of distant metastases, tumor morphology being not taken into consideration.

Diagnostic sensitivity, specificity and efficacy of the tests in question

Материалы и методы. КТ органов грудной полости с одновременным определением опухолевых маркеров в сыворотке крови была выполнена 79 больным раком легкого (74 мужчины и 5 женщин) в возрасте от 38 до 74 лет. Изолированное поражение лимфоузлов бронхопульмональной группы по данным КТ было диагностировано у 26 (32,9%) больных, в сочетании с поражением медиастинальных лимфоузлов — у 53 (67,1%) пациентов.

Исследование опухолевых маркеров (РЭА, HCE, CA-19-9) в сыворотке крови выполнено твердофазным иммунопероксидазным методом типа «сэндвич» на основе моноклональных антител двойной специфичности коммерческих наборов СП «ДИАгнос» (Россия — Швейцария).

Мы исследовали уровни онкологических маркеров в сыворотке крови больных раком легкого при различной степени поражения внутригрудных лимфоузлов без учета морфологической структуры опухоли и при отсутствии признаков отдаленного метастазирования.

Диагностическую чувствительность, специфичность и эффективность применяемых методик обследования больных рассчитывали по общепринятой методике [5]. При расчетах диагностических критериев в качестве референтной группы были взяты пациенты, у которых отсутствие метастатического поражения внутригрудных лимфоузлов (N0) было подтверждено гистологическим исследованием операционного препарата. Достоверно указывающим на наличие метастазов в лимфоузлах мы считали превышение уровней нормальных величин 2 маркеров и более при нераспознанных метастазах после КТ-исследования и нормальное содержание всех маркеров по дескриптору N0 при ложноположительном заключении КТ о наличии пораженных лимфоузлов.

Результаты и обсуждение. В табл. 1 приведены различия уровней онкологических маркеров по дескриптору N.

При отсутствии метастатического поражения регионарных лимфоузлов уровни РЭА, HCE и CA-19-9 ни в одном случае не превысили показателей нормы и были достоверно ($p < 0,05$) ниже по сравнению с их уровнями при наличии метастазов в лимфоузлах, отмечаемых дескрипторами N1, N2 и N3. Уровень CA-19-9 при поражении перибронхиальных и (или) лимфоузлов корня легкого также не превысил нормальные величины. Для РЭА средние уровни маркера по дескрипторам N1, N2, N3 достоверно ($p > 0,05$) не отличались между собой, но превышали показатели нормы.

Однако концентрации HCE и CA-19-9 достоверно ($p < 0,05$) возрастали по мере распространенности метастатического поражения внутригрудных лимфоузлов, максимально высокое содержание маркеров в крови отмечено при дескрипторе N3.

В табл. 2 представлены данные диагностических критериев комплексного использования КТ и опухолевых маркеров в оценке метастатического поражения интраторакальных лимфоузлов.

Несмотря на явную зависимость повышения уровней онкологических маркеров от степени поражения регионарных лимфатических коллекторов грудной полости, сравнительная оценка их диагностической значимости явно уступала таковой при использовании КТ. Диагностическая чувствительность опухолевых маркеров по дескрипторам N1 и N2+N3 оказалась достаточно низкой и 52%, в то время как при проведении КТ она составила 71,4 и 76,2% соответственно. Однако диагностическая специфичность опухолевых маркеров оказалась выше и достигла 85,6%, в то время как при использовании КТ она равнялась 75%. При комплексном использовании этих двух методов возросли все параметры диагностической значимости за счет уменьшения количества ложноотрицательных и ложноположительных заключений. Диагностические параметры комплексного применения по дескрипторам N1 и N2+N3 составили: чувствительность — 84,2 и 91,7%, эффективность — 85,7 и 92,5% соответственно, диагностическая специфичность — 93,8%.

Таблица 1

Table 1

Средний уровень маркеров у больных раком легкого в зависимости от наличия метастазов во внутригрудных лимфоузлах

Mean tumor marker contents in lung cancer patients with respect to intrathoracic lymph node metastatic involvement

Маркер	Метастазы во внутригрудные лимфоузлы			
	N0	N1	N2	N3
РЭА, нг/мл CEA, ng/ml	4,3±1,6* (n=50)	9,4±2,8 (n=20)	9,8±2,8 (n=42)	11,3±5,2 (n=14)
HCE, нг/мл NSE, ng/ml	3,9±1,2* (n=14)	27,0±3,2** (n=6)	49,3±8,6 (n=22)	102,3±42,8 (n=12)
CA-19-9, ед/мл CA-19-9, units/ml	5,9±4,9** (n=14)	23,9±7,2** (n=6)	72,4±20,6 (n=22)	96,9±25,2 (n=12)
	N0	N1	N2	N3
Markers	Intrathoracic lymph node metastases			

Примечания. * — достоверность различий ($p < 0,05$) в сравнении с N1, N2, N3 для РЭА и HCE, ** — достоверность различий ($p < 0,05$) в сравнении с N2, N3 для HCE и CA-19-9. Note. *, significance of differences ($p < 0,05$) in comparison with N1, N2, N3 for CEA and NSE, **, significance of differences ($p < 0,05$) in comparison with N1, N2, N3 for NSE and CA-19-9.

were calculated by standard methods [5]. Lung cancer patients without intrathoracic lymph node metastases (N0) as verified histologically made up a reference group in calculations of diagnostic criteria. Abnormal increase in 2 or more markers in cases with negative CT findings and normal content of all markers in cases with false positive CT findings were considered significant evidence of lymph node involvement.

Results and Discussion. Table 1 summarizes cancer marker contents with respect to N status of the patients. In all node-negative cases CEA, NSE and CA-19-9 were within the normal range and significantly ($p < 0,05$) lower as compared to N1, N2, and N3 cases. CA-19-9 was within the normal range in cases with the affection of peribroncheal lymph nodes and/or nodes of the root of the lung. Mean CEA concentrations demonstrated no significant ($p > 0,05$) difference between the N1, N2, N3 cases though were higher than the normal level.

NSE and CA-19-9 concentrations were significantly ($p < 0,05$) increasing with advance of metastatic involvement of intrathoracic lymph nodes to reach peak level in N3 cases.

Table 2 presents diagnostic significance of cancer marker tests and CT in assessment of metastatic affection of intrathoracic lymph nodes.

Although the cancer markers demonstrated apparent dependence upon degree of regional lymph node involvement their diagnostic significance was much lower than that of CT. Diagnostic sensitivity of the tumor markers in N1 and N2+N3 cases was rather low and reached 41.3% and 52%, respectively, against the respective CT rates 71.4% and 76.2%. However, the tumor markers demonstrated a higher diagnostic specificity 85.6% against 75% provided by CT. Complex evaluation of the two methods increased the significance of all diagnostic parameters due to reduction in false negative and false positive results. The following diagnostic parameters were achieved by the complex methodology in N1 and N2+N3 groups: sensitivity 82.2% and 91.7%, efficacy 85.7% and 92.5%, respectively, specificity 93.8%.

Таблица 2

Table 2

Диагностическая значимость (в %) КТ и определения опухолевых маркеров в комплексной оценке степени поражения внутригрудных лимфоузлов при раке легкого
Diagnostic significance (%) of CT plus tumor marker measurement in assessment of intrathoracic lymph node metastatic involvement in patients with lung cancer

Метод исследования	Чувствительность		Специфичность	Эффективность	
	N1	N2—N3		N1	N2—N3
КТ/СТ	71,4	76,2	75	75,6	76,5
Определение опухолевых маркеров Tumor marker measurement	41,3	52	85,6	67,4	69,6
КТ+определение опухолевых маркеров CT+tumor marker measurement	84,2	91,7	93,8	85,7	92,5
Investigation method	N1	N2—N3	Specificity	N1	N2—N3
	Sensitivity			Efficacy	

Как видно, средние уровни РЭА, НСЕ и СА-19-9 достоверно повышались при возрастании степени поражения метастазами регионарного лимфатического коллектора. Однако при этом для всех онкологических маркеров отмечена достаточно низкая диагностическая чувствительность. Учитывая тот факт, что метод КТ не всегда позволяет определить истинную степень вовлечения в опухолевый процесс внутригрудных лимфоузлов, что нередко приводит к ложноотрицательным заключениям, мы использовали совместное применение КТ и опухолевых маркеров, что позволило улучшить качество предоперационной уточняющей диагностики и выбрать оптимальный объем хирургического вмешательства.

Выводы. 1. Уровень опухолевых маркеров достоверно возрастает в зависимости от степени вовлечения в опухолевый процесс медиастинальных лимфоузлов.

2. Комплексное использование КТ органов грудной клетки и опухолевых маркеров позволяет получить дополнительную информацию о состоянии внутригрудных лимфоузлов, что важно при выборе оптимального объема операции.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Давыдов М. И., Полоцкий Б. Е. Рак легкого. — М., 1994.
2. Лепихин Н. М., Терновой С. К. // Вестн. рентгенол. — 1987. — № 2. — С. 27—35.
3. Павлов А. С., Пирогов А. Х., Трахтенберг А. Х. Лечение рака легкого. — М., 1979.
4. Пожарисский К. М., Пучков Ю. Г., Климашевский В. Ф. Общая онкология: Руководство для врачей / Под ред. Н. П. Напалкова. — Л., 1989. — С. 168—193.

In summary, mean CEA, NSE and CA-19-9 levels were significantly increasing with degree of regional lymph node metastatic involvement. However, all the markers demonstrated rather low diagnostic sensitivity. Since CT sometimes fails to evaluate accurately degree of metastatic involvement of intrathoracic lymph nodes which leads to false negative conclusions we used both CT and tumor marker measurements to improve preoperative diagnosis and choice of optimal surgery.

Conclusions. 1. Tumor marker content is increasing in a statistically significant manner with degree of mediastinal lymph node involvement.

2. Chest CT in complex with tumor marker measurement provide more exact information about intrathoracic lymph node status which is important for the choice of optimal surgery.

5. Ткачева Г. А., Балаболкин С. И., Ларичева И. П. Радиоиммуннохимические методы исследования. — М., 1983.
6. Трапезников Н. Н. // Науч.-практ. конференция «Актуальные проблемы клинической онкологии»: Тезисы докладов. — М., 1995. — С. 1—2.
7. Трахтенберг А. Х., Кузьмин И. В. // Ранняя онкологическая патология. — М., 1985. — С. 167—203.
8. Харченко В. П., Кузьмин И. В. Рак легкого. — М., 1994. — С. 479.

Поступила 09.02.98 / Submitted 09.02.98