

*Н. В. Белоусова, А. Б. Очиргоряев, Л. Ф. Романова,
В. А. Хайленко*

КОМПЛЕКСНАЯ ФИБРОБРОНХОСКОПИЯ В ДИАГНОСТИКЕ ПЕРИФЕРИЧЕСКОГО РАКА ЛЕГКОГО

НИИ клинической онкологии

В настоящее время достигнут значительный прогресс в диагностике рака легкого благодаря внедрению эндоскопической волоконной техники, совершенствованию рентгеновской аппаратуры, улучшению цитоморфологических методов исследований. Диагностика периферических, или так называемых шаровидных, образований в легких представляет собой сложную задачу. В доступной нам отечественной и зарубежной литературе имеются публикации, посвященные ранней диагностике периферического рака легкого, в которых большинство авторов утверждают, что наиболее сложной является дифференциальная диагностика округлых образований в легких, связанная с многообразием заболевания со сходной рентгенологической картиной [2, 4, 5, 9, 10, 13, 14, 16].

В арсенале бронхолога имеется целый ряд методик забора материала: катетеризация мелких бронхов под рентгенологическим контролем, получение соскобов при помощи браш-биопсии, трансбронхиальная пункция, щипцовая биопсия, бронхоальвеолярный лаваж (БАЛ). Эти методы позволили повысить результативность и у большинства больных морфологически верифицировать диагноз [1, 3, 7, 8, 11, 12, 15].

В настоящее время привлекают внимание исследователей работы, связанные с изучением локального бронхиального иммунитета, диагностического значения опухолевых маркеров в бронхоальвеолярных смывах (БАС) и в сыворотке крови [6].

Все вышеизложенное свидетельствует о том, что, несмотря на достигнутые определенные успехи, диагностика периферических образований, их дифференциация во многом требуют улучшения и оптимизации комплекса мероприятий при этой патологии бронхолегочной системы. Это явилось основанием для настоящей работы, направленной на детальное изучение различных аспектов проблемы ранней диагностики периферического рака легкого.

Проведен анализ историй болезни 298 больных с периферическими новообразованиями, которым выполнены 312 бронхоскопических исследований, из них у 194 под местной анестезией с катетеризацией и забором материала для морфологического исследования, у 42 под рентгенологическим контролем, у 90 со срочным цитологическим исследованием и у 91 больного выполнен БАС для определения опухолевых маркеров.

Обычно затруднена дифференциальная диагностика между периферическим раком легкого, доброкачественными опухолями, шаровидными неспецифическими хроническими пневмониями, туберкулезом, саркоидозом Бека, паразитарными и непаразитарными кистами, хро-

*N. V. Belousova, A. B. Ochirgoryaev, L. F. Romanova,
V. A. Khailenko*

COMPLEX FIBROBRONCHOSCOPY IN THE DIAGNOSIS OF PERIPHERAL LUNG CANCER

Research Institute of Clinical Oncology

The advance in the diagnosis of lung cancer is primarily due to the employment of fiberoptic endoscopy, the updating of x-ray apparatus and the improvement of cytomorphological investigation techniques. The diagnosis of peripheral or so called spherical lung neoplasms is a difficult problem. Most of foreign and Russian publications on early diagnosis of peripheral lung cancer consider differential diagnosis of spherical lung neoplasms to be the most difficult because of the wide variety of lesions with a similar x-ray pattern [2, 4, 5, 9, 10, 13, 14, 16].

There are a number of sample taking techniques applied in bronchology including x-ray controlled catheterization of small bronchi, brush biopsy, transbronchial needle biopsy, bronchoalveolar lavage (BAL). These methods have improved the diagnosis and allow its morphological verification in most cases [1, 3, 7, 8, 11, 12, 15].

Study of local bronchial immunity and diagnostic value of tumor markers in bronchoalveolar washings (BAW) and serum is currently in the focus of attention [6].

Thus, notwithstanding the advances in the diagnosis of peripheral neoplasms there is much room for improvement and optimization of the diagnostic techniques for better differential diagnosis of the bronchopulmonary lesions. The purpose of this investigation was to study in detail various aspects of the problem of early diagnosis of peripheral lung cancer.

The study was performed in 298 cases with peripheral neoplasms. The patients underwent 312 bronchoscopic investigations including catheterization and sample taking for morphological study under local anesthesia (194), x-ray controlled bronchoscopy (42), urgent cytology (90), BAL and determination of tumor markers (91).

It is usually difficult to differentiate peripheral lung cancer from benign tumors, spheroid non-specific chronic pneumonia, tuberculosis, Boeck's sarcoidosis, parasitic and non-parasitic cyst, chronic abscess. The diagnostic errors are mainly due to insufficient or untimely application of modern methods of investigation, incorrect interpretation of x-ray findings in many chronic diseases with symptoms similar to lung malignancies or complications of lung cancer such as pneumonia, atelectasis, pleuritis, as well as in distant metastases mistaken for the primary disease because their clinical patterns are similar.

Efficacy of x-ray in the diagnosis of peripheral lung tumors is shown in table 1.

The absence of specific x-ray signs differentiating lung cancer and non-neoplastic spheroid lesions was the reason of 43 (16.4%) diagnostic errors, including 31 (12.1%) hy-

ническими абсцессами. Причиной диагностических ошибок являются недостаточное или несвоевременное использование современных методов исследования, неправильная трактовка рентгенологических данных многих хронических заболеваний, проявляющихся общими со злокачественными опухолями легкого симптомами, осложнения при раке легкого в виде пневмонии, ателектаза, плеврита, а также проявления отдаленных метастазов, когда их считают основными заболеваниями, если клиника их преобладает над клиникой основного заболевания.

Возможности рентгенологического метода в диагностике периферических образований легких представлены в табл. 1.

Отсутствие специфических рентгенологических признаков в дифференциальной диагностике между раком легкого и неопухолевыми шаровидными образованиями вызвало трудности в постановке диагноза у 43 (16,4%) больных, причем у 31 (12,1%) из них отмечена гиподиагностика первичного периферического рака легкого (10,5%). В 11 (3,7%) случаях имела место гипердиагностика. Окончательный диагноз был установлен только после морфологического исследования материала, полученного при комплексном бронхологическом исследовании.

Фибробронхоскопия (ФБС) является методом оценки состояния слизистой оболочки трахеобронхиального дерева и позволяет визуально определить прямые и косвенные признаки опухолевой и неопухолевой патологии при периферических образованиях в легких, а также получить материал для морфологического исследования.

Изучение эндоскопических признаков при периферическом раке легких показало, что только прямые признаки, а именно сочетание опухолевого образования с инфильтрацией стенок мелких ветвей бронхиального дерева (наблюдалось в 3,9% случаев), являются достоверные и специфичными (табл. 2). Остальные эндоскопические признаки косвенно могут указывать на наличие рака, но не являются ни точными, ни достоверными, ни специфичными. Следовательно, эти признаки являются только уточняющими со стороны бронхиального дерева для локализации патологического процесса. Однако на основании их нельзя провести дифференциальную диагностику.

ФБС в виде самостоятельного метода исследования выполнена у 124 больных, причем у 114 из них выявлен рак легкого и у 10 — другая патология. Проводились оценка состояния слизистой оболочки бронхиального дерева и выявление прямых и косвенных признаков опухолевой патологии, которая проекционно указывала на локализацию патологического процесса.

ФБС, выполненная с учетом рентгенологических данных и эндоскопических признаков, с катетеризацией и забором материала различными методами для цитологического исследования позволила верифицировать диагноз у всех больных, в 24,6% случаев не была уточнена форма рака. Однако у 33 (30%) больных возникла необходимость повторной бронхоскопии для верификации диагноза (табл. 3).

Одним из методов, позволяющих прицельно получить субстрат опухоли, является ФБС с катетеризацией под рентгенологическим контролем (табл. 4).

подиагнозов и 11 (3,7%) гипердиагнозов of primary peripheral lung cancer (10,5%). The final diagnosis was made by morphological investigation.

Fibrobronchoscopy (FBS) is a method of investigation of tracheobronchial mucosa which allows visual detection of direct and indirect signs of neoplastic or non-neoplastic peripheral lung lesions and provides material for morphological investigation.

Analysis of endoscopic pattern of peripheral lung cancer has shown that direct signs such as the presence of a tumor and the invasion of small bronchus walls (detected in 3.9% of the cases) are the only certain and specific characteristics of the lesion (table 2). Other endoscopic signs, though indirectly suggestive of lung cancer, are not accurate, significant or specific. These signs therefore can just specify the disease site, but are not sufficient for the differential diagnosis.

FBS alone was performed in 124 patients (114 lung cancers and 10 other pathologies) to analyze bronchial mucosa and to detect direct and indirect signs of neoplastic disease.

The FBS performed with due account of x-ray and endoscopic signs and including catheterization and sampling for cytological investigation allowed diagnosis verification in all cases, though cancer type was not specified in 24.6% of the cases. Re-bronchoscopy was performed to verify the diagnosis in 33 (30%) cases (table 3).

FBS with x-ray controlled catheterization allows target sampling of tumor substrate (table 4).

Jointly with the Unit for X-Ray Diagnostic Techniques we performed 42 FBS with target catheterization using x-ray contrast catheters. The diagnosis of peripheral lung cancer was confirmed in 24 (57.2%) and disproved in 18 (42.8%) cases. The verified cancer types were squamous cell carcinoma (10, 41.6%), adenocarcinoma (6, 25%), small-cell carcinoma (1, 4.1%), undifferentiated carcinoma (2, 8.3%). Cancer morphology was not specified in 5 (20.8%) cases. The x-ray controlled FBS was carried out using a Pantoscope-3 apparatus with a television converter from Siemens.

Shortening the period of verification of peripheral lung cancer diagnosis is of great importance for the choice of treatment strategy and the disease prognosis. FBS with urgent cytology allows diagnosis verification just on completion of the FBS. The cytologists works in close vicinity to the patient and the methodology of bronchial sampling may be corrected depending upon quantity and quality of specimens derived.

The urgent cytology was supported by routine cytological laboratory investigation of smears. Comparison of results of urgent and routine cytological investigation as performed in 90 cases revealed no disparities in interpretation of the cytological patterns. Case distribution with respect to tumor cytology is presented in table 5.

In spite of the use of modern instrumental morphological investigations the differential diagnosis of cancer and pneumonia, bronchitis, sarcoidosis or benign tumors is rather difficult which increases the number of cases with advanced lung cancer.

Т а б л и ц а 1

T a b l e 1

Возможности рентгенологического метода в диагностике периферических образований легких
Efficacy of x-ray in the diagnosis of peripheral lung lesions

Рентгенологический диагноз		Число больных		Окончательный диагноз		Ошибка диагностики	
		абс.	%	число больных		гиподиагностика	гипердиагностика
				абс.	%		
Однозначная интерпретация:	Definite interpretation						
рак легкого	lung cancer	216	73,4	256	87	—	11 (3,7)
хроническая шаровидная пневмония	chronic spheroid pneumonia	7	2,4	19	6,5	—	—
Труднодифференцируемый рак:	Problem differentiation						
хроническая пневмония	chronic pneumonia	21	7,2	—	—	—	—
туберкулез, саркоидоз Бека	tuberculosis, Boeck's sarcoidosis	17	5,8	12	4,3	5 (1,7)	—
абсцесс	abscess	16	5,5	4	1,3	12 (4,3)	—
доброкачественная опухоль	benign tumor	2	0,6	2	0,6	—	—
киста	cyst	2	0,6	1	0,3	1 (0,3)	—
метастазы	metastases	13	4,5	—	—	13 (4,5)	—
Итого...	Total...	294	100	294	100	31 (10,5)	11 (3,7)
Diagnosis by x-ray		No.	%	No.	%	hypodiagnosis	hyperdiagnosis
				cases			
		Cases		Final diagnosis		Error diagnosis	

Примечание. Здесь и в табл. 2—5 в скобках указано число больных в процентах.

Note. Here and in tables 2-5 numerals in parentheses show percentage of patients.

Т а б л и ц а 2

T a b l e 2

Частота эндоскопических признаков периферического рака легкого и другой неопухолевой патологии легких
Rates of endoscopic signs of peripheral lung cancer and non-neoplastic lung lesions

Эндоскопические признаки		Периферический рак легкого	Хроническая шаровидная пневмония	Доброкачественная опухоль легкого	Абсцесс легкого	Киста легкого	Туберкулез и саркоидоз легкого
Прямые:	Direct						
опухоль в IV—VIII уровнях бронхиального дерева	tumor in levels 4—8 of the bronchial tree	10 (3,9)	—	—	—	—	—
инфильтрация стенок	wall infiltration	15 (5,8)	8 (42,1)	—	3 (75)	—	—
Косвенные:	Indirect						
расширение шпор субсегментарных ветвей	subsegmental branch spur enlargement	18 (7,03)	10 (52,63)	—	2 (50)	—	4 (30,76)
сужение бронхов IV—VIII порядка	narrowing of level 4—8 bronchi	28 (10,9)	16 (84,21)	—	—	—	3 (23,07)
деформация бронха	bronchus deformation	9 (3,5)	14 (73,68)	—	2 (50)	—	1 (7,69)
локальный эндобронхит	local endobronchitis	54 (21,09)	18 (94,73)	—	3 (75)	—	2 (15,38)
патологическая складчатость слизистой оболочки	pathological mucosal folds	16 (6,25)	15 (78,94)	—	1 (25)	—	10 (76,92)
повышенная кровоточивость слизистой оболочки	increased mucosal bleeding	103 (40,23)	19 (100)	—	1 (25)	—	6 (46,15)
визуально без патологии, но с кровоточивостью при аспирации	no visual pathology, bleeding on aspiration	64 (25,29)	4 (21,05)	—	3 (75)	—	—
без патологии	no pathology	—	—	2 (100)	1 (25)	1 (100)	—
Всего...	Total No. of cases...	256	19	2	4	1	13
Endoscopic signs		Peripheral lung cancer	Chronic spheroid pneumonia	Benign lung tumors	Lung abscess	Lung cyst	Lung tuberculosis and sarcoidosis

Т а б л и ц а 3

T a b l e 3

Морфологическая верификация при ФБС с катетеризацией
Morphological verification by FBS with catheterization

Морфологический вариант		Способ забора материала				Всего
		аспирация	соскоб	пункция	биопсия	
Плоскоклеточный рак	Squamous cell carcinoma	21 (18,42)	20 (17,5)	1 (0,87)	2 (1,75)	44 (38,59)
Аденокарцинома	Adenocarcinoma	10 (8,77)	7 (6,14)	2 (1,75)	4 (3,5)	23 (20,17)
Мелкоклеточный рак	Small cell carcinoma	3 (2,63)	2 (1,75)	2 (1,75)	2 (1,75)	9 (7,89)
Низкодифференцированный рак	Poorly differentiated carcinoma	4 (3,50)	3 (3,50)	—	3 (3,50)	10 (8,77)
Рак без уточненной морфологической верификации	Morphologically unspecified cancer	16 (14,03)	6 (5,26)	4 (3,5)	2 (1,75)	28 (24,56)
Итого...	Overall...	54 (47,3)	38 (33,33)	9 (7,89)	13 (11,4)	114 (100)
Morphological type		aspiration	brushing	puncture	biopsy	Total
Sampling technique						

Т а б л и ц а 4

T a b l e 4

Морфологическая верификация рака при ФБС под рентгеновским контролем
Morphological verification by x-ray controlled FBS

Морфологический вариант		Способ забора материала				Всего
		аспирация	соскоб	пункция	БАЛ	
Плоскоклеточный рак	Squamous cell carcinoma	3 (12,5)	4 (16,6)	1 (4,1)	2 (8,3)	10 (41,6)
Аденокарцинома	Adenocarcinoma	2 (8,3)	2 (8,3)	2 (8,3)	—	6 (25)
Мелкоклеточный рак	Small cell carcinoma	1 (4,1)	—	—	—	1 (4,1)
Недифференцированный рак	Poorly differentiated carcinoma	2 (8,3)	—	—	—	2 (8,3)
Рак без уточнения формы	Morphologically unspecified cancer	1 (4,1)	3 (12,5)	—	1 (4,1)	5 (20,8)
Итого...	Overall...	9 (37,5)	9 (37,5)	3 (12,5)	3 (12,5)	24 (100)
Morphological type		aspiration	brushing	puncture	BAL	Total
Sampling technique						

Т а б л и ц а 5

T a b l e 5

Морфологическая верификация диагноза рака при ФБС со срочным цитологическим исследованием
Morphological verification by FBS with urgent cytological investigation

Морфологическая классификация		Способ забора материала			Всего
		аспирация	соскоб	пункция	
Плоскоклеточный рак	Squamous cell carcinoma	13 (16,25)	15 (18,75)	4 (5)	32 (40)
Аденокарцинома	Adenocarcinoma	7 (8,75)	10 (12,5)	3 (3,75)	20 (25)
Мелкоклеточный рак	Small cell carcinoma	4 (5)	1 (1,25)	—	5 (6,25)
Недифференцированный рак	Poorly differentiated carcinoma	5 (6,25)	1 (1,25)	—	6 (7,5)
Рак без уточнения формы	Morphologically unspecified cancer	9 (11,25)	8 (10)	—	17 (21,25)
Итого...	Overall...	38 (47,5)	35 (43,75)	7 (8,75)	80 (100)
Morphological type		aspiration	brushing	puncture	Total
Sampling technique					

Нами совместно с отделением рентгенологических методов диагностики произведено 42 ФБС с прицельной катетеризацией рентгеноконтрастным катетером. В 18 (42,8%) случаях диагноз периферического рака был снят. В остальных 24 (57,2%) случаях были подтверждены различные формы рака. Так, плоскоклеточный рак был выявлен у 10 (41,6%) больных, аденокарцинома — в 6 (25%) случаях. Мелкоклеточный рак был верифицирован лишь 1 (4,1%) раз, недифференцированный рак — в 2 (8,3%) случаях и рак без уточненной морфологической верификации — в 5 (20,8%) случаях. ФБС под рентгенологическим контролем проводилась на аппарате с телевизионным преобразователем «Пантоскоп-3» (фирма «Simens»).

Сокращение сроков уточненной диагностики периферического рака имеет принципиально важное значение для выбора тактики лечения и прогноза заболевания. ФБС со срочным цитологическим исследованием является одним из методов, когда диагноз можно верифицировать непосредственно сразу после проведения ФБС. Работа врача-цитолога максимально приближена к больному и принципиальная особенность этого метода состоит в том, что в процессе исследования в зависимости от количества и качества полученного материала производится непрерывная коррекция путем выбора соответствующих методов забора материала из бронхиального дерева.

Срочное цитологическое исследование дублировалось плановым исследованием мазка в цитологической лаборатории. Из 90 случаев при сопоставлении результатов срочного и планового цитологического исследования расхождения в трактовке цитологической картины не было. Распределение больных по морфологической структуре представлено в табл. 5.

Несмотря на использование современных инструментальных, морфологических методов исследований, дифференциальная диагностика между опухолью и пневмониями, бронхитами, саркоидозом, доброкачественными новообразованиями встречает значительные трудности, что увеличивает число запущенных форм рака легкого.

В связи с этим назрела необходимость в разработке и клиническом применении новых диагностических качественных, объективных тестов, пригодных для скрининга и дифференциальной диагностики рака легкого.

С этой точки зрения на современном этапе перспективным является изучение опухолевых маркеров, число которых постоянно увеличивается, а методы их определения совершенствуются.

В нашей работе мы попытались оценить отдельные маркеры, а также их сочетание, последовательность в первичном скрининге и дифференциальной диагностике рака легкого, и, кроме того, провести предварительную оценку возможности использования опухолеассоциированных маркеров в формировании групп риска развития рака легкого.

Нами была прослежена корреляция между маркерами в сыворотке крови и БАС при периферическом раке легкого (табл. 6). Сразу же следует отметить, что достоверной корреляционной связи между маркерами крови: раково-эмбриональным антигеном (РЭА), β_2 -микроглобулином (β_2 -МГ), тканевым полипептидным антигеном

Таблица 6

Table 6

Уровни маркеров в крови и БАС при периферическом раке легкого ($M \pm m$)
Blood and BAW markers in peripheral lung cancer, $X \pm SD$

Маркер		Периферический рак	p
РЭА (кровь), мкг/л	CEA (blood), mcg/l	$48,2 \pm 7,4$	$< 0,05$
β_2 -МГ (кровь), мкг/л	Beta ₂ -MG (blood), mcg/l	$2,8 \pm 0,4$	« »
ТПА (кровь), ЕД/л	TPA (blood), U/l	$218,9 \pm 34,6$	« »
Ферритин (кровь), мкг/л	Ferritin (blood), mcg/l	$500,6 \pm 106,9$	« »
РЭА (БАС), мкг/л	CEA (BAW), mcg/l	$259,6 \pm 38,4$	« »
β_2 -МГ (БАС), мкг/л	Beta ₂ -MG (BAW), mcg/l	$34,4 \pm 10,1$	« »
ТПА (БАС), ЕД/л	TPA (BAW), U/l	$1461,44 \pm 151,0$	« »
Ферритин (БАС), мкг/л	Ferritin (BAW), mcg/l	$47,6 \pm 14,2$	« »
Markers		Peripheral cancer	p

It is necessary to develop and apply novel accurate objective methods of screening and differential diagnosis of lung cancer.

Study of tumor markers is promising in this respect, with the number of discovered tumor markers increasing and the methods of their evaluation being improved.

We attempted to evaluate the role of some markers and their combinations in primary screening and differential diagnosis of lung cancer as well as to assess the possibility of using tumor-associated markers in distinguishing patients at risk of lung cancer.

We discovered correlation of serum and BAW markers in lung cancer (table 6). It should be mentioned that there was no significant correlation of blood markers such as carcinoembryonic antigen (CEA), beta-2-microglobulin (beta₂-MG), tissue polypeptide antigen (TPA), ferritin, and the corresponding BAW markers (correlation coefficient less than 0.5).

The diagnosis by tumor markers faces certain problems associated with the fact that marker specificity is decreasing with increase in the method sensitivity. For instance, simultaneous determination of two significant markers of lung cancer such as TPA and CEA has a 81% sensitivity and a 77% accuracy while the method specificity reduces to 68%.

Mean BAW levels of CEA, beta₂-MG appeared significantly higher in lung cancer than in non-neoplastic diseases (table 7).

The diagnostic value was the greatest in BAW beta₂-MG (80%), blood ferritin (males) (55%), BAW total sialic acids and CEA (50%). Sensitivity for the rest of the markers was less than 50%. BAW beta₂-MG and CEA had the highest diagnostic significance (83% and 63%, respectively).

Таблица 7

Table 7

Уровни опухолевых маркеров у больных с опухолевой и неопухолевой патологией легких ($M \pm m$)
Tumor marker levels in patients neoplastic and non-neoplastic lung lesions, $X \pm SD$

Патология легких		РЭА (кровь), мкг/л	РЭА (БАС), мкг/л	β_2 -МГ (кровь), мкг/л	β_2 -МГ (БАЛ), мкг/л	ТПА (кровь), ЕД/л	ТПА (БАС), ЕД/л
Острая пневмония	Acute pneumonia	15,7 $\pm$ 3,2	182,8 $\pm$ 27,7	2,8 $\pm$ 0,5	7,5 $\pm$ 1,4	66,5 $\pm$ 6,0	717,3 $\pm$ 156,1
Хронические незлокачественные заболевания легких	Chronic benign lung disease	26,3 $\pm$ 6,0	176,2 $\pm$ 24,3	2,8 $\pm$ 0,1	10,0 $\pm$ 1,7	108,3 $\pm$ 22,9	826,6 $\pm$ 122,5
Туберкулез легких	Lung tuberculosis	17,5 $\pm$ 4,9	49,7 $\pm$ 15,5	2,3 $\pm$ 0,3	3,5 $\pm$ 0,9	102,8 $\pm$ 24,5	535,4 $\pm$ 137,8
Доброкачественная опухоль	Benign tumor	9,4 $\pm$ 2,1	129,1 $\pm$ 28,5	1,7 $\pm$ 0,1	17,5 $\pm$ 2,1	67,7 $\pm$ 5,4	381,5 $\pm$ 98,3
Рак	Cancer	45,0 $\pm$ 4,7	275,7 $\pm$ 23,2	2,6 $\pm$ 0,2	30,1 $\pm$ 4,8	210,9 $\pm$ 13,9	1505,2 $\pm$ 131,8
p	p	1,2 < 0,05	1,2 < 0,05	4,0 < 0,05	1,2 $\leq$ 0,05	1,2 $\geq$ 0,01	4,0 $\leq$ 0,001
		3,4 < 0,05	3,4 < 0,05	—	3,4 $\leq$ 0,05	3,4 $\geq$ 0,01	—
Lung pathology		CEA (blood)	CEA (BAW)	Beta ₂ -MG (blood)	Beta ₂ -MG (BAW)	TPA (blood)	TPA (BAW)

Таблица 8

Table 8

Концентрация опухолевых маркеров у больных с различной степенью дифференцировки для основных морфологических вариантов рака легкого
Tumor marker concentration with respect to differentiation of basic morphological lung cancer types

Степень дифференцировки рака легкого		РЭА, мкг/л	ТПА, ЕД/л	β_2 -МГ, мг/л
Плоскоклеточный высокодифференцированный	Squamous-cell highly differentiated	30,7 $\pm$ 6,1	237,0 $\pm$ 25,7	2,7 $\pm$ 0,3
Умеренно дифференцированный	Highly differentiated	16,1 $\pm$ 4,5	155,1 $\pm$ 23,5	2,4 $\pm$ 0,2
Низкодифференцированный	Poorly differentiated	72,9 $\pm$ 23,1	107,1 $\pm$ 10,8	2,2 $\pm$ 0,3
Аденокарцинома:	Adenocarcinoma			
высокодифференцированная	highly differentiated	95,4 $\pm$ 20,8	130,4 $\pm$ 31,5	2,3 $\pm$ 0,2
низкодифференцированная	poorly differentiated	39,9 $\pm$ 15,6	125,2 $\pm$ 12,1	2,4 $\pm$ 0,4
Высокодифференцированный	Moderately differentiated	9,5 $\pm$ 3,9	86,3 $\pm$ 39,0	2,0 $\pm$ 0,9
Мелкоклеточный	Small-cell	37,1 $\pm$ 8,1	186,8 $\pm$ 31,7	2,0 $\pm$ 0,2
p	p	< 0,05	< 0,05	< 0,05
Differentiation degree Lung carcinoma:		CEA, mcg/l	TPA, U/l	Beta ₂ -MG, mcg/l

(ТПА), ферритином и соответствующими маркерами в БАС не выявлено (коэффициент корреляции ниже 0,5).

При исследовании маркеров в сыворотке крови при той или иной локализации злокачественной опухоли возникли трудности, связанные с тем, что при повышении диагностической чувствительности маркеров снижается их специфичность. Например, при одновременном определении в крови 2 наиболее значимых маркеров при раке легкого ТПА и РЭА диагностическая чувствительность достигает 81%, точность — 77%, а специфичность снижается до 68%.

Показано, что средние уровни РЭА, β_2 -МГ, ТПА, определяемых в БАС, достоверно выше у больных раком легкого по сравнению со средней концентрацией у больных из группы с неопухолевой патологией (табл. 7).

Наибольшая диагностическая значимость отмечена у β_2 -МГ в БАС — 80%, ферритина крови (мужчины) — 55%, общих силовых кислот и РЭА в БАС — 50%. У остальных маркеров чувствительность была ниже 50%. Наиболее высокая диагностическая значимость была отмечена у β_2 -МГ в БАС — 83% и РЭА — 63%.

The complex of BAW and serum markers provides a 79% true differentiation of cancer from other types of lung pathology. This test system may be recommended for differential diagnosis of lung cancer.

The marker method is the most sensitive in highly differentiated adenocarcinoma (table 8). Mean blood CEA level in patients with stage I acinous lung carcinoma (78.6 $\pm$ 12.4 mcg/l) was significantly higher ($p < 0.05$) than in normal donors, patients with benign lung lesions or patients with other morphological types of lung cancer.

The marker evaluation should be performed both in difficult cases of differential diagnosis of lung cancer and in problems with specification of lung cancer morphological type (small-cell, acinous carcinoma).

Conclusions.

1. X-ray is the leading methodology in the diagnosis of spheroid lung lesions. There are no significant x-ray signs specific of peripheral lung cancer.

The similarity of x-ray signs of different lung pathologies makes difficult the differential diagnosis (14.2% error in our study).

Комплекс указанных маркеров, определяемых в крови, БАС, с вероятностью до 79% помогает дифференцировать рак легкого от незлокачественной легочной патологии, и эту тест-систему можно использовать в комплексной дифференциальной диагностике рака легкого.

Отмечено, что наибольшая чувствительность маркеров отмечена у высокодифференцированной аденокарциномы (табл. 8). Средний уровень РЭА в крови у больных I стадии железистого рака легкого $78,6 \pm 12,4$ мкг/л, который достоверно выше ($p < 0,05$), чем средний уровень маркера у здоровых лиц, больных с незлокачественными заболеваниями легких и больных с другими морфологическими вариантами рака легкого.

Определение маркеров следует включать не только в комплекс маркеров при трудностях дифференциальной диагностики рака легкого, но и использовать при трудностях определения морфологического варианта рака легкого (мелкоклеточный, железистый рак легкого).

Выводы. 1. Рентгенологический метод является ведущим диагностическим способом в выявлении объемных образований легких. Достоверные и специфические рентгенологические признаки периферического рака легких отсутствуют. Наличие одинаковых рентгенологических признаков при различных патологических состояниях легких обуславливает трудности дифференциальной диагностики (по нашим наблюдениям, 14,2%).

2. Фибробронхоскопия (ФБС) позволяет оценить состояние трахеобронхиального дерева и выявить прямые и косвенные признаки периферического рака легкого. Точными, достоверными и специфичными признаками рака легкого являются только прямые эндоскопические признаки, которые отмечены в 3,9% случаев.

3. Косвенные эндоскопические признаки в области бронхиального дерева не являются специфичными для периферического рака легкого и наблюдаются при ряде других патологических состояний: пневмонии, абсцессе, туберкулезе легкого и саркоидозе Бека.

4. Морфологическое подтверждение диагноза рака легкого по материалу, полученному при ФБС с катетеризацией периферических ветвей при однократном исследовании, возможна в 70% случаев периферического рака легких, а в 30% наблюдений потребовалось повторное исследование. Катетеризация дистальных ветвей бронхиального дерева под рентгенологическим контролем или со срочным цитологическим исследованием позволяет избежать повторной бронхоскопии. Морфологическая принадлежность рака не уточнена перечисленными методиками в 24,6; 20,8; 21,2% наблюдений соответственно.

5. Перспективным направлением, требующим дальнейшего изучения, является радиоиммунологический метод определения опухолевых маркеров в сыворотке крови и бронхоальвеолярном смыве. В последнем отмечено достоверное повышение раково-эмбрионального антигена, тканевого полипептидного антигена, β_2 -микроглобулина, что может быть использовано в качестве дополнительного метода в диагностике периферического рака легкого.

2. Fibrobronchoscopy (FBS) allows evaluation of condition of the tracheobronchial tree and detection of direct and indirect signs of peripheral lung cancer. Endoscopic signs (detected in 3.9% of the cases) are the only accurate, significant and specific signs of lung cancer.

3. Indirect endoscopic signs on the side of the bronchial tree are not specific for peripheral lung cancer and are observed in some other lung pathologies such as pneumonia, abscess, tuberculosis, Boeck's sarcoidosis.

4. FBS with catheterization of peripheral branches provided a 70% morphological verification of the diagnosis of lung cancer, the rest 30% of the cases required re-investigation. Catheterization of distal bronchial branches under the x-ray control or with urgent cytological investigation allows the diagnosis to be verified by single investigation. Determination of cancer morphological type by the methodologies applied failed in 24.6, 20.8 and 21.2% of the cases.

5. Radioimmunological assay of tumor markers in blood serum and bronchoalveolar washings (BAW) is a promising technique requiring further study. There is a statistically significant increase in BAW carcinoembryonic antigen, tissue polypeptide antigen and beta-2-microglobulin in lung cancer patients which may be utilized in differential diagnosis of peripheral lung cancer.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Астраханцев Ф. А., Нечаева Т. И. // *Вопр. пульмонологии*. — М., 1967. — С. 42—45.
2. Вагнер Р. И., Барчук А. С., Блинов Н. Н. *Диагностика рака легкого в поликлинических условиях*. — Л., 1986.
3. Лебедев А. В. Пункция опухоли бронха и другие эндоскопические методики морфологической диагностики рака легкого: Дис. ... канд. мед. наук. — М., 1981.
4. Линденбратен Л. Д. // *Вестн. рентгенол.* — 1987. — № 2. — С. 6—14.
5. Максимов И. А., Лебедев А. В., Лебедев В. А., Ющенко В. И. // *Вопр. онкол.* — 1983. — Т. 29, № 11. — С. 53—57.
6. Молодых А. А., Крумм А. В. // *Мед. радиол.* — 1986. — Т. 31, № 11. — С. 51—55.
7. Сорокина Т. В. Сравнительная оценка катетеризационной биопсии, щеточной биопсии и бронхофиброскопии в диагностике рака и некоторых других заболеваний: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — Рига, 1977.
8. Таирова М. М., Абдылдаев Р. А., Рябушкина Г. Г. // *Всесоюзное совещание «Комплексное использование цито- и эндоскопических методов исследования в диагностике злокачественных образований»*: Тезисы. — Кишинев, 1982. — С. 136—138.
9. Трахтенберг А. Х., Захарченко В., Ким И. К. // *Съезд онкологов БССР*, 2-й. — Минск, 1982. — С. 124—126.
10. Чиссов В. И., Демидов В. П., Трахтенберг А. Х. и др. // *Вопр. онкол.* — 1990. — Е. № 1. — С. 51—58.
11. Lam W. K., So S. Y., Hsu C., Ya D. Y. C. // *Clin. Oncol.* — 1983. — Vol. 9, N 1. — P. 35—42.
12. Levin D., Wicke A., Ellis J. // *Amer. Rev. Res Dis.* — 1974. — Vol. 110, N 1. — P. 4—12.
13. Mac Key Bruck. *Advances in the diagnosis of lung tumors. Basic and clin. Concepts of lung Cancer*. — Boston, 1980. — P. 35—51.
14. Mall W., Tonn H. // *Z. Herz-Thorax- und Gefassch.* — 1988. — Vol. 3, Suppl. N 1. — P. 47—49.
15. Potdar P. V., Jain K., Prabhakaran J., Kamat S. R. // *J. Ass. Physicians India*. — 1989. — Vol. 37, N 7. — P. 444—447.
16. Wells C. K., Feinstein A. R. // *Amer. J. Epidemiol.* — 1988. — Vol. 128, N 5. — P. 1016—1026.