

А.А. Молодых, Н.А. Шапиро, О.В. Ловачева,
А.В. Крумм

ОПУХОЛЕВЫЕ МАРКЕРЫ БРОНХОАЛЬВЕОЛЯРНОГО СМЫВА В ДИАГНОСТИКЕ РАКА ЛЕГКОГО

*НИИ экспериментальной диагностики и терапии опухолей,
НИИ клинической онкологии*

Диагностика рака легкого — одна из актуальнейших проблем современной онкологии. Своевременно установленный диагноз улучшает результаты лечения, однако только 5—10% больных оперируют в стадии T1. Ранние стадии рака легкого практически не диагностируются, значительный процент клинических ошибок связан с трудностями дифференциальной диагностики рака и неопухолевых заболеваний легкого, клинико-рентгенологические проявления которых напоминают картину злокачественного процесса. При бронхоскопическом исследовании результативность метода в зависимости от локализации опухоли составляет от 51,6 до 85% [3, 6].

В связи с этим совершенствуются клинические, морфологические, иммунохимические методы, ведется поиск маркеров малигнизации, изучаются биоактивные вещества — полипептидные гормоны, ферменты, биогенные амины, опухолеассоциированные антигены. При раке легкого у многих больных концентрация почти всех этих веществ в сыворотке крови повышена, в то же время не выявлено ни одного специфического маркера именно для этого заболевания, поэтому показатели маркеров используются лишь при уточнении распространенности процесса, наблюдении за эффективностью лечения, выявлении возникшего рецидива заболевания. Ведется работа по получению специфических моноклональных антител к выделяемым антигенам рака легкого, по созданию с их помощью средств раннего выявления опухоли, однако однозначных положительных результатов до сих пор не получено [4, 5, 8, 9].

Задача ранней диагностики новообразований легкого связана с выявлением лиц с предопухолевыми заболеваниями, с высоким риском развития рака легкого [1]. Известно, что рак легкого чаще всего развивается в измененной слизистой оболочке бронхов. Основное значение в морфогенезе рака легкого отводят базальноклеточной гиперплазии, гиперплазии слизепroduцирующих клеток, плоскоклеточной метаплазии, дисплазии бронхиаль-

ного эпителия, включая тяжелую. Вместе с тем такие изменения достаточно часто встречаются при неопухолевых заболеваниях легкого и у практически здоровых людей [2, 7], и определить, когда данное состояние слизистой оболочки можно рассматривать как предопухолевый процесс, даже с известной долей вероятности сложно.

В настоящей работе для решения вопросов дифференциальной диагностики и выявления предопухолевых изменений легкого сделана попытка повысить диагностическую значимость известных опухолевых маркеров, определяя их концентрацию в бронхоальвеолярных смывах (БАС), т.е. в месте, максимально приближенном к опухолевому очагу. В процессе настоящего исследования установлено, что определение ферритина, кальцитонина, паратирина, адренотропного гормона в БАС по сравнению с изменением их в сыворотке крови никаких преимуществ не дает. Для раково-эмбрионального антигена (РЭА) и β -2-микроглобулина (β -2-M) получены убедительные данные, которые могут представлять практический интерес.

Материал и методы. Обследовано 135 больных в возрасте от 18 до 78 лет (99 мужчин и 36 женщин) с верифицированным диагнозом: рак легкого (у 35), хроническая пневмония (у 32), хронический бронхит (у 28), туберкулез легких (у 30), не обнаружено легочных заболеваний у 10 человек. Больные находились на обследовании и лечении в ОНЦ РАМН и ЦНИИ-ИТ. БАС проводили в ЦНИИТ. После визуальной оценки у больного определяли локализацию патологического процесса на сегментарном уровне, с помощью бронхоскопа устье сегментарного бронха катетеризовали, проксимальный конец катетера через переходник присоединяли к шприцу со стерильным физиологическим раствором (СФР). СФР инстиллировали в исследуемый сегмент под давлением с последующей вакуум-аспирацией в стерильную пробирку. Смыв центрифугировали в течение 10 мин при 2000 об/мин и разливали на аликвоты. Одновременно с БАС брали из локтевой вены кровь. Полученную после центрифугирования крови сыворотку также разливали на аликвоты и хранили при температуре -20°C до анализа. Концентрацию РЭА определяли с помощью радиоиммунологического набора реагентов производства ИБОХ (Беларусь), а концентрацию β -2-M — с помощью набора реагентов фирмы "Pharmacia". За дискриминационные величины для обоих антигенов принимали значения $M+2\sigma$, полученные при обследовании здоровых людей. Показателем диагностической чувствительности служил процент лиц с повышенным содержанием РЭА и β -2-M из группы больных раком, специфичности — процент людей с нормальными показателями исследуемых антигенов из группы больных, не имеющих рака, точности — процент совпадения правильных результатов с верифицированным диагнозом.

Результаты и обсуждение. Дискриминационные концентрации маркеров составили: в сыворотке крови для РЭА — 10 нг/мл, для β -2-M — 2,7 мг/л; в БАС — 50 нг/мл и 15 мг/л соответственно. Результаты исследования показали, что определение РЭА и β -2-M в БАС дает увеличение диагностической чувствительности по сравнению с

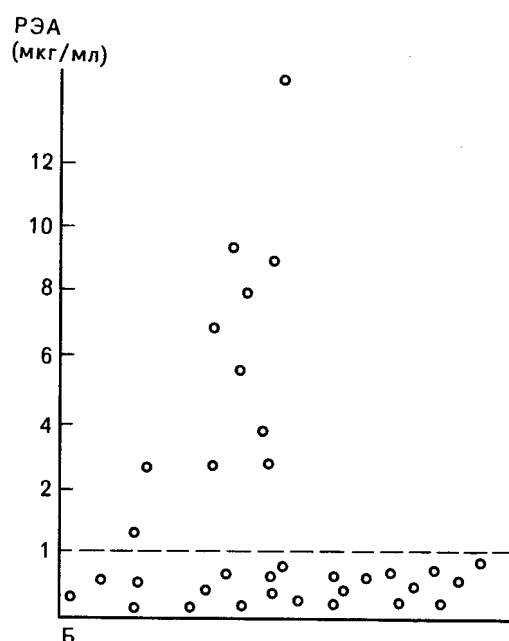
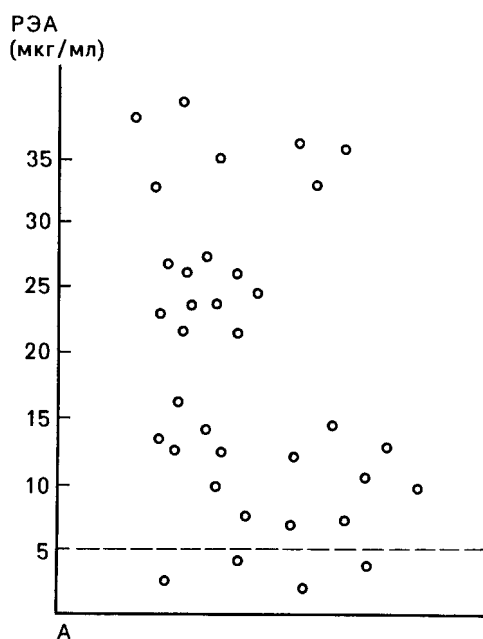


Рис. 1. Индивидуальные значения концентраций раково-эмбрионального антигена у больных раком легкого в бронхоальвеолярных смывах (А) и сыворотке крови (Б).

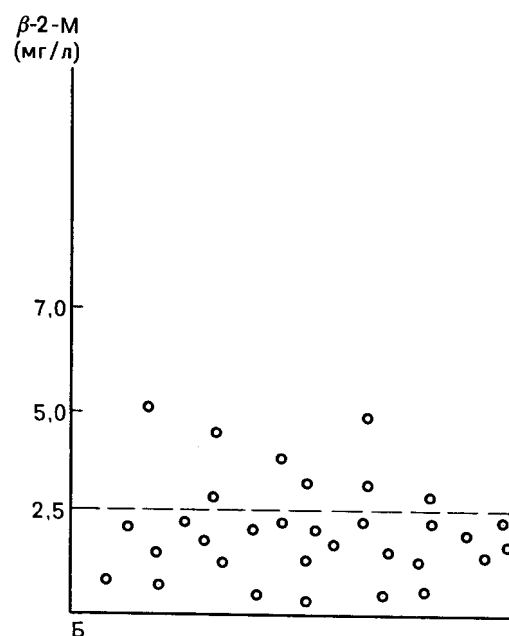
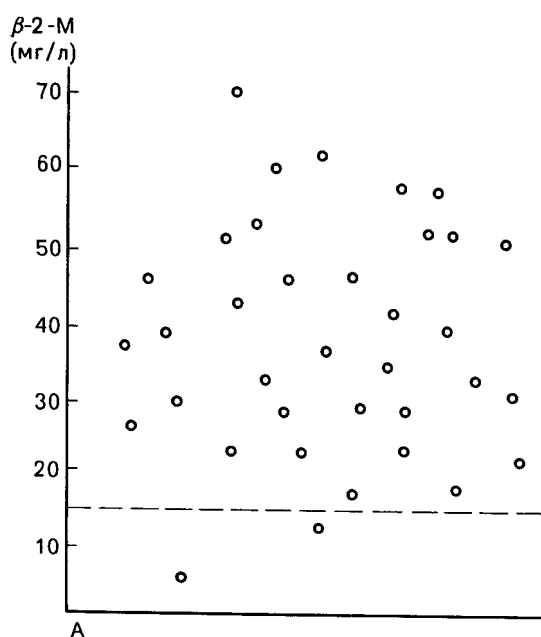


Рис. 2. Индивидуальные значения концентрации бета-2-микроглобулина у больных раком легкого в бронхоальвеолярных смывах (А) и сыворотке крови (Б).

серологическими тестами для РЭА с 33 до 89%, для β -2-М — с 21,6 до 94,3% (рис. 1, 2). Увеличение концентраций исследуемых антигенов отмечали и у больных с неопухолевыми заболеваниями легких, однако специфичность метода оказалась достаточно высока: 83% — для РЭА, 93% — для β -2-М, тогда как в сыворотке крови она составляла 48 и 34%. Ни у одного больного без легочных заболеваний уровень антигенов в БАС не

превысил дискриминационную величину. Диагностическая точность метода оказалась равной 86% для РЭА и 93,2% для β -2-М, что превысило диагностическую точность серологических тестов в 2 и 3 раза.

Анализ показателей РЭА и β -2-М в зависимости от локализации опухоли, стадии, гистологической формы, размеров первичного очага показал, что никаких ограничений для применения метода не

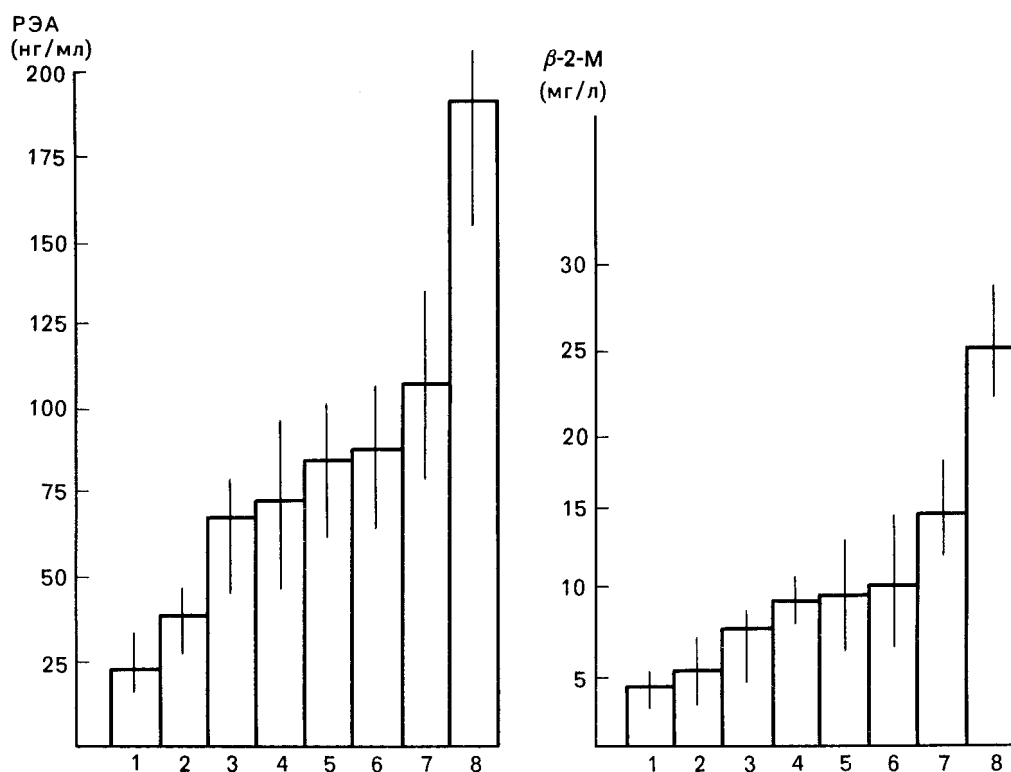


Рис. 3. Концентрация раково-эмбрионального антигена и β -2-микроглобулина в бронхоальвеолярных смывах в зависимости от изменений бронхиального эпителия.

1 — нормальная слизистая, 2 — воспалительные изменения без пролиферации, 3 — гиперплазия без атипии, 4 — метаплазия без атипии, 5 — гиперплазия I-II степени с атипией, 6 — метаплазия I-II степени с атипией, 7 — тяжелая дисплазия, 8 — рак.

изменениями эпителия. Гиперплазия базальных клеток выявлена у 5 больных, плоскоклеточная метаплазия — у 15, у 3 больных наблюдали сочетание плоскоклеточной метаплазии и базальноклеточной гиперплазии. У 3 больных отмечали гиперплазию реснитчатых и базальных клеток, у 10 — тяжелую дисплазию бронхиального эпителия.

При изучении бронхиального эпителия среди больных с неопухолевыми заболеваниями легких гиперплазия выявлена у 30. Гиперплазированными чаще всего были базальные клетки, причем у 2 больных с неустановленной нозологической формой легочного заболевания. Атипия легкой и средней степени в гиперплазированных клетках выявлена у 10 больных, бокаловидных и реснитчатых — во всех наблюдениях при эндоскопической картине гнойного и гипертрофического эндобронхита. У 21 больного отмечена перестройка бронхиального эпителия по типу плоскоклеточной метаплазии, у 5 — состояние плоскоклеточной метаплазии и базальноклеточной гиперплазии. Тяжелая дисплазия обнаружена в 9 случаях: в 4 она представлена гиперплазией базальных клеток с атипией I и II степени, в 5 — плоскоклеточной метаплазией с атипией II—III степени. Как видно

из представленных данных, анализ цитологических и гистологических особенностей слизистой оболочки бронхов при раке и неопухолевых заболеваниях легких не выявил каких-либо существенных различий при аналогичных типах изменений клеток. Градации достаточно условны, не существует морфологических критериев, позволяющих точно оценить состояние слизистой оболочки как предопухолевое, необходимы новые объективные критерии для оценки ее состояния.

Ниже рассмотрена возможность использования показателей концентраций РЭА и β -2-M в БАС для прогностического определения возможности малигнизации клеток эпителия слизистой оболочки при разной степени морфологических изменений.

По цитологическим признакам выделены следующие группы изменений эпителия слизистой оболочки бронхов: нормальная слизистая, воспалительные изменения, гиперплазия различных видов клеток без атипии, метаплазия без атипии, гиперплазия с атипией, метаплазия с атипией, тяжелая дисплазия, рак. В табл. 1 представлены результаты определения антигенов в изучаемых группах, а на рис. 3 графически изображена зависимость

Т а б л и ц а 2. Концентрации РЭА и β -2-М в бронхоальвеолярных смывах у больных раком легкого и здоровых людей

Диагноз	РЭА	β -2-М	Число обследованных
Рак легкого	198,28 $\pm$ 22,28	25,77 $\pm$ 3,09	35
Здоровые люди	16,71 $\pm$ 2,42	6,09 $\pm$ 1,15	10

между концентрациями РЭА и β -2-М и изменениями слизистой оболочки бронхов. Оказалось, что повышение уровня антигенов в БАС соответствует степени изменений эпителия слизистой оболочки. Конечно, в группах существует разброс, не всегда выраженные изменения бронхов сопровождаются высокими концентрациями РЭА и β -2-М, но далеко не всегда и изменения слизистой оболочки бронхов являются необратимыми.

Выявленная прямая зависимость между нарастанием диспластических изменений и повышением уровня антигенов, а также высокая степень отличий показателей этих маркеров у больных раком легкого и здоровых людей (табл. 2) позволяет сделать следующее заключение: сочетание высокого уровня РЭА или β -2-М в БАС с изменениями типа гиперплазии базальных клеток с атипией I—II степени, плоскоклеточной метаплазии с атипией, тяжелой дисплазии бронхиального эпителия указывает на возможность малигнизации и дает основание включить больного в группу высокого онкологического риска. Если же при сходных морфологических изменениях повышения концентрации обоих антигенов нет, то прогноз более благоприятный. Из этого следует, что высокий уровень РЭА и β -2-М в БАС при пневмонии и бронхите, т.е. при заболеваниях, на фоне которых часто возникает рак легкого, является показанием к более детальному обследованию больных и к динамическому наблюдению за ними в специализированном онкологическом учреждении с проведением рентгенологического, бронхоскопического, морфологического исследований.

ЛИТЕРАТУРА

1. Денисов Л.Е., Володин В.Д., Кузнецов А.В. Значение групп повышенного риска для своевременного выявления рака легкого // В сб.: Ранняя диагностика рака легкого. — Волгоград — Ленинград, 1980. — С. 69—70.
2. Куница Л.К. Цитоморфологическая диагностика рака легкого. — Киев, 1985.
3. Напалков Н.П., Вагнер Р.И., Мирабашвили В.М. Анализ заболеваемости и смертности населения СССР от рака легкого. — Л., 1979. — С. 7—16.
4. Ткачева Г.А. Моноклональные антитела в серологической диагностике злокачественных опухолей // 6-й Всесоюзный съезд онкологов: Тез. докл., 1986. — С. 194.

5. Ткачева Г.А. Моноклональные антитела к антигенам рака легкого // Мед. радиол. — 1989. — № 6. — С. 68—81.
6. Трахтенберг А.Х., Кузьмин И.В. Ранняя онкологическая патология. — М., 1985. — С. 167—203.
7. Шапиро Н.А., Петрова А.С. Роль цитологических исследований в диагностике ранних стадий рака наиболее распространенных локализаций // Итоги науки и техники, Онкология. — 1980. — Т. 11. — С. 108—118.
8. Spencer H. In Pathology of the Lung. / H. Spencer (ed.). — Oxford: Pergamon Press, 1985. — P. 837—932.
9. Tumour Markers in Clinical Practice Concepts and Application / A.S. Doas (ed.). — Oxford, Lond. et al.: Blackwell Sci Publ., 1987. — P. 536.

Поступила 03.03.92.

УДК 616.24-006.6-073.576.8

К.Н. Ромте, В.А. Гальченко

РОЛЬ КОМПЬЮТЕРНОЙ ТОМОГРАФИИ В ОПРЕДЕЛЕНИИ РАСПРОСТРАНЕННОСТИ РАКА ЛЕГКОГО

Центральный институт исследований рака Академии наук (Германия), НИИ клинической онкологии

В предоперационной оценке распространенности процесса у больных раком легкого важное значение имеет определение местного распространения опухоли в пределах грудной клетки. Необходимо признать нецелесообразность использования торакотомии для решения вопроса о распространенности и резектабельности процесса. Ценой, которую приходится платить за этот тип эксплоративных операций, является высокий уровень осложнений и смертности.

Настоящее исследование было предпринято в целях оценки диагностической эффективности компьютерной томографии (КТ) у больных, которые подверглись различным видам операций по поводу первичного рака легкого. В диагностике рака легкого КТ должна быть использована в конце диагностического процесса, т.е. после цитологической и гистологической верификации. Основной ролью КТ при этом является оценка распространенности опухоли для решения вопроса о возможности хирургического лечения больного.

Данное исследование отражает опыт определения стадии рака легкого с помощью КТ до операции в двух странах.

Материалы и методы. В Центральном институте исследований рака (Германия) обследовали на "Соматоме-2" 101 больного с гистологически доказанным раком легкого при толщине среза 8 мм и шаге сканирования 8 мм. Исследования проводили с внутривенным контрастированием через локтевую вену в целях разграничения крупных сосудов от лимфатических узлов и опухолевой ткани.