

расцениваем как вполне достойный и существенный, тем более, что он был достигнут за короткий срок работы интегральной нейроонкологической службы.

Таким образом, подтверждено важное значение в развитии системы скрининга метастатического поражения головного мозга у онкологических больных впервые организованной в стране системой слажено функционирующей нейроонкологической службы на базе НИИ онкологии.

Внедрение системы своевременной диагностики начально манифестированных церебральных метастазов, основанной на уникальном принципе индивидуализированного скрининга и включающей формирование групп повышенного риска на основе ведущих прогностических критериев и их мониторинга, возлагает большие перспективы в рамках своевременного выявления метастатического поражения ЦНС, а отсюда и своевременного оказания комплекса лечебно-профилактических мероприятий.

*Ростовский научно-исследовательский  
онкологический институт МЗ РФ*

*18 мая 2005 г.*

УДК 616-08-06:616.24-089-006.6:615.7

## **ПРОГНОЗИРОВАНИЕ ТЕЧЕНИЯ РАКА ЛЕГКОГО ПОСЛЕ ОПЕРАТИВНОГО ВМЕШАТЕЛЬСТВА И КОНТРОЛЬ ЗА ПРОВЕДЕНИЕМ ПОСЛЕОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ**

**© 2005 г. С.Г. Чилингаряни**

Studies have shown that reaction of passive hemagglutination is a highly informative method for diagnostics of recurrences and metastases during postoperative monitoring of patients with lung cancer.

Учитывая тот факт, что после выполнения радикальных операций при раке легкого основной причиной рецидива и генерализации опухолевого процесса являются оставшиеся и нераспознанные раковые клетки, улучшение результатов хирургического лечения связывается с использованием вспомогательной противоопухолевой терапии, основным видом которой остается адъювантная химиотерапия.

Показания к проведению послеоперационной химиотерапии при раке легкого определены в достаточной мере. Большинство авторов указывают на необходимость ее назначения при II–III стадиях заболевания, метастатическом поражении регионарных лимфатических узлов, а также во всех случаях при мелкоклеточном и низкодифференцированных формах рака легкого [1–3]. Но у 20–30 % радикально прооперированных больных раком легкого в I стадии заболевания при отсутствии метастазов в лимфатических узлах в дальнейшем могут выявляться рецидивы и метастазы. Этим больным также показана адъювантная химиотерапия, однако отсутствуют объективные критерии для выделения данной группы из всех про-

оперированных в ранней стадии заболевания. Остается также открытым вопрос о продолжительности лечения и количестве курсов при проведении послеоперационной химиотерапии. Предлагается назначать от 4 до 7 курсов лечения [1] без учета индивидуальных особенностей больного и течения заболевания. Для этого необходим адекватный послеоперационный мониторинг за состоянием больных и проводимым лечением.

С целью решения этих задач нами была применена реакция пассивной гемагглютинации (РПГА) по методу, разработанному профессором Е.П. Москаленко в 1985 г. для дифференциальной диагностики злокачественных опухолей различных локализаций, в том числе и рака легкого [4].

В реакции использованы эритроцитарные диагностикумы, содержащие антигены из опухолевой ткани легкого различной гистологической структуры. Определяли титр антител в сыворотке крови больных к соответствующим антигенам опухолевой ткани рака легкого до и в различные сроки после операции. При титре, равном или выше  $1/8$ , реакцию считали положительной, при  $<1/4$  – отрицательной.

Диагностическая значимость метода при раке легкого апробирована нами в торакальном отделении РНИОИ. Исследования проведены до операции у 281 больного, у которых при гистологическом исследовании удаленных препаратов в 247 случаях был выявлен рак легкого и у 34 – неопухолевые заболевания легких (туберкуломы, гамартромы, абсцессы, воспалительные псевдоопухоли). Результаты исследований представлены в табл. 1. Исходя из полученных результатов, установлена высокая степень информативности метода. Только у 4 неопухолевых больных получен высокий титр антител (ложно положительный результат) и у 15 больных раком легкого реакция была отрицательной (ложно отрицательный результат). Соответственно, истинно положительный результат наблюдался у 232 больных раком легкого и истинно отрицательный – у 30 больных с неопухолевыми заболеваниями. Чувствительность метода составила 93,9 %, специфичность – 88,2, эффективность – 93,2 %.

*Таблица 1*

**Диагностическая ценность РПГА при раке легкого**

| Показатель                              | Количество больных |
|-----------------------------------------|--------------------|
| Всего обследованных больных, N          | 281                |
| Больные раком легкого, N <sub>1</sub>   | 247                |
| Неопухолевые больные, N <sub>2</sub>    | 34                 |
| Истинно положительный результат, ИП     | 232                |
| Истинно отрицательный результат, ИО     | 30                 |
| Ложно положительный результат, ЛП       | 4                  |
| Ложно отрицательный результат, ЛО       | 15                 |
| Чувствительность $ИП/N_1 \cdot 100, \%$ | 93,9               |
| Специфичность $ИО/N_2 \cdot 100, \%$    | 88,2               |
| Эффективность $(ИП+ИО)/N \cdot 100, \%$ | 93,2               |

Эти данные позволили нам применить этот иммунологический метод для прогнозирования течения опухолевого процесса и назначения лечения больным после оперативного вмешательства, для контроля за проведением послеоперационной противоопухолевой химиотерапии, оценки эффективности лечения.

В настоящей работе представлены результаты применения РПГА у 177 больных раком легкого, которым произведено радикальное оперативное вмешательство. После операции им проводили химиотерапию по методу, разработанному в 1980 г. в РНИОИ проф. Ю.С. Сидоренко – аутогемотерапия (АГХТ) – «Способ лечения рака» (авторское свидетельство № 940379). Из 177 больных адьювантная АГХТ была назначена в 124 случаях при мелкоклеточном и низкодифференцированных формах рака, при обнаружении метастазов опухоли в лимфатические узлы, больным периферическим раком легкого при распространенности процесса T<sub>1</sub>-<sub>2</sub>N<sub>0</sub>M<sub>0</sub>, у которых при морфологическом исследовании удаленного препарата в кровеносных сосудах здоровой части легочной ткани были обнаружены раковые эмболы, а также больным (13 человек) после выполнения экономных резекций (клиновидные и краевые резекции).

У остальных 53 больных при исследовании титра антител после операции установлено, что через 2 недели он не нормализовался, не выявлялись показатели титра 1/4 и 1/8, а в некоторых случаях величина титра антител даже повышалась (табл. 2).

Таблица 2

**Титры антител в РПГА у больных раком легкого  
в различные сроки после оперативного вмешательства**

| Сроки наблюдения         | Титры антител, % |      |      |      |      |       |       |       |
|--------------------------|------------------|------|------|------|------|-------|-------|-------|
|                          | <1/4             | 1/8  | 1/16 | 1/32 | 1/64 | 1/128 | 1/256 | 1/512 |
| До операции              | 6,2              | 3,9  | 3,4  | 6,2  | 22,6 | 32,2  | 16,5  | 9,0   |
| 2 недели после операции  | –                | –    | 5,2  | 8,6  | 31,0 | 39,7  | 13,8  | 1,7   |
| Месяц после операции     | 14,5             | 2,5  | 31,7 | 24,4 | 19,5 | 4,9   | 2,5   | –     |
| 3 месяца после операции  | 25,5             | 25,5 | 25,5 | 15,7 | 7,8  | –     | –     | –     |
| 6 месяцев после операции | 54,5             | 28,1 | 12,5 | 4,9  | –    | –     | –     | –     |

Только через месяц после операции отмечено снижение титра, которое продолжалось и в более поздние сроки. К 3 месяцам после операции титр антител нормализовался (<1/4) у 25,5 %, а через 6 месяцев – у 54,5 % больных. Больным, у которых титр антител в РПГА к 3 месяцам после операции был выше 1/8, назначали адьювантную АГХТ независимо от стадии опухолевого процесса. Эта дополнительная группа больных составила 26 человек. Таким образом, адьювантная АГХТ была назначена и

проведена 150 больным раком легкого. Сыворотки крови этих 150 больных исследовали в РПГА после операции и в течение нескольких лет через каждые 3 месяца в процессе проведения курсов АГХТ и наблюдения за больными. При отсутствии нормализации титра антител после каждого курса лечения или при его повторном подъеме до 1/8 и выше выполняли повторные курсы АГХТ. Всего за все время наблюдения было проведено 628 исследований в РПГА.

У 87 больных ( $58,0 \pm 4,0$  %) послеоперационная терапия была ограничена одним курсом АГХТ. При этом у 54 пациентов ( $36,0 \pm 3,9$  %) лечение было прекращено из-за нормализации титра антител. У 29 больных ( $19,3 \pm 3,2$  %) после первого курса АГХТ наступила генерализация опухолевого процесса, и им в дальнейшем проводили симптоматическую терапию.

У остальных 63 больных титр антител оставался высоким и им был проведен второй курс АГХТ. У 28 человек ( $18,7 \pm 3,2$  %) титр антител нормализовался, и следующий курс лечения им не проводили. У 4 больных (2,7 %) лечение прекращено из-за наступившей генерализации опухолевого процесса, в двух случаях диагностирован рецидив опухоли. У 5 больных второй курс АГХТ был назначен из-за повторного подъема титра антител (от 10 месяцев до 2 лет после первого курса), причем у 3 из них титр антител после повторного лечения снова нормализовался, а у 2 – вскоре был выявлен рецидив опухоли.

Остальным 24 больным был проведен третий курс послеоперационной АГХТ, нормализация титра антител после него наступила у 14 пациентов ( $9,3 \pm 2,4$  %) и за ними было продолжено наблюдение. У трех больных лечение прекращено из-за наступившей генерализации опухолевого процесса.

Четыре курса АГХТ были проведены после операции только 7 больным (4,7 %). Последующие курсы лечения не проводили вследствие нормализации титра антител у 4 больных и наступившей генерализации опухолевого процесса у 2 из них. У одного больного титр антител оставался высоким, но от проведения пятого курса лечения он отказался.

Таким образом, наблюдения показали, что четырех курсов послеоперационной АГХТ достаточно, чтобы за это время наступила или нормализация титра антител, или генерализация опухолевого процесса.

РПГА была также использована для своевременной диагностики рецидивов и метастазов у больных раком легкого при проведении послеоперационной АГХТ.

В первые две недели после операции исследования проведены у 150 больных. Обращаем внимание, что у всех больных титр антител был не ниже 1/16.

На следующий период (месяц после операции) РПГА была выполнена 145 больным, так как пяти больным выставлена IV стадия заболевания (обнаружены метастазы в отдаленные органы) и они были исключены из дальнейшего наблюдения. Отмечается также появление нормальных показателей титра антител (у 13,1% больных) и снижение числа больных с

высокими показателями титра. Рецидивы и метастазы на этот период времени не возникали.

На период 2–3 месяца после операции отмечено продолжение увеличения числа нормальных показателей титра (у 37,2% больных), а самый высокий титр антител составил только 1/64. В ближайшее время в этой группе у 7 больных возникли рецидивы или/и метастазы при титре антител 1/64 – 4 больных и 1/32 – 3 больных. Этим семи больным в дальнейшем РПГА не выполняли, и через 5–6 месяцев после операции под наблюдением уже оставалось 138 больных. Титр антител у них колебался от 1/32 (2,2 %) до 1/4 (52,2 %). В ближайшее время после этого рецидивы и метастазы в этой группе возникли у 8 больных при показателях титра 1/8 – 1/32.

При дальнейшем наблюдении оставалась тенденция к повышению количества больных с нормальным титром и снижению числа высоких показателей титра антител. Так, на конечный срок наблюдения число больных с титром <1/4 составило 83,6 % и только у 9 больных (16,4 %) титр составил 1/8.

При возникновении рецидивов и метастазов при дальнейшем наблюдении титр антител у большинства больных был равен 1/8 – 1/16. Из 58 больных с наступившей генерализацией опухолевого процесса за весь период наблюдения только у четырех из них титр антител оставался нормальным – <1/4 (ложноотрицательные результаты). Коэффициент корреляции  $r$  между показателями титра антител и частотой возникновения рецидивов и метастазов в каждый наблюдаемый период времени был достаточно высоким: до одного года – корреляционная связь средняя, прямая ( $r = 0,488; 0,714; 0,68$ ), более одного года – корреляционная связь сильная, прямая ( $r = 0,800; 0,85; 0,73; 0,75; 0,79$ ).

Показатели информативности и диагностической ценности используемого метода в диагностике рецидивов и метастазов представлены в табл. 3.

Таблица 3

**Прогностическая ценность РПГА при диагностике рецидивов и метастазов в различные периоды времени после операции у больных раком легкого при проведении адьювантной АГХТ**

| Сроки наблюдения, мес. | N   | N <sub>1</sub> | N <sub>2</sub> | ИП | ИО | ЛП | ЛО | Чувствительность<br>ИП/N <sub>1</sub> ·100 | Специфичность<br>ИО/N <sub>2</sub> ·100 | Эффективность<br>(ИП+ИО)/N·100 |
|------------------------|-----|----------------|----------------|----|----|----|----|--------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|
| 2–3 мес.               | 145 | 7              | 138            | 7  | 54 | 84 | 0  | 100,0                                      | 39,1                                    | 42,1                           |
| 5–6 мес.               | 138 | 8              | 130            | 8  | 72 | 58 | 0  | 100,0                                      | 55,4                                    | 57,8                           |
| 8–12 мес.              | 130 | 9              | 121            | 8  | 87 | 34 | 1  | 88,9                                       | 71,9                                    | 73,1                           |
| 13–18 мес.             | 121 | 8              | 113            | 8  | 98 | 15 | 0  | 100,0                                      | 86,7                                    | 87,6                           |
| 19–24 мес.             | 98  | 8              | 90             | 8  | 82 | 8  | 0  | 100,0                                      | 91,1                                    | 91,8                           |

## Окончание табл. 3

| Сроки наблюдения, мес. | N   | N <sub>1</sub> | N <sub>2</sub> | ИП | ИО  | ЛП  | ЛО | Чувствительность<br>ИП/N <sub>1</sub> ·100 | Специфичность<br>ИО/N <sub>2</sub> ·100 | Эффективность<br>(ИП+ИО)/N·100 |
|------------------------|-----|----------------|----------------|----|-----|-----|----|--------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|
| 25–30 мес.             | 82  | 7              | 75             | 6  | 68  | 7   | 1  | 85,7                                       | 90,7                                    | 90,2                           |
| 31–36 мес.             | 67  | 5              | 62             | 4  | 56  | 6   | 1  | 80,0                                       | 90,3                                    | 89,5                           |
| 37–42 мес.             | 55  | 6              | 49             | 5  | 45  | 4   | 1  | 83,3                                       | 91,8                                    | 90,9                           |
| Всего                  | 836 | 58             | 778            | 54 | 562 | 216 | 4  | 93,1                                       | 72,2                                    | 73,9                           |

**Примечание.** N – количество обследуемых больных за каждый срок наблюдения; N<sub>1</sub> – количество больных с выявленными рецидивами и метастазами; N<sub>2</sub> – количество больных, у которых рецидивы и метастазы не возникали; ИП (истинно положительные результаты) – количество случаев, когда при возникновении рецидивов и метастазов титр антител был высоким ( $\geq 1/8$ ); ИО (истинно отрицательные результаты) – количество случаев, когда при нормальном титре антител ( $< 1/4$ ) рецидивы и метастазы не возникали; ЛП (ложно положительные результаты) – число случаев, когда при высоком титре антител рецидивы и метастазы все же не возникали; ЛО (ложно отрицательные результаты) – число случаев, когда рецидивы и метастазы возникали вопреки наличию нормального титра антител.

Как видно из табл. 3, чувствительность реакции была высокой на каждый из исследуемых периодов времени, по сумме показателей она составила 93,1. Специфичность и эффективность исследуемой РПГА по сумме показателей достигают только средних величин (72,2 и 73,9) за счет низких их значений в первые периоды наблюдений, но после года с момента выполнения операции показатели специфичности и эффективности метода становятся достаточно высокими.

Таким образом, представленные результаты показывают большую диагностическую ценность и высокую информативность данного иммунологического метода для проведения послеоперационного мониторинга у больных раком легкого, контроля за выполнением адъювантной химиотерапии, диагностики рецидивов и метастазов.

### Литература

1. Трахтенберг А.Х. и др. // Вопр. онкол. 1987. Т. 33. № 10. С. 25–30.
2. Трахтенберг А.Х., Чиссов В.И. Клиническая онкопульмонология. М., 2000.
3. Кургин В.П. и др. // IV ежегодная Рос. онкол. конф. М., 2002. С. 14.
4. Москаленко Е.П. и др. // Тез. докл. IV Всерос. съезда онкологов. Ростов н/Д, 1995. Т. 1. Разд. 2. С. 16–17.