

*И.Е.Бахлаев, А.И.Агеенко, В.С.Ерхов, Е.К.Олейник***TURTEST В ДИАГНОСТИКЕ ОПУХОЛЕВЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ ЛЕГКИХ**

Петрозаводский государственный университет

TURTEST IN LUNG TUMOURS DIAGNOSTICS

*I.E.Bachlaev, A.I.Ageenko, V.S.Erkho, E.K.Oleinik***Summary**

The new universal diagnostic test for cancer grow (TURTEST) have been investigated in modified test hemagglutination of erythrocytes (immunomodification of ESR). The test was made in 368 patients with different lung diseases. The sensitiveness of this method in patients with lung cancer was 84%. The TURTEST's data was not differ in patients with benign tumours and nontumoural pulmonary diseases from control droup. This method is technically simple and can be used in outpatient conditions. It has been shown that oncotest is reasonable to be used for screening, diagnostics and monitoring in patients with lung cancer.

Резюме

Новый универсальный диагностический тест для выявления рака легкого был разработан на основе модифицированного теста гемагглютинации эритроцитов. Были протестированы 368 пациентов с различными легочными заболеваниями. Чувствительность этого метода у больных с раком легкого составила 84%. Показатели теста не различались у больных с доброкачественными опухолями и неопухолевыми заболеваниями легких, составлявшими контрольную группу. Метод прост технически и может применяться в амбулаторных условиях для выделения групп риска, для диагностики злокачественных опухолей и наблюдения за больными раком легкого.

Диагностика рака легкого (РЛ) — одна из основных задач современной онкологии. Актуальность проблемы обусловлена неуклонным ростом заболеваемости, высоким процентом запущенных форм, малоудовлетворительными результатами лечения.

Уровень диагностики злокачественных новообразований легких в практических учреждениях недостаточно высок: в сроки до 3 месяцев опухоль выявляется только в 50% случаев, в 10% — в сроки свыше 1 года [10]. Несмотря на применение комплекса различных методов обследования, многие вопросы раннего выявления РЛ остаются еще нерешенными [2,15]. Вместе с тем только своевременная диагностика заболевания обеспечивает выполнение радикальной операции с благоприятным отдаленным результатом лечения [9,12,13].

Возрастает интерес к иммунологическим исследованиям у больных РЛ на этапах диагностики, лечения и последующего наблюдения за пациентами [3]. Наряду с традиционными тестами все более широкое применение в клинике находят опухолевые маркеры [5,11,14]. Использование маркеров ранних стадий канцерогенеза может стать основой новых методов скрининга, а именно: выявления признаков злокачественного роста до формирования его морфологических признаков [7].

Ранее было показано наличие в опухолевой клетке эмбрионального поверхностного антигена ЭПА-10 и распознающего этот антиген рецептора [1,6]. На этой

основе был разработан новый универсальный диагностический тест на опухолевый рост (TURTEST), в котором используется антиидиотипическая антиэмбриональная сыворотка [4]. Метод выполняется в модифицированном тесте гемагглютинации эритроцитов пациентов (иммуномодификация СОЭ).

Целью настоящего исследования явилось изучение возможности применения TURTEST в скрининге, диагностике и мониторинге больных РЛ,

Обследовано 368 больных различными заболеваниями легких, которые поступили в хирургическое отделение с подозрением на РЛ. В результате комплексного обследования у 287 из них установлен РЛ, у 18 — доброкачественная опухоль легкого (ДОЛ) и у 63 — неопухолевые заболевания легких (НЗЛ). Возраст пациентов 33—68 лет. В качестве контроля обследовано 40 практически здоровых доноров (28 мужчин, 12 женщин) в возрасте 26—55 лет.

Среди 287 больных РЛ, мужчин было 263, женщин — 24. Средний возраст 56,8 года. I стадия заболевания выявлена у 63, II — у 75, III — у 109 и IV — у 40 больных (согласно TNM классификации злокачественных опухолей, 1989 г.). Периферическая форма рака составила 37%, центральная — 63% наблюдений. Плоскоклеточный рак был диагностирован у 175 (61%), железистый — у 63 (22%) и мелкоклеточный у 49 (17%) пациентов.

В группе больных ДОЛ было 16 мужчин и 2 женщины, средний возраст 47,9 года. Среди 63 пациентов НЗЛ (26 острой пневмонией, 5 — хронической, 23 — хроническим бронхитом, 3 — туберкулемой, 2 — актиномикозом, 1 — саркоидозом Бека, 1 — гранулематозом Вегенера и 2 — с инородным телом бронха) мужчин было 54, средний возраст 48,5 года.

Для проведения TURTEST 1 мл венозной крови пациента смешивали со 100 мкл 5% раствора цитрата натрия в фосфатном буферном растворе (PBS). 0,02 М, рН 7,2. Из полученного объема брали 3 порции по 70 мкл каждая. В 1-ю и 2-ю порции крови вносили по 20 мкл контрольной сыворотки, в 3-ю — 20 мкл рабочей сыворотки. Полученные смеси забирали в капилляры СОЭ до отметки 50 мм. Спустя 1 час после инкубации капилляров (в вертикальном положении в термостате при 37°C) рассчитывали коэффициент в условных единицах: разницу между средним арифметическим СОЭ контрольных проб (1 и 2 пробы) и СОЭ рабочей пробы (3 проба) в мм умножали на большую из этих двух величин и делили на 50. Коэффициент, превышающий по абсолютной величине 1,5, свидетельствует о наличии опухолевого процесса.

Исследования проводили при поступлении больных в стационар. Диагностическую эффективность онкотеста оценивали по его чувствительности и специфичности [8]. Полученные данные обработаны методом вариационной статистики с расчетом уровня достоверности по Стьюденту.

Анализ результатов исследований показал, что коэффициенты, превышающие 1,5 усл. ед., отмечены у 53 (84,1%) больных с I стадией, 64 (85,3%) — II, 97 (89%) — III и 27 (67,5%) больных с IV стадией РЛ. Частота положительного теста в контрольной группе была 5%, ДОЛ — 11,1 %, НЗЛ — 15,9%. Чувствительность метода у больных РЛ составила 84%, специфичность — 85,2%.

На рисунке представлены результаты TURTEST у больных с заболеваниями легких. У больных РЛ уровень полученных коэффициентов колебался от 0,18 до 9,6. В среднем он составил $2,35 \pm 0,65$, что досто-

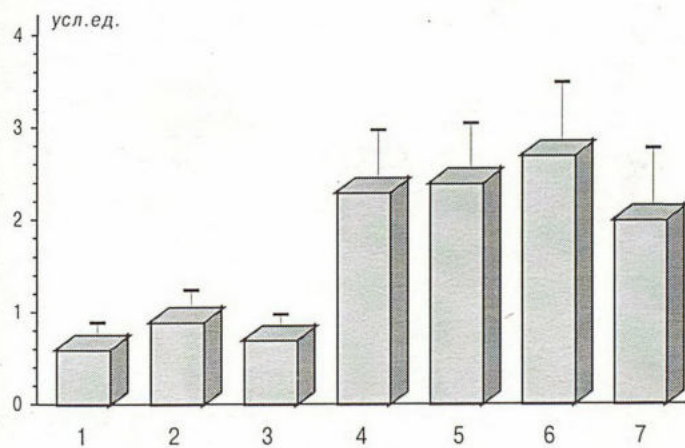


Рис. Результаты TURTEST у больных с заболеваниями легких.

По оси ординат — коэффициенты в усл. ед., по оси абсцисс — группы больных: 1 — контроль, 2 — НЗЛ, 3 — ДОЛ, 4—7 — РЛ (I—IV стадии).

Таблица 1

Показатели TURTEST у больных раком легкого в зависимости от морфологической структуры опухоли

Гистологический тип опухоли	Число обследованных	TURTEST, усл. ед.
Плоскоклеточный рак	175	$2,20 \pm 0,76^*$
Аденокарцинома	63	$2,39 \pm 0,57^{**}$
Мелкоклеточный рак	49	$2,61 \pm 0,49^{**}$

Примечание. Звездочка — статистически достоверные различия по сравнению с контролем, * — $p < 0,05$; ** — $p < 0,01$.

верно выше, чем у больных НЗЛ ($0,83 \pm 0,21$), ДОЛ ($0,65 \pm 0,11$) и у здоровых лиц ($0,59 \pm 0,18$); $p < 0,05$. Локализация опухоли и стадия онкопроцесса достоверно не влияли на результаты TURTEST (табл.1), но можно отметить, что реакция наиболее выражена при мелкоклеточном раке и несколько ниже при железистом и плоскоклеточном раке, $p > 0,05$.

В группе пациентов НЗЛ коэффициенты TURTEST были в пределах от 0,12 до 2,57. В 10 случаях (1 — острой пневмонии, 2 — хронической, 4 — хронического бронхита, 1 — актиномикоза, 1 — туберкулеза и 1 — инородного тела бронха) его значение превышало 1,5. У 5 из этих больных были выявлены процессы плоскоклеточной пролиферации или дисплазии эпителия бронхов. Важно отметить, что при дальнейшем наблюдении у 1 пациента с хроническим бронхитом (коэффициент составлял 2,5) через 10 месяцев диагностирован РЛ.

Из 18 больных ДОЛ у 16 результаты онкотеста были низкими (0,18—1,35) и лишь у 2 они составили 1,65 и 1,86. Все пациенты этой группы были оперированы, диагноз доброкачественной опухоли верифицирован морфологически.

Комплексная диагностика опухолей легких с применением TURTEST позволила установить правильный диагноз РЛ в 95,1% и ДОЛ — в 88,9% наблюдений.

У 145 больных РЛ онкотест изучен в ранние и отдаленные сроки послеоперационного периода (табл.2). Радикальная операция была выполнена у 127 и пробная торакотомия — у 18 пациентов. Среди радикально оперированных больных положительный TURTEST до операции наблюдался у 110 (86,6%) человек, а в группе нерадикально оперированных — у 15 (83,3%) человек. На 7-е сутки после операции изменения результатов онкотеста в обеих группах не отмечено. Через 1 месяц TURTEST оставался положительным у 94 (85,5%) больных среди радикально оперированных и у всех больных, которым была проведена пробная торакотомия.

Последующий иммунологический мониторинг показал, что в группе нерадикально оперированных больных снижение коэффициента до уровня нормы наблюдалось только у 1 пациента в сроки 3 месяца и у 2 — через 6 месяцев после операции. В группе радикально оперированных больных он был положительным соот-

Таблица 2

Динамика численности больных РЛ с положительным TURTEST до и после операции

Характер операции	Число больных	До операции	После операции (месяцы)		
			1	3	6
Радикальная	127	110	94	39	12
Не радикальная	18	15	15	14	13

ветственно в 39 (35,5%) и 12 (10,9%) наблюдениях. Следует отметить, что у этих больных спустя 6 месяцев после операции в 3 случаях отмечен рецидив и в 5 — прогрессирование заболевания в виде отдаленных метастазов.

В сроки от 6 до 24 месяцев после радикальной операции выявлено еще 29 случаев рецидива или прогрессирования РЛ. TURTEST у них вновь становился положительным в 21 (72,4%) наблюдений. В группе больных с безрецидивным течением заболевания результаты онкотеста оставались отрицательными.

С учетом высокой информативности метода, доступности и простоты его применения нами была предпринята попытка использования TURTEST для скринингового тестирования по заболеваемости злокачественными опухолями. Скрининг проведен у 6480 лиц в возрасте от 30 до 75 лет. Мужчин было 2783, женщин — 3697. Положительные результаты теста на опухолевый рост отмечены у 173 человек, из которых у 28 выявлены злокачественные опухоли различных локализаций (легкие — 4, желудок — 12, молочная железа — 3, гениталии — 3, почки — 3, другие органы — 3). Из 28 пациентов у 8 имело место бессимптомное течение болезни. Что касается больных РЛ, то из 4 наблюдений в 3 случаях установлена I стадия заболевания. Среди других лиц (145) с повышенным коэффициентом онкотеста при последующем мониторинге выявлено еще 2 случая онкологических заболеваний. Таким образом, результаты показали целесообразность применения TURTEST для скрининга злокачественных опухолей различных локализаций.

Выводы

1. TURTEST может быть использован в качестве дополнительного метода в скрининге и диагности-

ке рака легких, а также для контроля эффективности проводимого лечения и выявления прогрессирования заболевания.

2. TURTEST позволяет проводить дифференциальную диагностику доброкачественных и злокачественных опухолей легких.
3. Результаты онкотеста с коэффициентом выше 1,5 у лиц с патологией легких требуют обследования с целью исключения злокачественной природы изменений в легких и последующего наблюдения в группе повышенного риска рака легких.

ЛИТЕРАТУРА

1. Агеев А.И. Лицо рака. — М.: Медицина, 1994.
2. Барчук А.С., Вагнер Р.И., Лемехов В.Г. и др. Современные подходы к диагностике и лечению рака легкого // Вопр. онкол. — 1997. — № 1. — С.15—21.
3. Бахлаев И.Е. Возможности использования иммунологических исследований в комплексной диагностике и мониторинге больных раком легкого: Автореф. дис. ... канд. мед. наук. — М., 1993.
4. Белоглазова С.Е., Агеев А.И., Ерохов В.С., Петросян А.С. Диагностическое значение РО-теста в оперативной гинекологии // Акуш. и гин. — 1995. — № 5. — С.33—34.
5. Гончаровская М.А. Моноклональные антитела к поверхностным клеточным антигенам мелкоклеточного рака легкого: перспективы иммунодиагностики // Вестн. онкол. науч. центра. — 1996. — № 2. — С.57—60.
6. Ерхов В.С., Агеев А.И. Возможная роль эмбриональных поверхностных антигенов в формировании аутоиммунной пролиферации клеток опухоли // Экспер. онкол. — 1986. — № 3. — С.32—35.
7. Заридзе Д.Г. Молекулярная эпидемиология — методы и задачи // Арх. пат. — 1996. — № 3. — С.45—49.
8. Меньшиков В.В., Кадашева Ш.Г., Делекторская А.Н. и др. Методика диагностической ценности клинических лабораторных исследований // Лаб. дело. — 1988. — № 6. — С.67—70.
9. Перельман М.И. Торакальная хирургия и ее перспективы // Пульмонология. — 1995. — № 2. — С.6—16.
10. Трахтенберг А.Х., Самоходский Е.В. Современные возможности диагностики рака легкого I стадии (T₁N₀M₀) // Рак легкого. — М.: 1992. — С.45—51.
11. Diez M., Gomez A., Hernando F. et al. Serum CEA, CA 125 and SCC antigens and tumour recurrence in resectable non-small cell lung cancer // Int. J. Biol. Markers. — 1995. — Vol.10, № 1. — P.5—10.
12. Eckerberger F. Bronchialkarzinom // Wien. Med. Wochenschr. — 1994. — Bd 144, № 22—23. — S.545—547.
13. Leschke M., Strauer B.E. Diagnostik von Bronchialkarzinomen // MTA. — 1994. — Bd 9, № 8. — S.630—635.
14. Pandha H.S., Waxman J. Tumour markers // Quart. J. Med. — 1995. — Vol.88, № 4. — P.233—241.
15. Roth J.A. New approaches to treating early lung cancer // Cancer Res. — 1992. — Vol.52, № 9. — P.2652—2657.

Поступила 10.07.97.