

П.К. ЯБЛОНСКИЙ¹, Е.В. ПАВЛУШКОВ¹, А.С. ПЕТРОВ¹,
В.Г. ПИЩИК¹, А.Р. КОЗАК², А.В. НОХРИН²

ОЦЕНКА РЕГИОНАРНОГО МЕТАСТАЗИРОВАНИЯ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЁГКИХ, ОСЛОЖНЁННОГО ВТОРИЧНЫМ ВОСПАЛИТЕЛЬНЫМ ПРОЦЕССОМ

ФГОУ ВПО «Санкт-Петербургский государственный университет», медицинский факультет¹,
ГУЗ «Городская многопрофильная больница №2» г. Санкт-Петербург,
Центр интенсивной пульмонологии и торакальной хирургии²,
Российская Федерация

Цель. Определение диагностической ценности компьютерной томографии и медиастиноскопии при осложнении течения немелкоклеточного рака легких (НМРЛ) вторичным воспалительным процессом.

Материал и методы. Проведён ретроспективный анализ результатов лечения 365 больных, оперированных по поводу НМРЛ. У 280 из них рак лёгкого протекал без признаков инфекции, у 85 выявлены вторичные воспалительные изменения в лёгочной ткани. На основании результатов обследования пациентов до оперативного вмешательства и данных патологоанатомического исследования операционного материала, была оценена диагностическая ценность КТ и медиастиноскопии в оценке регионарного метастазирования НМРЛ

Результаты. Наличие вторичного воспалительного процесса практически не влияет на чувствительность КТ в оценке критерия N, при этом специфичность оказывается значительно ниже, что приводит к снижению общей диагностической точности КТ. Информативность медиастиноскопии не зависит от наличия вторичного воспаления (точность – 89,7% и 91,7% в сравниваемых группах).

Заключение. Вторичное воспаление при НМРЛ снижает диагностическую ценность КТ в оценке метастатического поражения внутригрудных лимфатических узлов, в то время как точность медиастиноскопии остаётся высокой.

Ключевые слова: немелкоклеточный рак лёгкого, осложнения, стадирование

Objectives. Estimation of the diagnostic value of the computer tomography and mediastinoscopy at complications of the non-small cell lung cancer course (NSCLC) with the secondary inflammatory process.

Methods. The retrospective analysis of the treatment results of 365 patients operated on with NSCLC was carried out. In 280 of them the course of cancer was without the signs of the infection; in 85 of them the secondary inflammatory changes of the lung tissue were revealed. On the ground of the patients' inspection results before the operation and the data of the pathological-anatomical investigation of the operative material the diagnostic value of the CT and mediastinoscopy was estimated in the evaluation of the regional metastasis spreading of NSCLC.

Results. The presence of the secondary inflammatory process practically doesn't influence the CT sensitivity in the evaluation of N criterion; at the same time the specificity is significantly lower and it results in the reduction of the general diagnostic accuracy of CT informational content of mediastinoscopy doesn't depend on the presence of the secondary inflammation (accuracy – 89,7% and 91,7% in the groups compared).

Conclusion. The secondary inflammation at NSCLC reduces the diagnostic value of CT in the evaluation of the metastasis lesion of the intrathoracic lymphatic nodes; though the accuracy of mediastinoscopy remains high.

Keywords: non-small cell lung cancer; complications, staging

Введение

Определение степени распространённости опухолевого процесса является ключевым моментом в диагностике любого онкологического заболевания, определяющим тактику лечения: целесообразность выполнения хирургического вмешательства, планирование комбинированного или комплексного лечения [1]. Решая вопрос о хирургической резектабельности немелкоклеточного рака лёгких (НМРЛ), традиционно используют методы визуальной диагностики (рентгенография, КТ, МРТ, ПЭТ, ангиопульмонография), а также инвазивные методы стадирования (медиастиноскопия, трансторакальная биопсия, чрезбронхиальная аспирационная биопсия, чреспищеводная эндоскопическая аспирационная биопсия, медиастинотомия, видеоторакоскопия) [2]. Каждый из указанных методов характеризуется определёнными показателями диагностической ценности при оценке первичной опухоли (Т) и регионарного лимфатического аппарата (N). К факторам, значительно снижающим информативность указанных процедур, относят вторичные инфекционные осложнения, развивающиеся в ходе естественного развития НМРЛ, то есть до использования любого вида противоопухолевого лечения. К наиболее часто встречающимся относят следующие клиничко-рентгенологические формы таких осложнений: вторичное инфицирование полости распада опухоли, развитие воспаления в лёгочной ткани, дистальнее обтурации бронхиального дерева опухолью (обтурационный пневмонит), наличие деструкции в ателектазированной лёгочной ткани (абсцедирующий пневмонит), эмпиема плевры [3].

Задача клинического стадирования максимально точно определить степень распространённости опухоли до принятия решения о выборе лечебной программы,

используя для этого методы визуальной диагностики, а также инвазивные методы. Учитывая ограничения, присущие любым диагностическим методикам, существует разница между результатами клинического (сTNM) и патологоанатомического (pTNM) стадирования. Данные одного крупного проспективного исследования свидетельствуют о том, что в 24% случаев происходит переоценка степени распространённости (up-staging) и в 20% опухолевый процесс представляется менее распространённым, чем он есть на самом деле (down-staging) [4].

Целью данного исследования стало определение диагностической ценности двух наиболее информативных методов, использующихся для стадирования рака лёгкого компьютерной томографии и медиастиноскопии в случаях, когда естественное течение НМРЛ осложняется вторичным воспалительным процессом.

Материал и методы

Проведён ретроспективный анализ результатов лечения 365 больных, оперированных по поводу НМРЛ. У 280 из них рак лёгкого протекал без признаков инфекции, у 85 выявлены вторичные воспалительные изменения в лёгочной ткани. В группу НМРЛ с наличием вторичных воспалительных изменений относились больные, у которых присутствовал какой-либо из перечисленных признаков: клинические и лабораторные признаки воспаления с рентгенологическим эквивалентом (инфильтрация в лёгочной ткани, полость распада); интраоперационные признаки инфекции (гной); гистологические признаки инфекции, а также любое сочетание перечисленных признаков. Для систематизации материала пользовались классификацией [3], отражающей клинические и патогенетические особенности воспалительных изме-

нений у больных НМРЛ, осложнённым вторичными воспалительными процессами. В большинстве случаев отмечался обтурационный пневмонит (54 больных), причём абсцедирование в зоне пневмонита отмечено в 29 наблюдениях. Распад опухоли с вторичным её инфицированием отмечен у 25 больных и в 6 наблюдениях рак лёгкого сопровождался эмпиемой плевры.

Протокол обследования всех больных НМРЛ включал изучение жалоб и анамнеза заболевания, выполнение в обязательном порядке ФБС и, по показаниям, чрезбронхиальной биопсии, смывов из бронхов, трансторакальной биопсии для получения гистологической верификации диагноза. Всем больным проведено рентгенографическое исследование, 273 (74,6%) компьютерная томография грудной клетки. Её результаты использовались для корректного стадирования заболевания по критериям TNM [1]. В качестве признака метастатического поражения лимфатического узла принимался его размер по короткой оси более 1 см [5]. Семидесяти оперированным больным выполнена стандартная медиастиноскопия по Carlsens для оценки состояния регионарного лимфатического аппарата (12 пациентам с вторичными воспалительными изменениями и 58 без них). В анализ включены также данные 27 больных с местно-распространёнными формами НМРЛ, которым после медиастиноскопии проводилась химиолучевая терапия в качестве самостоятельного метода лечения.

Стандартным компонентом хирургического лечения являлось выполнение систематической лимфодиссекции с целью корректного стадирования опухоли и повышения радикальности операции. В случае эксплоративной торакотомии выполняли выборочную биопсию лимфатических узлов (sampling). Весь материал, полученный во время операции, маркировался и

подвергался гистологическому исследованию с целью послеоперационного стадирования.

Использовались следующие статистические методы: точный тест Фишера и критерий χ^2 . Статистическая обработка материала выполнялась с использованием программного пакета R (версия 2.4.0) среды для статистических вычислений [6]. Сравнение параметров диагностической ценности КТ в разных группах больных производилось с использованием программы Meta-DiSc 1.4 [7].

Результаты

Диагностическая ценность КТ в оценке регионарного метастазирования НМРЛ

На основании результатов обследования пациентов до оперативного вмешательства и данных патологоанатомического исследования операционного материала, была осуществлена количественная характеристика компьютерной томографии в качестве диагностического метода, использующегося при оценке метастатического поражения внутригрудных лимфатических узлов. Из таблицы 1 видно, что из 273 пациентов, которым была выполнена КТ у 57 из них по результатам патологоанатомического исследования были диагностированы метастазы в средостенных лимфатических узлах (распространенность N2 20,9%).

Таблица 1
Результаты клинического и патологоанатомического стадирования по критерию N

	pN2-3	pN0-1	Всего
N2-3 по данным КТ (сN2-3)	32	57	89
N0-1 по данным КТ (сN0-1)	25	159	184
Всего	57	216	273

Таблица 2

Диагностическая ценность КТ в оценке метастатического поражения лимфатических узлов средостения (N2-3)

Диагностический критерий	Значение критерия	95% доверительный	
		Нижняя граница	Верхняя граница
Чувствительность, %	56,1	43,3	69,0
Специфичность, %	73,6	67,7	79,5
Отношение правдоподобия положительного результата	2,13	1,55	2,93
Отношение правдоподобия отрицательного результата	0,60	0,44	0,81
Прогностическая ценность положительного результата, %	36,0	26,0	45,9
Прогностическая ценность отрицательного результата, %	86,4	81,5	91,4
Точность, %	70,0	64,5	75,4

Ниже приведены основные показатели, характеризующие КТ в качестве диагностического метода (табл. 2). Относительно невысокие показатели чувствительности и специфичности являются характерными для любых методов визуальной диагностики, в основе которых лежат косвенная связь анатомических (размер лимфатического узла) и гистологических характеристик распространённости опухоли. Об этом также свидетельствуют невысокие показатели отношений правдоподобия, являющиеся интегральными показателями чувствительности и специфичности, и в отличие от прогностической ценности положительного и отрицательного ответа не зависящие от распространённости изучаемого явления (и поэтому более адекватно оценивающие диагностическую ценность ме-

тода).

На следующем этапе анализу подверглось изменение диагностической ценности КТ в случае, когда естественное течение НМРЛ осложняется развитием вторичного инфекционного процесса. Для этого было произведено сравнение основных диагностических критериев КТ в группе пациентов с НМРЛ без осложнений и с признаками вторичной инфекции (табл. 3).

Анализируя полученные данные можно заметить, что наличие вторичного воспалительного процесса практически не влияет на чувствительность КТ в оценке критерия N, также не обнаружено статистически достоверной разницы и по большинству других показателей за исключением специфичности, которая оказывается значимо ниже в присутствии признаков

Таблица 3

Сравнение основных диагностических критериев КТ в оценке метастатического поражения внутригрудных лимфатических узлов при наличии или в отсутствие признаков вторичного воспалительного процесса

	Без признаков инфекции	При наличии инфекционного осложнения	p (точный тест Фишера)	P (тест Пирсона χ^2)
Чувствительность, %	54,8	60,0	0,7708	0,7256
Специфичность, %	78,8	58,9	0,004969	0,003773
Прогностическая ценность положительного результата, %	40,4	28,1	0,3574	0,2488
Прогностическая ценность отрицательного результата, %	86,9	84,6	0,7925	0,7121
Точность, %	73,8	59,2	0,02439	0,02091

Сравнительная характеристика диагностической ценности КТ в оценке N2 в рассматриваемых группах пациентов

Клиническая характеристика опухоли	Опухоли без признаков вторичной инфекции		Рак с распадом	Пневмонит без признаков абсцедирования	Пневмонит с признаками абсцедирования	P (χ^2 , тест Фишера)
	Центральные	Периферические				
Диагностический критерий						
Количество пациентов, n	82	120	22	22	22	
Специфичность, %	76,2	80,4	73,7	63,2	35,7	0,003101 0,008087
Прогностическая ценность отрицательного результата, %	85,7	87,6	87,5	92,3	62,5	0,1035 0,1314
Точность, %	72,0	75,0	68,2	63,6	45,5	0,01952 0,02437

вторичных воспалительных изменений в лёгочной ткани, что приводит к снижению общей диагностической точности КТ.

Учитывая гетерогенность популяции больных с НМРЛ, имеющих вторичные инфекционные осложнения, была проанализирована диагностическая ценность КТ в каждой из групп, составляющих пациентов с так называемым «осложнённым» раком лёгкого (табл. 4).

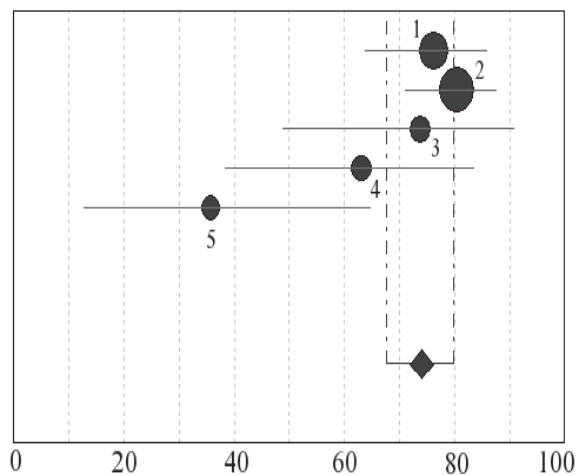
Ввиду небольшого количества пациентов с верифицированными метастазами во внутригрудные лимфатические узлы (pN2) в каждой из групп с инфекционными осложнениями сравнения чувствительности, а также показателей ее включающие (оба

отношения правдоподобия, прогностическая ценность положительного результата) не могут обладать статистической достоверностью и поэтому не рассматривались. Из всех рассматриваемых групп обращали на себя внимание две сравниваемые популяции пациентов: центральные без осложнений и центральные опухоли, осложнённые пневмонитом с абсцедированием. Диагностическая ценность КТ в последнем случае снижалась по трём показателям, главным образом, за счёт снижения специфичности.

Указанная разница может быть графически представлена следующим образом (рис. 1), где положение круга определяет-

Рис. 1. Специфичность КТ в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов средостения в разных группах пациентов с НМРЛ (усреднённая специфичность = 73% (95% доверительный интервал: 68% - 80%); (p=0,0143)

- 1 – центральные опухоли без признаков инфекции (76,2%);
- 2 – периферические опухоли без признаков инфекции (80,4%);
- 3 – распад в опухоли с вторичным инфицированием полости (73,7%);
- 4 – обтурационный пневмонит (63,2%);
- 5 – обтурационный пневмонит с абсцедированием (35,7%).



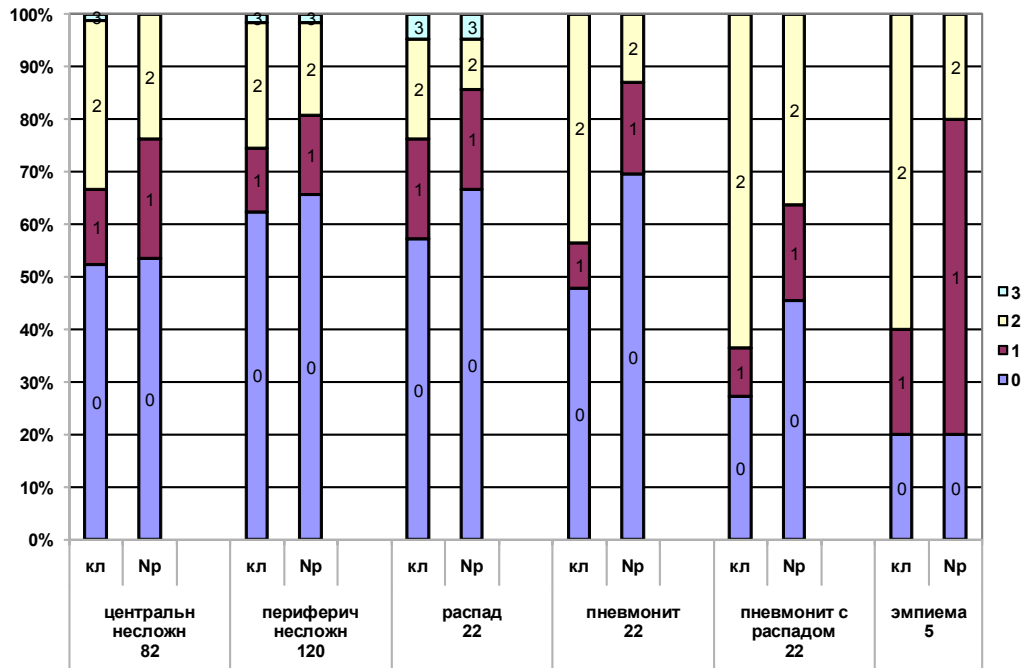


Рис. 2. Несоответствие клинического и послеоперационного стадирования по критерию «N»

ся специфичностью КТ в данной группе, а диаметр круга характеризует количество больных в группе. Видно, что специфичность КТ в оценке поражения лимфатических узлов средостения была ниже в случае центральных локализаций опухоли, а в группе абсцедирующих пневмонитов этот показатель был самым низким по сравнению с остальными группами, которые имеют сходные показатели специфичности. На статистическую значимость различий указывают доверительные интервалы, которые в случае пневмонита с распадом и центрального рака без инфекционных осложнений не перекрываются.

Таким образом, ограничения КТ в оценке метастатического поражения регионарного лимфатического аппарата обуславливают несоответствие результатов клинического и послеоперационного стадирования. Указанное несоответствие по критерию «N» отражено на рисунке 2. Видно, что наибольшая переоценка лимфогенного метастазирования наблюдается в случае центральных локализаций: обтурационного и абсцедирующего пневмонита. В

этих же группах «миграция» между cN и pN выражена в наибольшей степени.

Диагностическая ценность медиастиноскопии в оценке регионарного метастазирования НМРЛ

Данные, полученные после медиастиноскопии и морфологического исследования операционного материала, суммированы в таблице 5.

На основании полученных данных рассчитаны основные критерии диагностической ценности медиастиноскопии в оценке регионарного лимфатического аппарата: чувствительность – 75%; специфичность – 100%; прогностическая ценность положительного результата – 100%; прогностическая ценность отрицательного результата – 90,8%; точность – 92,8% (частота N2 – 28,9%), что превышает соответствующие показатели для КТ, полученные на предыдущем этапе исследования.

При проведении сравнительного анализа диагностической ценности медиастиноскопии в группах больных НМРЛ без вторичных воспалительных изменений и с

Результаты медиастиноскопии и послеоперационного стадирования по критерию N

	Данные морфологического исследования послеоперационного материала, pN			Всего
		pN2-3	pN0-1	
		Данные медиастиноскопии cN	N2-3	
	N0-1	7	69	76
Всего		28	69	97

признаками вторичного воспалительного процесса получены сходные показатели точности метода: 89,7% и 91,7% соответственно ($p = 0,8326$, критерий Пирсона χ^2). Полученные результаты свидетельствуют о том, что наличие вторичного воспалительного процесса не влияет на диагностическую ценность медиастиноскопии в оценке степени распространённости НМРЛ по критерию «N». Точность медиастиноскопии в диагностике метастатического поражения регионарного лимфатического аппарата оказывается статистически значимо выше вне зависимости от наличия вторичного воспалительного процесса в лёгочной ткани (рис. 3).

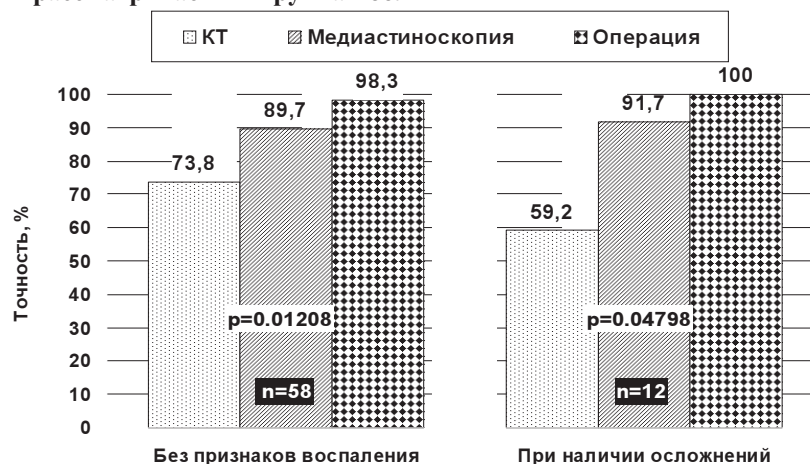
Обсуждение

Многочисленные исследования свиде-

тельствуют о том, что ни один из методов визуальной диагностики не может считаться надежным методом для оценки регионарного лимфогенного метастазирования именно в силу ограничения метода, основанного на оценке размера лимфатического узла.

Диагностическая ценность КТ снижается при наличии вторичного воспалительного процесса, главным образом, за счёт специфичности, которая, по данным некоторых авторов, уменьшается до 43% [8]. Наши данные также свидетельствуют о значительном снижении специфичности КТ в диагностике лимфаденопатии средостения при НМРЛ, осложнённом вторичной инфекцией (58,9%). Причём, при центральных опухолях это снижение более выражено. Тем не менее, по данным других авторов, показатели специфичности КТ

Рис. 3. Сравнительная характеристика диагностической точности методов стадирования НМРЛ по критерию «N» в рассматриваемых группах больных



в оценке регионарного метастазирования при наличии признаков вторичной инфекции могут быть достаточно высокими и достигать 78% [9].

Особенностью проведённого исследования является дифференцированная оценка информативности КТ в разных группах больных НМРЛ с наличием вторичных воспалительных изменений. В ходе исследования было показано, что при наличии вторичного воспалительного процесса в лёгочной ткани происходит снижение специфичности КТ, в то время как чувствительность меняется в незначительной степени. Наибольшее снижение специфичности было зафиксировано в группе больных НМРЛ, осложнённым абсцедирующим пневмонитом. Количество ложноположительных ответов при стадировании средостения было выше при центральных локализациях опухоли, в сравнении с периферическими раками лёгкого. А в группе центральных НМРЛ снижение специфичности КТ в оценке метастатического поражения лимфатических узлов средостения происходило в ряду: без признаков вторичного воспаления > обтурационный пневмонит > абсцедирующий пневмонит, достигая в последнем случае показателя в 35,7%. Другими словами снижение специфичности при центральных опухолях находилась в прямой пропорциональной зависимости от выраженности воспалительных изменений в лёгочной ткани.

Таким образом, КТ не может служить точным инструментом определения регионарного распространения НМРЛ. Полученные данные подтверждаются исследованиями других авторов. Так, например, по данным S. Egging et al. [10], при использовании только этого метода стадирования в 34% оценка степени распространённости по критерию «N» оказывается неверной. Следовательно, информация о степени распространённости НМРЛ, полученная при

помощи КТ, должна использоваться с учётом изменений, которые вносят в показатели диагностической ценности вторичные воспалительные изменения. В этой работе нам удалось продемонстрировать, что указанные изменения варьируют в широких пределах между группами, что требует дифференцированного подхода к интерпретации диагностической информации в зависимости от вида осложнения.

На следующем этапе была произведена оценка инвазивного метода стадирования НМРЛ дана количественная характеристика медиастиноскопии в оценке регионарного метастазирования НМРЛ. Опубликованные несколько лет назад данные мета-анализа, основанном на анализе результатов медиастиноскопии у 5687 пациентов продемонстрировали следующие показатели диагностической ценности этого метода: чувствительность 81% (95% доверительный интервал: 76% – 85%), прогностическая ценность отрицательного результата 91% (58% – 97%), частота N2 37% (21% – 54%) [11].

Полученные нами данные находятся в соответствии с упомянутыми, а также наглядно демонстрируют преимущество инвазивных методов стадирования в оценке метастатического поражения лимфатических узлов средостения при НМРЛ) перед лучевыми методами визуальной диагностики (КТ).

Выводы

1. Воспалительные изменения в лёгочной ткани при НМРЛ снижают специфичность КТ в оценке метастатического поражения внутригрудных лимфатических узлов, в то время как специфичность медиастиноскопии остается высокой.

2. Отказ от оперативного лечения больных НМРЛ, сопровождающимся воспалительными изменениями в лёгочной ткани,

на основании выявления при КТ увеличенных лимфатических узлов средостения неоправдан, так как чаще всего является следствием воспалительного процесса. В таких случаях целесообразно выполнение медиастиноскопии.

3. Использование медиастиноскопии позволяет производить корректную оценку степени распространённости опухолевого процесса до операции, что позволяет планировать адекватный объём резекции.

ЛИТЕРАТУРА

1. Mountain, C. F. Revisions in the international system for staging lung cancer / C. F. Mountain // *Chest*. – 1997. – Vol. 111. – P. 1710-1717.
2. Improving the inaccuracies of clinical staging of patients with NSCLC: a prospective trial / R. J. Cerfolio [et al.] // *Ann. Thorac Surg.* – 2005. – Vol. 80, N 4. – P. 1207-1213.
3. Бисенков, Л. Н. Хирургия далеко зашедших и осложненных форм рака легкого / Л. Н. Бисенков. – СПб.: Деан, 2006. – 432 с.
4. New aspects in the staging of lung cancer. Prospective validation of the International Union Against Cancer TNM classification / H. Bulzebruck [et al.] // *Cancer*. 1992. – Vol. 70, N 5. – P. 1102-1110.
5. Normal mediastinal lymph nodes: number and size according to American Thoracic Society mapping / G. M. Glazer [et al.] // *Am. J. Roentgenol.* – 1985. – Vol. 144, N 2. – P. 261-265.
6. R: A language and environment for statistical computing // R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria [Electronic resource]. – 2008. – Mode of access: <http://www.r-project.org>. – Date of access: 10.05.2009.
7. Coomarasamy A. Meta-DiSc: a software for meta-analysis of test accuracy data / J. Zamora [et al.] // *BMC Medical Research Methodology* [Electronic resource]. – 2006. – Mode of access: http://www.hrc.es/investigacion/metadisc_en.htm. – Date of access: 10.05.2009.
8. Bronchogenic carcinoma: analysis of staging in the mediastinum with CT by correlative lymph node mapping and sampling / T. C. McLoud [et al.] // *Radiology*. – 1992. – Vol. 182, N 2. – P. 319-323.
9. Кузнецов, И. М. Рак легкого, осложненный воспалительными и гнойно-деструктивными изменениями в легочной паренхиме и грудной полости: автореф. дис. ... д-ра. мед. наук / И. М. Кузнецов. – СПб., 2005. – 40 с.
10. Invasive staging of non-small cell lung cancer—a prospective study / S. Eggeling [et al.] // *Eur. J. Cardiothorac. Surg.* – 2002. – Vol. 22, N 5. – P. 679-684.
11. Invasive staging of non-small cell lung cancer: a review of the current evidence / E. M. Toloza [et al.] // *Chest*. 2003. – Vol. 123, N 1. – Suppl. – P. 157S-166S.

Адрес для корреспонденции

194017, Российская Федерация,
г. Санкт-Петербург,
пр-т Костромской, д. 11, кв. 125,
e-mail: Piotr_Yablonskii@mail.ru,
Яблонский П.К.

Поступила 17.02.2010 г.