

СПИРАЛЬНАЯ КОМПЬЮТЕРНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЪЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНОГО РАКА ЛЕГКОГО

С.А. Величко, С.В. Миллер, С.А. Тузиков, И.Г. Фролова, А.А. Завьялов, Е.Н. Самцов, А.Ю. Добродеев

ГУ «НИИ онкологии Томского научного центра СО РАМН»

В работе проведена оценка диагностической эффективности спиральной компьютерной томографии в определении степени опухолевого ответа на неoadъювантную химиотерапию у больных немелкоклеточным раком легкого III стадии. Диагностическая эффективность СКТ в определении частичной или полной регрессии опухолевого процесса терапии составила 94 %, что подтверждено результатами морфологического исследования.

Ключевые слова: рак легкого, неoadъювантная химиотерапия, спиральная компьютерная томография, оценка эффективности лечения.

SPIRAL COMPUTED TOMOGRAPHY IN ASSESSMENT OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY EFFICACY FOR NON-SMALL CELL LUNG CANCER

S.A. Velichko, S.V. Miller, S.A. Tuzikov, I.G. Frolova, A.A. Zavjalov, E.N. Samtsov, A.Yu. Dobrodeev
Cancer Research Institute, Tomsk Scientific Center, RAMS, Tomsk

This study was undertaken to evaluate the diagnostic efficacy of spiral computed tomography (SCT) in assessment of tumor response to neoadjuvant chemotherapy for patients with stage III non-small lung cancer. Diagnostic efficacy of SCT in detection of partial or complete tumor regression was 94% that was confirmed by results of histological examination.

Key words: lung cancer, neoadjuvant chemotherapy, spiral computed tomography, assessment of treatment efficacy.

Рак лёгкого (РЛ) находится на первом месте среди злокачественных опухолей у мужчин, причем более 75 % всех случаев составляет немелкоклеточный рак (НМРЛ) [4, 6]. При этом в большинстве стран мира 5-летняя выживаемость при НМРЛ не превышает 20–30 % [7]. В целом эпидемиологические и статистические данные свидетельствуют о том, что рак лёгкого остается остройшей медицинской и социальной проблемой [1, 5].

Хирургическое вмешательство является стандартом в радикальном лечении НМРЛ. Вследствие биологической особенности опухолевого роста и отсутствия программ раннего выявления во многих странах наиболее многочисленный контингент онкологических торакальных клиник – это больные НМРЛ III стадии. Несмотря на постоянное совершенствование хирургического метода, заметной тенденции к улучшению данных выживаемости за последние три десятилетия не наблюдается. Неудовлетворительные результаты хирургического лечения, связанные как с местным рецидивированием, так и с появлением отдалённых метастазов,

говорят о целесообразности дополнительного химиолучевого лечения операбельных больных. М.И. Давыдов в одной из своих работ заключает, что «резервы улучшения 5-летней выживаемости при НМРЛ лежат на пути широкого использования методов комбинированного лечения» [2].

Применение современных методов предоперационного лечения больных раком легкого предъявляет повышенные требования к правильной оценке распространенности опухоли, ее регрессии и контролю после завершения лечения. В связи с этим важным является оценка диагностической эффективности спиральной компьютерной томографии в определении степени опухолевого ответа на неoadъювантную химиотерапию в режиме у больных местнораспространенным НМРЛ.

С 2002 г. в ГУ «НИИ онкологии ТНЦ СО РАМН» разработан и используется способ комбинированного лечения больных местнораспространенным немелкоклеточным раком легкого III стадии, включающий 2–3 курса предоперационной химиотерапии, радикальную

операцию с интраоперационной лучевой терапией в разовой дозе 15 Гр. Лечение по предлагаемому способу проведено 108 больным НМРЛ III стадии. Предоперационная химиотерапия проводилась с использованием гемцитабина и цисплатина у 37 больных, доцетаксела и карбоплатина – у 29, паклитаксела и цисплатина – у 42 пациентов. Возраст больных колебался от 40 до 65 лет. Мужчин было 87,9 %, женщин – 12,1 %. Центральный рак наблюдался в 59,3 %, периферический рак легкого – в 40,7 % случаях, в т.ч. в 10,1 % доросший до центрального. При центральной локализации опухоли поражение ограничивалось долевыми бронхами у 16,7 % больных, у 83,3 % больных опухоль располагалась в долевого бронхе и распространялась на главный. Гистологически в 75,9 % наблюдениях диагностирован эпидермоидный рак, в 24,1% – аденокарцинома различной степени дифференцировки. По стадиям процесса больные распределились следующим образом: IIIA – у 82,4 % пациентов, IIIB – у 17,1 %, соответственно по классификации TNM: $T_2N_2M_0$ – 36,1 % случаев, $T_3N_{1-2}M_0$ – 47,2 %, $T_4N_{0-1}M_0$ – 16,7 %.

Эффективность химиотерапии оценивалась по результатам рентгенографии, СКТ, ФБС с использованием шкалы RECIST. При наличии регрессии опухоли или стабилизации процесса после двух курсов химиотерапии проводился третий курс. В общей сложности всего было проведено 284 курса химиотерапии 108 пациентам. Через 3–4 нед после завершения химиотерапии выполнялось радикальное хирургическое вмешательство. Широкая лимфодиссекция являлась обязательным компонентом хирургического вмешательства. Для интраоперационного облучения использовался малогабаритный импульсный бетатрон МИБ-6Э с выведенным электронным пучком с постоянной энергией электронов 6 МэВ.

При оценке эффективности предоперационной цитостатической терапии рентгенографию грудной клетки выполняли в прямой и боковой проекциях на стороне поражения на стационарном рентгеновском аппарате Compact Diagnost. Компьютерно-томографическое исследование проводилось на компьютерном томографе «Somatom Sensation-4» фирмы Siemens в режиме

спирального сканирования с толщиной среза 1–2,5 мм, pitch – 1,5. Для более четкой визуализации изображения сосудистых структур легкого исследование выполнялось в условиях болюсного контрастного усиления изображения путем внутривенного введения 100 мл омнипака со скоростью 3 мл в сек. Спиральная компьютерная томография выполнялась при первичном поступлении больного и после проведения курсов химиотерапии. При повторных исследованиях в сравнительном аспекте оценивались размеры первичной опухоли, протяженность опухолевой инфильтрации стенки бронхиального дерева в проксимальном направлении, проходимость бронха в области поражения, степень пневматизации легкого, количество, размеры и плотность лимфатических узлов корня легкого и средостения.

До начала лечения метастазирование опухоли в лимфатические узлы корня легкого и средостения было выявлено у 52,3 % больных, метастазирование в другое легкое – у 6,2 %, ателектаз легкого или его части – у 12,7 %. Инвазия в грудную стенку диагностирована у 2,9 % пациентов, плевральный выпот – у 3 %, опухолевая инвазия средостения – у 5–7 %.

При контрольном КТ-обследовании установлено, что наиболее ранним критерием реакции опухолевой ткани на воздействие химиопрепаратов является динамика изменений плотности опухоли, которая выявляется раньше, чем ее объем. Денситометрические программы обработки КТ-изображений позволили наблюдать ряд особенностей для рака легкого. У большей части больных – 92,4 % отмечалось локальное компактное скопление плотных элементов по периферии новообразования в интервале от 40 до 70 ед. Под воздействием лечения денситометрические показатели теряли мозаичность распределения, становились более равномерными, теряли плотность на 10–15 %. Отмечена также определенная закономерность структурных изменений опухоли в процессе лечения, происходило уменьшение ее размеров, степени васкуляризации, снижение относительной плотности за счет участков отека и некроза опухоли, и позднее выявлялась частичная либо полная ее регрессия (рис. 1–2). Необходимо отметить, что при традиционной рентгенографии невозможно

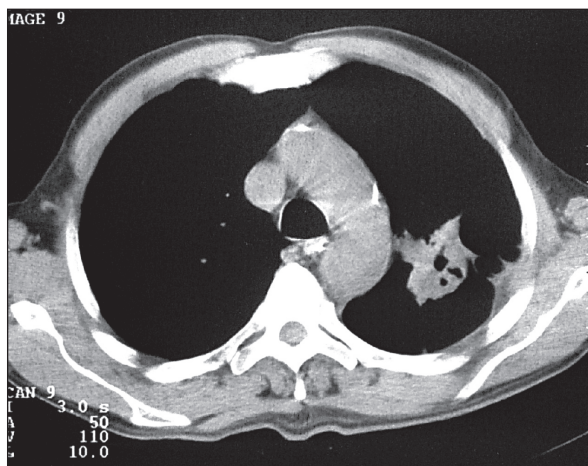


Рис. 1. Компьютерная томограмма. Периферический рак после 3 курсов предоперационной химиотерапии. На месте опухоли определяется участок уплотнения неправильной формы с полостями распада в центральных отделах

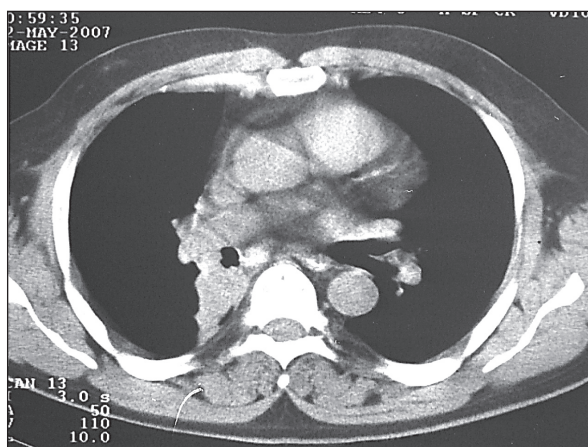


Рис. 2. Компьютерная томограмма. Центральный рак нижнедолевого бронха с полной обтурацией просвета, после 3 курсов предоперационной химиотерапии. Просвет нижнедолевого бронха восстановился полностью. Отмечается инфильтрация его латеральной стенки

было точно измерить размеры опухоли, определить контуры, оценить степень регрессии [3].

После удаления макропрепарата материал подвергался стандартному гистологическому исследованию с морфологической оценкой реакции опухолевых тканей на воздействие противоопухолевых лекарственных препаратов. Лекарственный патоморфоз изучен у 64 больных с центральной формой рака легкого, у 19 больных – с периферической. Для оценки степе-

ни лекарственного патоморфоза использовались общепринятые критерии: митотический индекс, соотношение нормальных и патологических митозов, анализ типов патологических митозов, определение индекса жизнеспособности опухолевых клеток. Анализируя полученные данные, следует отметить, что регрессия первичной опухоли с IV степенью лекарственного патоморфоза была достигнута у 6 из 83 больных (7,2 %), III степень лечебного патоморфоза – у 28 (33,8 %) пациентов. У 37 больных (44,6 %) выявлен патоморфоз II степени, у 12 (14,4 %) – I степени. В целом, при использовании предоперационной химиотерапии эффективность проведенного лечения по критерию – лечебный патоморфоз III–IV степени – составила 40,9 % (у 34 из 83 больных).

Результаты анализа лекарственного патоморфоза опухоли были сопоставлены с уровнем объективных ответов опухоли (по данным СКТ) на химиотерапию. Отмечено, что при полной регрессии опухоли зафиксированной при СКТ – у 8 из 83 больных, в 2 случаях при плановой гистологической проводке были найдены остаточные опухоли в виде рубца вокруг бронхов и одиночные раковые клетки (с III степенью лекарственного патоморфоза). При ретроспективном пересмотре спиральных компьютерных томограмм у этих пациентов выявлено небольшое утолщение стенок бронхов. При частичном эффекте химиотерапии (75 больных) результаты послеоперационного морфологического исследования и СКТ совпали в 72 случаях (86,7 %). У 3 больных с наличием плотной тени, размером до 2 см, зарегистрированной при СКТ, при морфологическом исследовании диагностированы только участки фиброзно-рубцовой ткани с очагами некроза и IV степенью лекарственного патоморфоза.

Таким образом, только у 5 (6,0 %) из 83 больных, у которых изучался лекарственный патоморфоз, результаты СКТ не совпали с данными морфологического исследования послеоперационного материала. Следовательно, СКТ может быть использована в качестве контроля за эффектом консервативной терапии. Однако говорить о полном эффекте проводимого лечения при раке легкого можно только на основании комплексной оценки результатов терапии

с обязательным включением морфологических критериев регрессии опухоли.

ЛИТЕРАТУРА

1. Барчук А.С. Стандарты лечения немелкоклеточного рака легкого // Вестник РОНЦ. 2003. № 1. С. 3–7.
2. Давыдов М.И., Волков С.М., Полоцкий Б.Е. Совершенствование хирургического лечения больных немелкоклеточным раком лёгкого // Российский онкологический журнал. 2001. № 5. С. 14–17.
3. Ростовцев М.В., Важенин А.В., Лукин А.А. и др. К вопросу о роли КТ в алгоритме диагностики рака легкого // Вестник рентгенологии. 2003. № 1. С. 32–35.
4. Трахтенберг А.Х., Франк Г.А., Колбанов К.И. и др. Комбинированные операции при немелкоклеточном раке лёгкого III стадии // Вестник РОНЦ. 2003. № 1. С. 50–54.

5. Betticher D.C., Scmitz S.H., Totsch M. et al. Mediastinal lymph node clearance after docetaxel-cisplatin neoadjuvant chemotherapy is prognostic of survival in patients with stage IIIA pN2 non-small-cell lung cancer: a multicenter phase II trial // J. Clin. Oncol. 2003. Vol. 21. P. 1752–1759.

6. Curran W.J., Scott C.B., Langer C.J. et al. Long-term benefit is observed in a phase III comparison of sequential versus concurrent chemo-radiation for patients with unresected stage III nscl: RTOG 9410 // Proc. ASCO. 2003. Vol. 22. P. 621. A. 2499.

7. De Marinis F., Nelli F., Migliorino M. et al. Gemcitabine, paclitaxel, and cisplatin as induction chemotherapy for patients with biopsy-proven stage IIIA (N2) nonsmall cell lung carcinoma: a phase II multicenter study // Cancer. 2003. Vol. 98. P. 1707–1715.

Поступила 19.10.07