

КОМПЛЕКСНЫЙ ДИАГНОСТИЧЕСКИЙ ПОДХОД К ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРЕДОПЕРАЦИОННОЙ ХИМИОТЕРАПИИ У БОЛЬНЫХ НЕМЕЛКОКЛЕТОЧНЫМ РАКОМ ЛЕГКОГО III СТАДИИ

**А.Ю. Добродеев¹, О.В. Черемисина¹, Е.Н. Самцов¹, А.А. Завьялов^{1,2},
И.Г. Фролова¹, С.А. Тузиков^{1,2}, Н.В. Васильев¹, С.В. Миллер¹**

*НИИ онкологии СО РАМН, г. Томск¹,
Сибирский государственный медицинский университет, г. Томск²
634009, г. Томск, пер. Кооперативный, 5, e-mail: ¹*

Изучена непосредственная эффективность предоперационной химиотерапии по схеме паклитаксел/карбоплатин у 134 больных немелкоклеточным раком легкого III стадии с использованием спиральной компьютерной томографии и фиброbronхоскопии, которые были сопоставлены с результатами лекарственного патоморфоза. Показана высокая диагностическая эффективность СКТ (чувствительность – 87,5 %, специфичность – 95,5 %, точность – 93,4 %) и ФБС (чувствительность – 93,3 %, специфичность – 96,7 %, точность – 95,5 %) в оценке результатов предоперационной химиотерапии (полная и частичная регрессия), что позволяет рекомендовать эндоскопические методы исследования, наряду с рентгенологическими, как обязательные для оценки распространенности и динамики опухоли после проведения химиотерапии.

Ключевые слова: рак легкого, предоперационная химиотерапия, спиральная компьютерная томография, фибробронхоскопия, оценка эффекта лечения.

COMPREHENSIVE DIAGNOSTIC APPROACH TO THE ASSESSMENT OF POSTOPERATIVE CHEMOTHERAPY EFFICACY IN PATIENTS WITH STAGE III NON-SMALL CELL LUNG CANCER

*A.Yu. Dobrodeev¹, O.V. Cheremisinina¹, E.N. Samtsov¹, N.V. Vasilyev¹,
A.A. Zavyalov^{1,2}, I.G. Frolova¹, S.A. Tuzikov^{1,2}, S.V. Miller¹
Cancer Research Institute, SB RAMS, Tomsk¹, Siberian State Medical University, Tomsk²
5, Kooperativny Street, 634050-Tomsk, e-mail: ¹*

Immediate response to preoperative chemotherapy with paclitaxel/carboplatin regimen was studied in 134 patients with stage III non-small cell lung cancer using spiral computed tomography (SCT) and fibrobronchoscopy (FBS). SCT and FBS were found to have a high diagnostic efficacy. Sensitivity, specificity and accuracy of SCT were 87,5 %, 96,7 % and 93,4 %. Concerning FBS, sensitivity, specificity and accuracy were 93,3 %, 96,7 %, 95,5 %. The data obtained show that endoscopic examination together with X-ray should be recommended for the assessment of the extent of tumor involvement after chemotherapy.

Key words: lung cancer, preoperative chemotherapy, spiral computed tomography, fibrobronchoscopy, assessment of chemotherapy response.

Ежегодно в мире раком легкого заболевают 1–1,2 млн человек, и, если учесть, что число умерших близко к числу заболевших (ежегодно регистрируется более 900 тыс. смертей от рака легкого), очевидна социально-экономическая значимость этой проблемы [2]. В 75–80 % выявляется немелкоклеточный рак легкого (НМРЛ), при котором в 60–70 % случаев на момент обращения диагностируется III стадия опухолевого процесса, соответственно, резектабельность составляет 20–30 %. В настоящее время хирургия рака легкого достигла высокого уровня, однако 5-летняя выживаемость больных

резектабельным НМРЛ IIIA стадии, по данным литературы, колеблется от 5 до 35 % [5, 6]. Резервы улучшения показателей выживаемости при местнораспространенном НМРЛ лежат на пути широкого использования методов комбинированного лечения [1, 7].

За последнее десятилетие появился ряд химиопрепаратов (таксаны, навельбин, гемцитабин, иринотекан) [4], применение которых в сочетании с производными платины на предоперационном этапе существенно изменило возможности комбинированного лечения НМРЛ [8, 9], позволив отнести эту форму рака к опухолям,

чувствительным к химиотерапии. Применение современных методов комбинированного лечения с предоперационной химиотерапией у больных раком легкого предъявляет повышенные требования к правильной оценке распространенности опухоли, степени ее регрессии и контролю на этапах лечения [3].

Цель исследования – оценка диагностической эффективности спиральной компьютерной томографии и фибробронхоскопии в определении степени опухолевого ответа на проводимую предоперационную химиотерапию у больных НМРЛ III стадии.

Материал и методы

В исследование были включены 134 больных с морфологически верифицированным НМРЛ III стадии, которым было проведено лечение в торако-абдоминальном отделении НИИ онкологии СО РАМН. На первом этапе комбинированного лечения больным проводилось 2 курса предоперационной химиотерапии по схеме: паклитаксел 175 мг/м² в/в в течение 3 ч в 1-й день, карбоплатин – расчет дозы по AUC 6 в/в в 1-й день. При достижении частичной регрессии опухоли назначался 3-й курс. Всего у 134 больных было проведено 325 курсов предоперационной химиотерапии. На втором этапе комбинированного лечения, через 3–4 нед после химиотерапии выполнялась радикальная операция с ИОЛТ в различных режимах: 15 Гр на фоне радиосенсибилизации гемзаром (n=42), 10 Гр на фоне радиосенсибилизации цисплатином (n=40) и 15 Гр без радиосенсибилизации (n=52).

Наибольшее число больных было в возрасте от 55 до 69 лет, соотношение мужчин и женщин – 8:1. Преобладал центральный рак легкого – 58,9 %, периферический рак составил – 41,1 %. Плоскоклеточный рак подтвержден в 60,4 % случаев, аденокарцинома – в 33,6 %, крупноклеточный рак – в 6,0 %. Распределение больных по системе TNM: стадия IIIA (T₂N₂M₀, T₃N₁₋₂M₀) – 89,6 %, стадия IIIB (T₄N₁M₀) – 10,4 %. Объем выполненных операций: пневмонэктомии – 40,3 %, лобэктомии – 59,7 %.

Непосредственная эффективность проводимой химиотерапии оценивалась с помощью шкалы RECIST [4] – по результатам спиральной компьютерной томографии (СКТ) органов

грудной клетки и фибробронхоскопии (ФБС). Спиральная компьютерная томография органов грудной клетки проводилась на томографе «Somatom Emotion-6» Siemens (Германия), толщина среза 1–2,5 мм, pitch-1,5, в условиях болюсного контрастного усиления изображения путем внутривенного введения 100 мл омнипака со скоростью 3 мл в секунду. Сроки исследования: до лечения (для оценки местной и регионарной распространенности опухолевого процесса) и после проведения химиотерапии (с целью сравнительной оценки размеров и плотности первичной опухоли, протяженности опухолевой инфильтрации стенки бронхиального дерева и проходимости бронха в области поражения, степени пневматизации легкого, количества, размеров и плотности лимфатических узлов корня легкого и средостения). Эндоскопические исследования проводились с использованием фибробронхоскопа BF-3C40 «Olympus Medical Systems Corp.» (Япония) до и после химиотерапии с целью оценки распространенности, динамики опухолевого процесса и производства видеозаписи бронхоскопии.

После удаления макропрепарата материал подвергался стандартному гистологическому исследованию и морфологической оценке степени лекарственного патоморфоза (ЛП). Изучение ЛП проведено у 92 больных, из них с центральными формами рака легкого – у 68, с периферическими формами (гистологический материал до лечения получен при пистолетной трансторакальной биопсии) – у 24. Степень ЛП оценивалась согласно классификации ВОЗ.

Для статистического анализа полученных данных применялись стандартные методы медико-биологической статистики с использованием пакета программ «Statistica for Windows» (версия 6.0). Сравнительный анализ проводился с использованием критерия Стьюдента (t). Различия считали достоверными при 5 % уровне значимости (p<0,05).

Результаты и обсуждение

До начала лечения по результатам СКТ и ФБС были получены исходные данные о характере и распространенности опухолевого процесса (табл. 1). По данным СКТ при центральном раке (n=79) выявлены поражения долевых

Таблица 1

Клинико-анатомические характеристики и распространенность опухолевого процесса по данным СКТ и ФБС

Метод исследования	СКТ (n=134)	ФБС (n=79)
Центральный рак (n=79):	79 (100 %)	79 (100 %)
экзофитная форма	44 (55,7 ± 5,5 %)	48 (60,8 ± 5,4 %)
перибронхиальная форма	35(44,3 ± 5,5 %)	31 (39,2 ± 5,4 %)
Поражение долевых бронхов	41 (51,9 ± 5,6 %)	39 (49,4 ± 5,6 %)
Поражение главных бронхов:	38 (48,1 ± 5,6 %)	40 (50,6 ± 5,6 %)
нижняя треть	30 (37,9 ± 5,4 %)	31 (39,2 ± 5,4 %)
средняя треть	7 (8,9 ± 3,2 %)	7 (8,9 ± 3,2 %)
верхняя треть	1 (1,3 ± 1,2 %)	2 (2,5 ± 1,7 %)
Стеноз бронха:	70 (88,8 ± 3,5 %)	66 (83,5 ± 4,1 %)
I степени	9 (11,4 ± 3,5 %)	7 (8,9 ± 3,2 %)
II степени	23 (29,1 ± 5,1 %)	21 (26,5 ± 4,9 %)
III степени	38 (48,1 ± 5,6 %)	38 (48,1 ± 5,6 %)
Ателектаз	38 (48,1 ± 5,6 %)	---
Плеврит	5 (6,3 ± 2,7 %)	---
Периферический рак (n=55)	55 (100 %)	---
Поражение лимфоузлов:	134 (100 %)	---
N ₁	87 (64,9 ± 4,1 %)	---
N ₂	47 (35,1 ± 4,1 %)	---
Инвазия окружающих структур:	11 (8,2 ± 2,3 %)	---
в грудную клетку	4 (2,9 ± 1,4 %)	---
в клетчатку средостения	7 (5,2 ± 1,9 %)	---
Перифокальная инфильтрация	134 (100 %)	79 (100 %)

Примечание: --- — ограничения диагностических возможностей метода ФБС.

(51,9 ± 5,6 %) и главных (48,1 ± 5,6 %) бронхов, явления стеноза бронхов (88,8 ± 3,5 %), которые сопровождались ателектазом (48,1 ± 5,6 %) и плевритом (6,3 ± 2,7 %). При периферическом раке (n=55) по результатам СКТ обнаружена инвазия опухоли в грудную клетку (2,9 ± 1,4 %) и клетчатку средостения (5,2 ± 1,9 %). Кроме того, СКТ позволила оценить уровень поражения регионарных лимфоузлов (N₁ – 64,9 ± 4,1 %, N₂ – 35,1 ± 4,1 %).

Фибробронхоскопия информативна только при центральных раках легкого, она позволяла детализировать распространенность опухолевой инфильтрации бронха. При ФБС поражение долевого бронха выявлено в 49,4 ± 5,6 %, главного бронха – в 50,6 ± 5,6 % случаев; у 83,5 ± 4,1 % больных диагностирован стеноз бронха различной степени, перифокальная воспалительная инфильтрация наблюдалась в 100 % случаев (табл. 1). Однако как по данным СКТ, так и по результатам ФБС показатели основных характе-

ристик центрального рака легкого существенно не отличались (p>0,05).

Через 3 нед после окончания предоперационной химиотерапии у 134 больных НМРЛ по данным СКТ отмечалось снижение плотности опухоли на 10–15 % (при использовании денситометрических программ обработки СКТ-изображений) относительно исходных показателей. Под воздействием химиотерапии выявлены следующие структурные изменения опухоли – у 32 (23,8 ± 3,6 %) больных – снижение степени васкуляризации и появление очагов некроза, у 57 (42,5 ± 4,2 %) – уменьшение размеров новообразования в среднем на 3,6 ± ±1,3 см, у 111 (82,8 ± 3,2 %) пациентов – сокращение перифокальной воспалительной реакции в среднем на 1,1 ± 0,4 см. В результате регрессии опухоли инвазия в грудную клетку определялась у 2 (1,5 ± 1,0 %) из 4 больных и в клетчатку средостения у 3 (2,2 ± 1,2 %) из 7 больных. У 79 больных с центральным раком

Таблица 2

Взаимосвязь эффективности предоперационной химиотерапии по данным СКТ и ФБС со степенью лекарственного патоморфоза

Эффективность ХТ		Полная регрессия	Частичная регрессия
СКТ (n=92)		8 ($8,7 \pm 2,9$ %)	40 ($43,5 \pm 5,1$ %)
ЛП	IV ст.	4 ($4,3 \pm 2,1$ %) ИПР	2 ($2,2 \pm 1,5$ %) ЛПР
	III ст.	4 ($4,3 \pm 2,1$ %) ЛПР	38 ($41,3 \pm 5,1$ %) ИПР
ФБС (n=68)		6 ($8,8 \pm 3,4$ %)	39 ($57,3 \pm 5,9$ %)
ЛП	IV ст.	4 ($5,8 \pm 2,8$ %) ИПР	1 ($1,5 \pm 1,4$ %) ЛПР
	III ст.	2 ($2,9 \pm 2,0$ %) ЛПР	38 ($55,8 \pm 6,0$ %) ИПР

Примечание: ИПР – истинно положительный результат, ЛПР – ложно положительный результат.

легкого после химиотерапии за счет уменьшения размеров опухоли по данным СКТ отмечалось улучшение проходимости бронхов (рис. 1а) – стеноз I степени выявлялся у 4 ($5,1 \pm 2,4$ %), II степени – у 12 ($15,2 \pm 4,0$ %), III степени – у 20 ($25,3 \pm 4,8$ %) больных, при этом произошло восстановление пневматизации легочной ткани (рис. 2а), уменьшилось число ателектазов – до 25 ($31,6 \pm 5,2$ %) и экссудативных плевритов – до 2 ($2,5 \pm 1,7$ %).

По данным ФБС после химиотерапии из 79 больных с центральными формами рака легкого у 45 ($56,9 \pm 5,5$ %) выявлено уменьшение внутрибронхиального компонента опухоли (рис. 1б) и перибронхиальной инфильтрации (сокращение опухолевого процесса по длине, в среднем на $1,2 \pm 0,3$ см). Параллельно с этим отмечено восстановление просвета бронхов: стеноз I степени выявлялся у 3 ($3,8 \pm 2,1$ %) больных, II степени – у 10 ($12,7 \pm 3,7$ %), III степени – у 18 ($22,8 \pm 4,7$ %). Кроме того, у 70 ($88,6 \pm 3,5$ %) больных уменьшилась зона перифокальной воспалительной инфильтрации (рис. 2б), в среднем по длине на $0,9 \pm 0,2$ см, у 61 ($77,2 \pm 4,7$ %) больных восстановился четкий рисунок колец бронхиального дерева.

При гистологическом исследовании операционного материала выявлено, что полная патоморфологическая регрессия первичной опухоли с IV степенью лекарственного патоморфоза достигнута у 6 ($6,5 \pm 2,5$ %) из 92 больных, ЛП III степени диагностирован у 35 ($38,1 \pm 5,0$ %), ЛП II степени – у 40 ($43,5 \pm 5,1$ %), ЛП I степени – у 11 ($11,9 \pm 3,3$ %) пациентов. Результаты анализа степени ЛП (n=92) были сопоставлены с уровнем объективных ответов опухоли (полная регрессия, частичная регрессия) на химиотера-

пию (табл. 2). При СКТ полная регрессия опухоли выявлена у 8 ($8,7 \pm 2,9$ %) из 92 больных (рис. 1а), частичная регрессия – у 40 ($43,5 \pm 5,1$ %) пациентов (рис. 2а). Из 8 больных с полной регрессией – у 4 ($4,3 \pm 2,1$ %) при послеоперационном морфологическом исследовании подтвержден ЛП IV степени (рис. 1в), в 4 ($4,3 \pm 2,1$ %) случаях была выявлена остаточная опухоль в виде небольших островков жизнеспособной ткани – ЛП III степени (рис. 2в). При частичной регрессии (наличие плотной тени до 2 см в диаметре на месте первичной опухоли) из 40 больных – у 2 ($2,2 \pm 1,5$ %) зафиксирован ЛП IV степени. На основании проведенных исследований было показано, что для оценки эффективности предоперационной химиотерапии (полная и частичная регрессия) СКТ имеет следующую эффективность: чувствительность – 87,5 %, специфичность – 95,5 % и точность – 93,4 %.

По данным ФБС при центральных раках легкого общая непосредственная эффективность была представлена следующим образом: полная регрессия отмечена у 6 ($8,8 \pm 3,4$ %), частичная регрессия – у 39 ($57,3 \pm 5,9$ %) из 68 больных. У 6 больных с полной регрессией при гистологическом исследовании в 4 случаях ($5,8 \pm 2,8$ %) выявлен ЛП IV степени и в 2 случаях ($2,9 \pm 2,0$ %) ЛП III степени. Из 39 больных с частичной регрессией (стертость рисунка колец бронха) у 1 ($1,5 \pm 1,4$ %) больного определялся ЛП IV степени. Анализируя полученные данные, показано, что ФБС в качестве метода оценки объективного ответа опухоли на химиотерапию имеет высокую эффективность: чувствительность – 93,3 %, специфичность – 96,7 % и точность – 95,5 %.

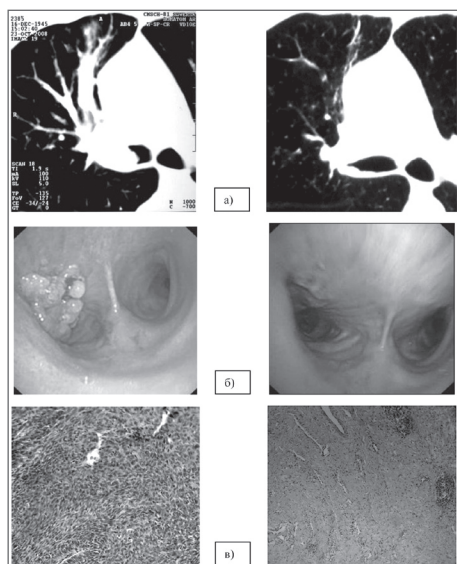


Рис. 1. Результаты обследования больного И.: *а* – СКТ органов грудной клетки: до начала лечения в правом главном бронхе определяется экзофитная опухоль, размером 28×15 мм; после 3 курсов химиотерапии – опухоль не определяется; *б* – Эндофото.

При ФБС до лечения визуализируется экзофитная опухоль, обтурирующая просвет главного бронха на $2/3$; после 3 курсов химиотерапии – опухоль не определяется; *в* – Микрофото. Слева гистологический препарат до начала лечения: плоскоклеточный рак без ороговения умеренной степени дифференцировки с воспалением; справа операционный материал – лекарственный патоморфоз IV степени

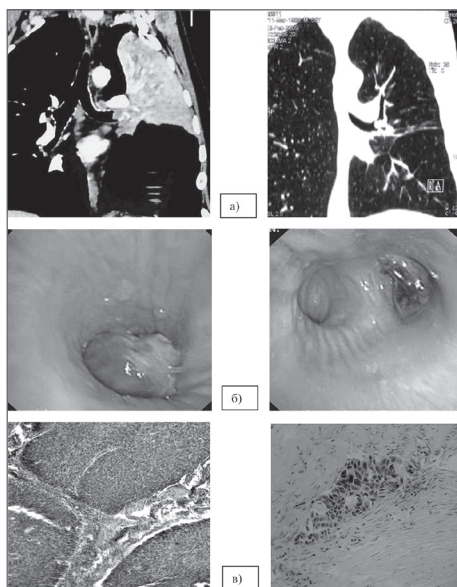


Рис. 2. Результаты обследования больного П.: *а* – СКТ органов грудной клетки: до лечения – экзофитная опухоль, размером 20×25 мм располагается в верхнедолевом бронхе слева с переходом на главный бронх, ателектаз верхней доли, метастазы в перибронхиальные и бифуркационные лимфоузлы; после 3 курсов химиотерапии – уменьшение размеров образования до 10 мм, восстановление просвета бронхов и пневматизации легочной ткани; *б* – Эндофото. При ФБС до лечения – экзофитная опухоль верхнедолевого бронха слева с переходом на $n/3$ главного, обтурирующая просвет бронхов на $2/3$; после химиотерапии – в главном бронхе опухоль не определяется, в верхнедолевом бронхе сохраняется остаточная опухоль, обтурирующая просвет на $1/3$; *в* – Микрофото. Слева гистологический препарат до лечения: плоскоклеточный неороговевающий рак; справа операционный материал – лекарственный патоморфоз III степени

Таким образом, спиральная компьютерная томография и фибробронхоскопия имеют высокую диагностическую эффективность при оценке результатов предоперационной химиотерапии у больных НМРЛ III стадии. Совместное использование СКТ и ФБС при центральных формах рака легкого повышает точность диагностики на предоперационном этапе, что позволяет рекомендовать эндоскопические методы исследования, наряду с рентгенологическими

как обязательные для оценки распространенности и динамики опухоли после проведения химиотерапии.

ЛИТЕРАТУРА

1. Горбунова В.А., Маренич А.Ф., Пчелин Ю.Ю. Прогресс в лекарственном лечении немелкоклеточного рака легкого // Российский онкологический журнал. 2007. № 1. С. 51–54.
2. Мерабишвили В.М. Злокачественные новообразования в мире, России, Санкт-Петербурге. СПб.: ООО «Издательско-полиграфическая компания «КОСТА», 2007. 424 с.

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. *Руководство по химиотерапии опухолевых заболеваний* / Под ред. Н.И. Переводчиковой. М.: Практическая медицина, 2005. 704 с.

5. Трахтенберг А.Х., Колбанов К.И., Вурсол Д.А. Расширенные и комбинированные операции при местно-распространенном немелкоклеточном раке легкого // Российский онкологический журнал, 2007. № 2. С. 9–13.

6. Харченко В.П., Чхиквадзе В.Д., Паньшин Г.А., Гваришвили А.А. Отдаленные результаты хирургического и комбинированного лечения рака легкого // Современные технологии в онкологии: Материалы VI Всероссийского съезда онкологов. Т. II. М., 2005. С. 447.

7. Guxia Zhou, Tiwen Zeng, Lianyuan Wang, Lin Ma. Analysis of the Long-term Effect of Intraoperative Radiotherapy (IORT) for Non-Small Cell Lung Carcinoma (NSCLC) // Chin. J. Clin. Oncol. 2007. Vol. 4 (1). P. 65–70.

8. Kang M.K., Ahn Y.C., Lim D.H. et al. Preoperative concurrent radiochemotherapy and surgery for stage IIIA non-small cell lung cancer // J. Korean Med. Sci. 2006. Vol. 21 (2). P. 229–235.

9. Martin J., Ginsberg R.J., Venkatraman E.S. et al. Long-Term Results of Combined-Modality Therapy in Resectable Non-Small-Cell Lung Cancer // J. Clin. Oncol. 2002. Vol. 20. P. 1989–1995.

Поступила 2.09.10