

СОПОСТАВЛЕНИЕ КТ-СИМПТОМОВ ОПУХОЛЕВОГО ОТВЕТА И ГИСТОЛОГИЧЕСКОЙ КАРТИНЫ ПРИ РАЗНЫХ ВИДАХ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ТЕРАПИИ МЕСТНО-РАСПРОСТРАНЕННОГО РАКА ЖЕЛУДКА

Комин Ю.А.^{1,3}, Мозеров С.А.^{1,2}, Пашкин С.Б.⁴, Мозерова Е.С.¹

¹Обнинский институт атомной энергетики, Обнинск, e-mail: yura.komin@yandex.ru;

²Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал Федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский радиологический центр» Министерства здравоохранения Российской Федерации, Обнинск, e-mail: mozerov@list.ru;

³Военно-медицинское учреждение, Москва;

⁴Российский государственный педагогический университет им. А.И. Герцена, Санкт-Петербург, e-mail: sergejppashkin@mail.ru

Цель исследования: сопоставить данные компьютерной томографии и гистологического исследования у больных местно-распространенным раком желудка после проведения предоперационной терапии. Обследовано 103 больных раком желудка (T0-4bN0-3aM0). Всем пациентам проводилась неоадьювантная терапия с последующей гастрэктомией D2: 41 больной получал химиолучевую терапию, 62 пациента - химиотерапию. Компьютерная томография проводилась до начала лечения и через 1-2 месяца после ее завершения. Для оценки лечебного патоморфоза применялась четырехуровневая система оценки ответа опухоли. Выявлено, что лечебный патоморфоз 1a и 1b степеней встречался только в группе больных, получавших предоперационную химиолучевую терапию. Патогномичным симптомом для данных степеней явилось появление подобия «слоистости». Согласно полученным нами данным, статистически значимо различалась динамика денситометрической плотности опухоли в нативную и артериальную фазу контрастного усиления в процессе неоадьювантной терапии у пациентов в зависимости от степени патоморфоза. В нативную фазу среди пациентов с 1a-1b степенями патоморфоза плотность опухоли снижалась в среднем на 22%, со 2 степенью - на 17%, а у пациентов с 3 степенью патоморфоза оставалась примерно на том же уровне (увеличилась на 0,2%). Аналогичным образом характеризовались изменения денситометрической плотности опухоли в артериальную фазу: у пациентов с 1a-1b степенью патоморфоза средний показатель снижался на 31%, со 2 степенью на 7%, а у пациентов с 3 степенью патоморфоза на 2%. КТ-симптомы хорошо коррелируют со степенью лечебного патоморфоза, и изучение их динамики в процессе предоперационного лечения является перспективным направлением для поиска предикторов ее эффективности.

Ключевые слова: рак желудка, неоадьювантная химиолучевая терапия, неоадьювантная химиотерапия, патоморфоз, КТ.

COMPARISON OF CT SYMPTOMS OF TUMOR RESPONSE AND HISTOLOGICAL PATTERN AT DIFFERENT TYPES OF NEOADJUVANT THERAPY FOR LOCALLY ADVANCED GASTRIC CANCER

Komin Y.A.^{1,3}, Mozerov S.A.^{1,2}, Pashkin S.B.⁴, Mozerova E.S.¹

¹Obninsk Institute for Nuclear Power Engineering, Obninsk, e-mail: yura.komin@yandex.ru;

²A. Tsyb Medical Radiological Research Centre - branch of the National Medical Research Radiological Centre of the Ministry of Health of the Russian Federation, Obninsk, e-mail: mozerov@list.ru;

³Military medical facility, Moscow;

⁴Herzen State Pedagogical University of Russia, Saint-Petersburg, e-mail: sergejppashkin@mail.ru

Objective: to compare the data of computed tomography and histological examination in patients with locally advanced gastric cancer after preoperative therapy. 103 patients with gastric cancer (T0-4bN0-3aM0) were examined. All patients underwent neoadjuvant therapy followed by D2 gastrectomy: 41 patients received chemoradiotherapy, 62 patients received chemotherapy. Computed tomography was performed before treatment and 1-2 months after its completion. A four-level system of tumor response assessment was used to assess therapeutic pathomorphosis. It was found that therapeutic pathomorphosis 1A and 1b degrees was found only in the group of patients receiving preoperative chemoradiotherapy. Pathognomonic symptom for these degrees was the appearance of similarity “stratification”. According to the received data, statistically significantly differed in the dynamics of densitometric density of the tumor in the native and the arterial phase of contrast enhancement in the process of neoadjuvant therapy in patients depending on the degree of pathomorphosis. In the native phase among patients with 1a-1b degrees of pathomorphosis tumor density

decreased, on average, by 22%, with 2 degree by 17%, and in patients with 3 degree of pathomorphosis remained approximately at the same level (increased by 0.2%). Similarly, changes in the densitometric density of the tumor in the arterial phase were characterized: in patients with 1a-1b degree of pathomorphosis, the average rate decreased by 31%, with 2 degree by 7%, and in patients with 3 degree of pathomorphosis by 2%. CT symptoms correlate well with the degree of therapeutic pathomorphosis and the study of their dynamics in the process of preoperative treatment is a promising direction for finding predictors of its effectiveness.

Keywords: gastric cancer, neoadjuvant chemoradiotherapy, neoadjuvant chemotherapy, pathomorphosis, CT.

Рак желудка (РЖ) является проблемной патологией, несмотря на разработку новых схем лечения в России, летальность на первом году жизни составляет 48,5% [1]. Поэтому по-прежнему обсуждаются вопросы выбора оптимального объема оперативного вмешательства и эффективности применения неoadъювантного и адъювантного лечения. Существуют разные схемы предоперационной химиотерапии: DCF, FOLFIRINOX, FOLFOX и другие. В МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава РФ разработан и с марта 2009 г. применяется метод пролонгированной неoadъювантной химиолучевой терапией с последующей гастрэктомией D2 у больных местно-распространенным раком желудка [2]. Учитывая, что объективная оценка ответа опухоли на предлагаемую схему лечения – определение лечебного патоморфоза, возможна только после операции, актуальной задачей является разработка и внедрение объективных критериев оценки опухолевых изменений у больных раком желудка на дооперационном этапе. На данный момент одним из ведущих методов оценки изменений опухоли в процессе комбинированного лечения является компьютерная томография (КТ) [3; 4]. Опубликованные источники освещают роль КТ в оценке изменений злокачественных опухолей различных локализаций [5-7]. В то же время работ, посвященных изучению корреляции КТ-семиотики регрессии опухоли у больных раком желудка и данных лечебного патоморфоза, мы не нашли [8-10]. Таким образом, целью работы явилось сопоставление КТ-симптомов опухолевого ответа и гистологической картины у больных местно-распространенным раком желудка, получавших разные виды неoadъювантной терапии (НТ).

Материалы и методы исследования

Проанализированы результаты КТ-обследования 103 больных с гистологически верифицированным диагнозом рака желудка (T0-4bN0-3aM0): 41 больного (26 мужчин и 15 женщин, средний возраст 61 год), получавших предоперационную химиолучевую терапию (ХЛТ), находившихся на лечении в МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиале ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, и 62 пациентов (38 мужчин и 24 женщины, средний возраст 58 лет), получавших предоперационную химиотерапию (ХТ), находившихся на лечении в ФГКУ «Поликлиника № 6» и ФГКУ «ГКВГ».

На дооперационном этапе всем больным были проведены: первичная КТ для оценки

опухоли и ее распространения; неоадьювантная химио– или химиолучевая терапия; контрольная КТ через 1-2 месяца после завершения неоадьювантной терапии для непосредственной оценки эффективности проведенного лечения, которую проводили при сравнении качественных и количественных показателей первичного и контрольного КТ–обследования. Оценивались качественные КТ-симптомы: структура опухоли; степень накопления контрастного вещества; характер изменения экзофитного и экзогастрального компонентов опухоли; наличие или отсутствие тяжести между опухолью желудка и окружающими органами; степень вовлечения двенадцатиперстной кишки и пищевода; для более объективной оценки изменений опухоли мы анализировали количественные показатели: изменение линейных размеров и денситометрической плотности в разные фазы исследования. Все больные были прооперированы – радикальная гастрэктомия с лимфодиссекцией D2. Для определения степени лечебного патоморфоза операционного материала использовали систему Японского общества по изучению рака желудка (The Japanese Research Society for Gastric Cancer) [11]:

- 1) 1a - отсутствие резидуальных опухолевых элементов;
- 2) 1b - сохранено менее 10% элементов опухоли;
- 3) 2 - сохранено 10–50% элементов опухоли;
- 4) 3 - сохранено 50% и более объема опухолевой ткани.

Гистологическая характеристика больных приведена в таблице 1.

Таблица 1

Гистологическая характеристика больных

Вид лечения	Всего пациентов	Степень лечебного патоморфоза					
		1a-1b		2		3	
		абс.	%	абс.	%	абс.	%
ХТ	62	-	-	19	30,6	43	69,4
ХЛТ	41	15	36,6	3	7,3	23	56,1

Проведен винтажный анализ КТ-симптомов и полученных данных лечебного патоморфоза.

Материалы исследования статистически обработаны с помощью методов непараметрического анализа. Статистический анализ проводился с использованием программы IBM SPSS Statistics 20.

Результаты исследования и их обсуждение

По данным КТ были отмечены следующие качественные симптомы регрессии опухоли независимо от вида лечения: исчезновение экзофитного и экзогастрального

компонентов опухоли; появление границы между опухолью желудка и окружающими органами; уменьшение степени вовлечения двенадцатиперстной кишки и пищевода; уменьшение числа и размеров регионарных лимфатических узлов. После проведенной НТ более однородная структура визуализировалась в нативную фазу КТ-исследования в 93,3% случаев встречалась среди больных с 1a-1b степенями, в 65,2% у больных со 2 степенью патоморфоза и всего в 13% случаев при 3 степени патоморфоза, для которой более характерной оказалась неоднородная структура опухоли по данным КТ, отмечавшаяся в 87% случаев ($p < 0,001$). Следует отметить, что до проведения лечения неоднородность структуры отмечалась в 100% случаев при всех степенях патоморфоза. Сопоставление частоты случаев неоднородной структуры опухоли, выявленной в нативную фазу, до и после НТ показано на рисунке 1.

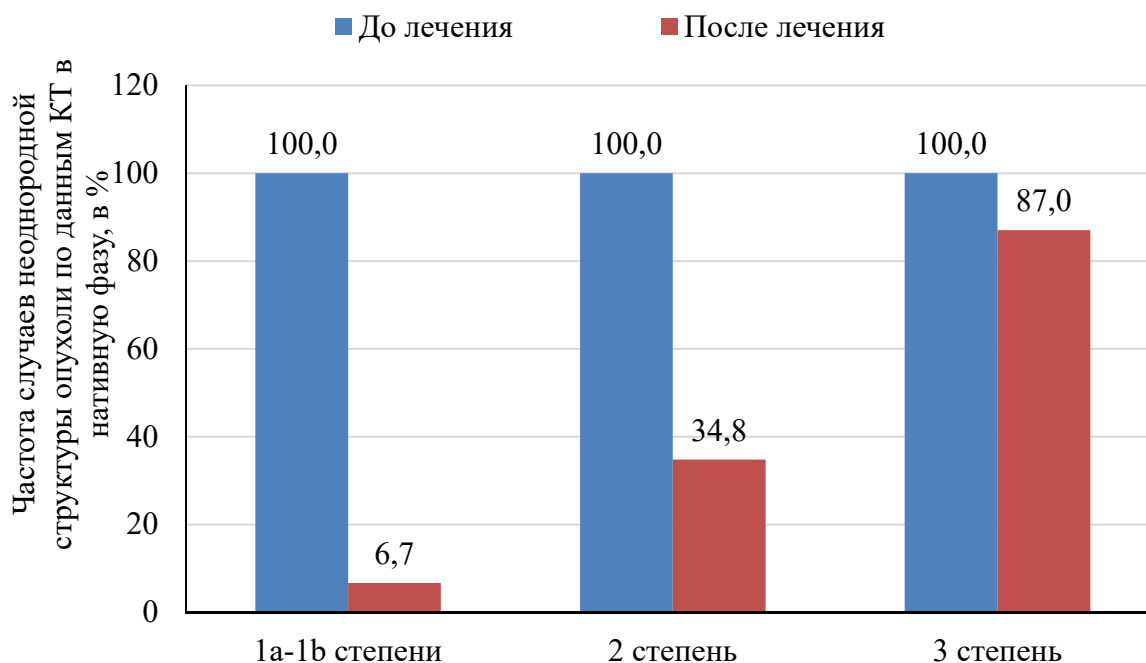


Рис. 1. Изменения частоты случаев неоднородной структуры опухоли в нативную фазу в зависимости от степени лечебного патоморфоза

При оценке изменений характера накопления контраста в артериальную фазу контрастирования при 2 и 3 степенях патоморфоза отмечалось отсутствие динамики. Практически во всех случаях накопление контраста было слабым, неравномерным, охватывало все слои желудка. Среди пациентов с 1a-1b степенями патоморфоза отмечалось существенное снижение частоты неравномерного накопления контраста с 73,3 до 20%. Динамика частоты данного симптома представлена на рисунке 2.

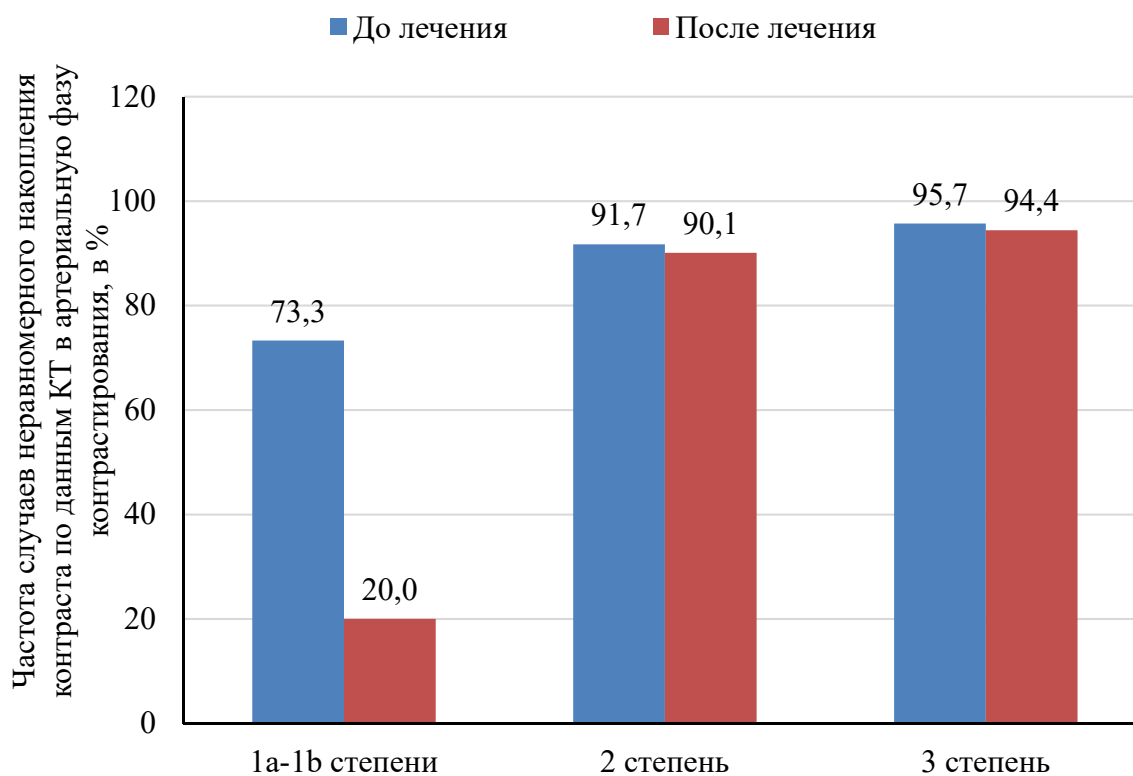


Рис. 2. Изменения частоты случаев неравномерного накопления контраста в артериальную фазу контрастирования в зависимости от степени патоморфоза

Патогномичным КТ-симптомом для группы с 1a и 1b степенями лечебного патоморфоза явилось подобие «слоистости» после ХЛТ в артериальную фазу контрастного усиления и отсутствующее среди других категорий пациентов ($p_{1-3}=0,025$) (рисунок 3).

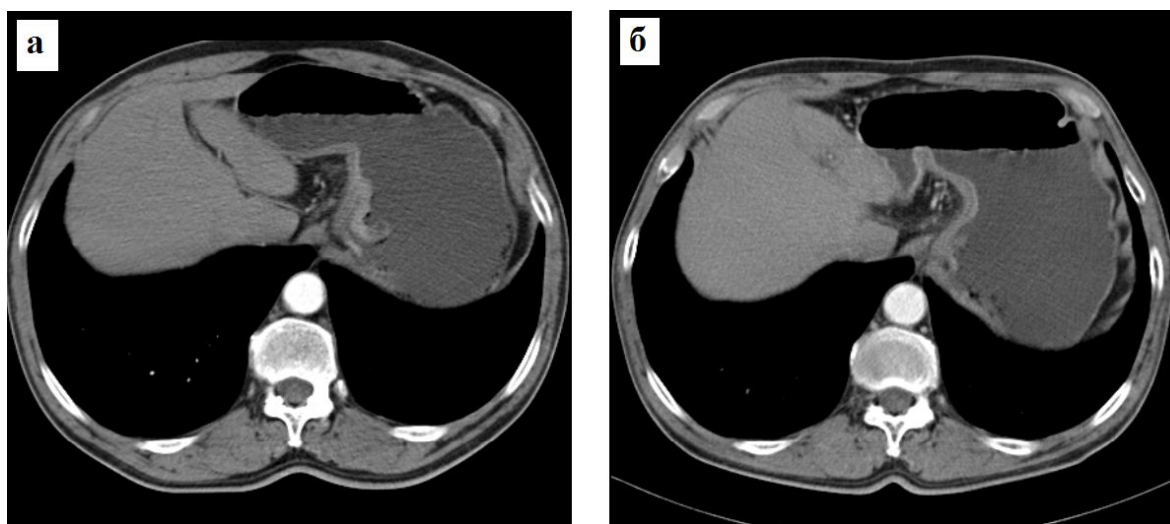


Рис. 3. КТ-симптом «слоистости»: а – больной Т., рак кардиального отдела желудка (по малой кривизне) (T2N0M0, лечебный патоморфоз 1b степени), артериальная фаза контрастного усиления до лечения, структура неоднородная, слои не прослеживаются;

б – тот же больной через 4 недели после курса ХЛТ, уменьшение размеров опухоли и исчезновение экзофитного компонента, появление подобия слоистости

В остальные фазы контрастного усиления также происходили изменения, но они не являются столь показательными, как вышеизложенные.

Для объективизации полученных данных нами были сопоставлены количественные КТ-симптомы до и после НТ со степенью патоморфоза. Полученные данные представлены в таблице 2.

Таблица 2

Сравнение показателей КТ до и после НТ у больных раком желудка в зависимости от степени патоморфоза

КТ-симптомы	Степень патоморфоза						p ₁₋₂₋₃	p ₁₋₃
	1a-1b		2		3			
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃		
Толщина опухоли до НТ	16	13,5-17,5	25	22-32	18	14,5-24,5	0,062	0,168
Толщина опухоли после НТ	12	11-13,5	19	15-21	13	11-16,5	0,332	0,334
Длина опухоли до НТ	84	59,5-111,5	67	56,5-75,5	92	62-131	0,442	0,622
Длина опухоли после НТ	80	53,5-98	43	41,5-50,5	60	48-97	0,275	0,633
Ширина опухоли до НТ	40	32,5-45	50	47,5-55	50	37,5-65	0,143	0,076
Ширина опухоли после НТ	35	25-42,5	50	47,5-50	40	35-45	0,102	0,199
Денситометрическая плотность опухоли до НТ (нативная фаза)	34,88	31,11-39,57	32,05	31,10-32,88	39,02	32,9-40,53	0,263	0,362
Денситометрическая плотность опухоли после НТ (нативная фаза)	24,41	22,46-30,04	27,91	25,41-29,35	35,85	31,41-38,91	<0,001*	<0,001*
Денситометрическая плотность опухоли до НТ (артериальная фаза)	67,08	54,85-81,38	51,86	45,18-57,94	54,0	47,58-64,70	0,115	0,055
Денситометрическая плотность опухоли после НТ (артериальная фаза)	47,33	34,1-51,38	36,85	35,72-42,56	53,67	40,3-63,27	0,064	0,043*
Денситометрическая плотность опухоли до НТ (портальная фаза)	93,48	75,72-97,37	59,64	45,16-74,11	81,5	65,12-91,79	0,316	0,387

Денситометрическая плотность опухоли после НТ (портальная фаза)	61,11	46,21-86,6	-	-	76,92	63,61-84,18	0,558	0,306
Денситометрическая плотность опухоли до НТ (венозная фаза)	93,78	71,73-104,45	74,6 1	58,57-77,96	86,95	72,44-95,92	0,306	0,552
Денситометрическая плотность опухоли после НТ (венозная фаза)	66,41	61,41-90,32	63,7 3	63,34-72,88	71,82	60,86-88,63	0,885	0,662

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Согласно полученным данным, денситометрическая плотность опухоли в нативную фазу после НТ статистически значимо различалась в зависимости от степени патоморфоза. Наибольшее значение медианы плотности опухоли наблюдалось у пациентов с 3 степенью патоморфоза и составляло 35,85 (ИКР: 31,41-38,91). При 1a-1b и 2 степенях патоморфоза значения показателя были существенно ниже, составляя 24,41 (ИКР: 22,46-30,04) и 27,91 (ИКР: 25,41-29,35) соответственно.

Следует отметить, что до проведения НТ средние значения денситометрической плотности опухоли в нативную фазу, определенные при различных степенях патоморфоза, были сопоставимыми ($p = 0,263$).

Также на этапе после НТ статистически значимо различалась денситометрическая плотность опухоли в артериальную фазу контрастного усиления у пациентов с патоморфозом 1a-1b степени и патоморфозом 3 степени ($p = 0,043$). Медиана плотности опухоли у пациентов 3 степени патоморфоза была существенно выше и составляла 53,67 (ИКР: 40,3-63,27), в то время как при 1a-1b степени патоморфоза составляла 47,33 (ИКР: 34,1-51,38), а при 2 степени – 36,85 (ИКР: 35,72-42,56).

По другим КТ-признакам статистически значимых различий выявлено не было.

Далее было проведено сравнение показателей выраженности динамики изменений количественных КТ-симптомов опухоли, приведенное в таблице 3.

Таблица 3

Сравнение динамики показателей КТ признаков опухоли, установленных по данным РКТ, в зависимости от степени патоморфоза

КТ-симптом	Степень патоморфоза						p ₁₋₂₋₃	p ₁₋₃
	1a-1b		2		3			
	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃	Me	Q ₁ -Q ₃		
Толщина, %	-19	-33; -11	-41	-41,5; -32,5	-25	-32; -14	0,204	0,520

Длина, %	-15	-26,5; -4	-31	-35,5; -19	-24	-34; - 10	0,232	0,143
Ширина, %	-17	-35; - 11	0	-8,5; 0	-15	-32; 0	0,436	0,569
Денситометрическая плотность опухоли (нативная фаза), %	-22	-38; 12	-17	-20,5; 10,5	0,2	-11,5; 2,5	<0,001 *	<0,001 *
Денситометрическая плотность опухоли (артериальная фаза), %	-31	-41,5; -13,5	-7	-26,5; -5,5	-2	-18; 9,5	<0,001 *	<0,001 *
Денситометрическая плотность опухоли (портальная фаза), %	- 25,5	-35,5; -18	-	-	-4	-33; 18,5	0,314	0,165
Денситометрическая плотность опухоли (венозная фаза), %	- 14,5	-27; - 11	-15	-19; 16,5	-9,5	-22,5; 3	0,474	0,220

* - различия показателей статистически значимы ($p < 0,05$).

Согласно полученным нами данным, статистически значимо различалась динамика денситометрической плотности опухоли в нативную и артериальную фазу контрастного усиления в процессе НТ у пациентов в зависимости от степени патоморфоза, как при сравнении всех групп, так и при сравнении 1а-1б и 3 степеней ($p < 0,001$ в обоих случаях).

Среди пациентов с 1а-1б степенями патоморфоза плотность опухоли в нативную фазу в результате НТ снижалась в среднем на 22%, а у пациентов с 3 степенью патоморфоза оставалась примерно на том же уровне (увеличилась на 0,2%), что графически отображено на рисунке 4.

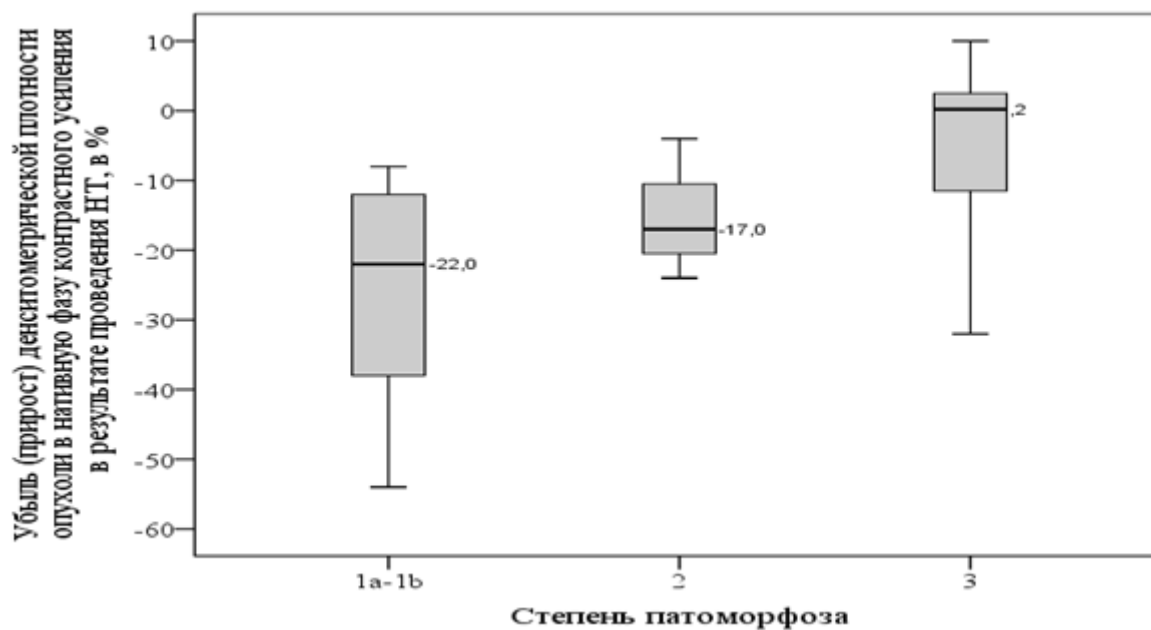


Рис. 4. Сравнение убыли (прироста) денситометрической плотности опухоли, измеренной в нативную фазу, в результате НТ (в %)

Аналогичным образом характеризовались изменения денситометрической плотности опухоли в артериальную фазу контрастного усиления после НТ: у пациентов 1а-1b степени патоморфоза средний показатель снижался на 31%, а у пациентов 3 степени патоморфоза - на 2%. Показатели были сопоставлены графически на рисунке 5.

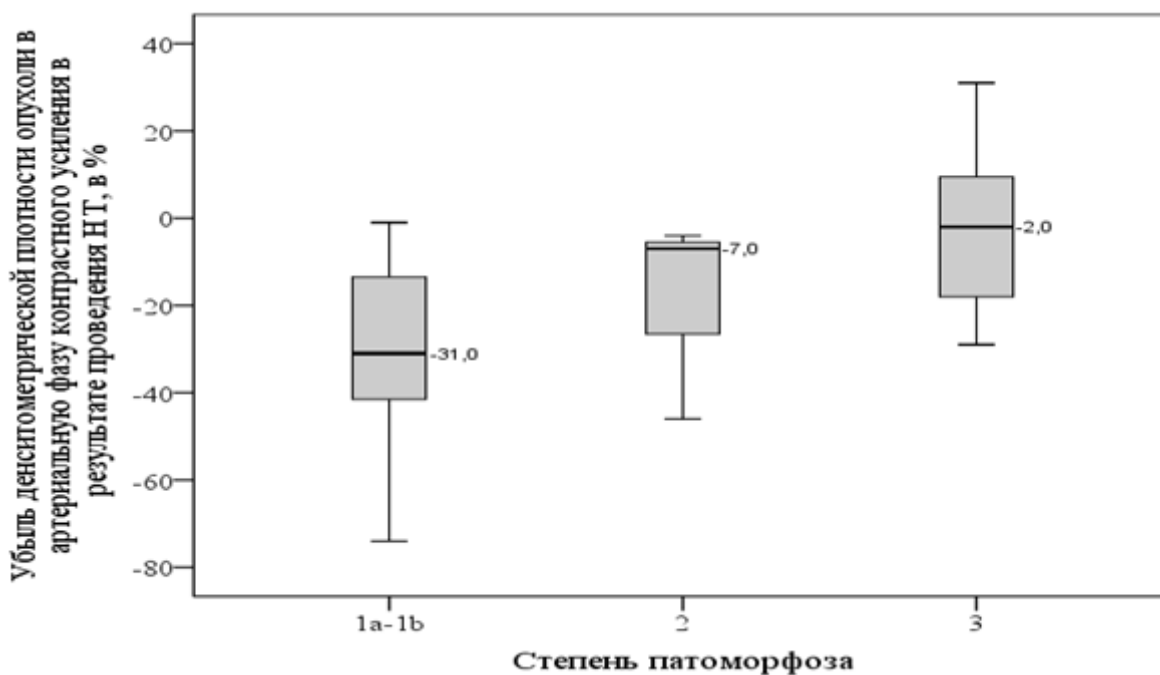


Рис. 5. Сравнение убыли денситометрической плотности опухоли, измеренной в артериальную фазу контрастного усиления, в результате НТ (в %)

Снижение денситометрической плотности опухоли в нативную и артериальную фазы контрастного усиления у пациентов со 2 степенью патоморфоза в результате проведения НТ принимало промежуточные значения между 1а-1b и 3 степенями, составляя -17% и -7%, соответственно.

Динамика других показателей не имела статистически значимых различий в зависимости от степени патоморфоза.

Заключение

Подводя итог нашей работы, можно заключить, что изменение КТ-симптомов, как количественных, так и качественных в процессе НТ, хорошо коррелирует со степенью лечебного патоморфоза и соответственно может служить предиктором ее эффективности и спрогнозировать течение заболевания.

Таким образом, комплексная мультидисциплинарная диагностическая оценка

опухолевого ответа, в частности гистологическое исследование, иммуногистохимический и молекулярный статус, данные лучевой визуализации и их сопоставление, может дать более точный ответ об эффективности используемого лечения [12-14].

Список литературы

1. Состояние онкологической помощи населению России в 2016 году / Под ред. А.Д. Каприна, В.В. Старинского, Г.В. Петровой. М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИРЦ» Минздрава России, 2017. 236 с.
2. Скоропад В.Ю., Бердов Б.А., Титова Л.Н. Неоадьювантная пролонгированная химиолучевая терапия с последующей гастрэктомией D2 у больных местнораспространенным раком желудка // Российский онкологический журнал. 2010. № 4. С. 10-15.
3. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. New response evaluation criteria in solid tumors: Revised RECIST guideline (version 1.1). Eur. J. Cancer. 2009. vol. 45. P. 228-247.
4. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. New Guidelines to Evaluate the Response to Treatment in Solid Tumors J. Nat. Cancer Inst. 2000. vol. 92 (3). P. 205-216.
5. Силантьева Н.К., Агабабян Т.А., Березовская Т.П., Гришина О.Г. КТ-оценка эффектов химио- и лучевой терапии злокачественных опухолей // Медицинская визуализация. 2014. № 6. С. 59-74.
6. Силантьева Н.К., Цыб А.Ф., Бердов Б.А. Компьютерная томография в онкопроктологии. М.: Медицина, 2007. 144 с.
7. Седых С.А., Самратова С.С., Смирнов А.К. Компьютерная томография в оценке эффективности лечения рака пищевода // Российский онкологический журнал. 1998. № 1. С. 34-36.
8. Yin Xin-Dao, Huang Wen-Bin, Lü Cheng-Yu, Zhang Lin, Wang Li-Wei, Xie Guang-hui. A preliminary study on correlations of triple-phase multi-slice CT scan with histological differentiation and intratumoral microvascular/lymphatic invasion in gastric cancer. Chinese Medical Journal. 2011. vol. 124. no. 3. P. 347-351.
9. Lee S.M. Usefulness of CT volumetry for primary gastric lesions in predicting pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer. Abdominal Imaging. 2009. vol. 34. no. 4. P. 430-440.
10. Мозеров С.А., Комин Ю.А., Мозерова Е.С., Красовитова О.В. Морфологические и клинические изменения рака желудка после неоадьювантной химиолучевой терапии (обзор литературы) // Международный журнал прикладных и фундаментальных исследований.

2016. № 6-1. С. 59-64.

11. Japanese Gastric Cancer Association. Japanese gastric cancer treatment guidelines 2010 (ver. 3). Gastric Cancer. 2011. vol. 14. no. 2. P. 113-123.

12. Мозеров С.А., Скоропад В.Ю., Новиков Н.Ю., Михайлова Г.Ф., Силантьева Н.К., Агабабян Т.А., Бекетова О.Г., Комин Ю.А., Чаиркин И.Н., Пашкин С.Б., Мозерова Е.С. Гистологическая и молекулярно-генетическая оценка ответа опухоли на химио- /лучевую терапию при раке желудка // Современные проблемы науки и образования. 2017. № 4. [Электронный ресурс]. URL: <http://www.science-education.ru/ru/article/view?id=26684> (дата обращения: 20.06.2019).

13. Комин Ю.А., Мозеров С.А., Новиков Н.Ю., Пашкин С.Б., Мозерова Е.С., Красовитова О.В. Показатели иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров у больных раком желудка после неoadъювантной химиолучевой терапии // Здоровье и образование в XXI веке. 2018. Т. 20. № 10. С. 69-76.

14. Мозеров С.А., Комин Ю.А., Новиков Н.Ю., Пашкин С.Б., Мозерова Е.С., Красовитова О.В. Прогностическое значение иммуногистохимических и молекулярно-генетических маркеров у больных раком желудка, получавших предоперационную терапию // Здоровье и образование в XXI веке. 2018. Т. 20. № 10. С. 77-87.