

Прогнозирование патологического ответа на неoadъювантную химиотерапию при местно-распространенном раке желудка по данным компьютерно-томографической волюметрии

А. О. Клименко^{*, 1}, В. Е. Синуцын², И. В. Шрайнер³,
Е. А. Мершина⁴, В. К. Лядов¹, В. С. Петровичев⁵

¹ ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минзурова России

² ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова»

³ ГБУЗ «Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы»

⁴ МНОЦ Университетская клиника ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова»

⁵ ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минзурова России

Predicting of Pathologic Response to Neoadjuvant Chemotherapy in Locally-advanced Gastric Cancer by Volumetric Computed Tomography

A. O. Klimenko^{*, 1}, V. E. Sinitsyn², I. V. Shrainer³,
E. A. Merшина⁴, V. K. Lyadov¹, V. S. Petrovichev⁵

¹ Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Healthcare of Russia

² Lomonosov Moscow State University

³ Pirogov's City Clinical Hospital № 1, Moscow Healthcare Department

⁴ University Clinic, Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University

⁵ Federal Center of Treatment and Rehabilitation, Ministry of Healthcare of Russia

Реферат

Целью данного исследования явилась оценка КТ-волюметрии с точки зрения прогнозирования ответа на неoadъювантную химиотерапию при местно-распространенном раке желудка. Объем опу-

** Клименко Анна Олеговна, аспирант кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.*

Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.

Тел.: + 7 (915) 265-61-20. Электронная почта: annaklimenko25@yandex.ru

Klimenko Anna Olegovna, Postgraduate Department of Radiology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Healthcare of Russia.

Address: 2/1, ul. Barrikadnaya, Moscow, 125993, Russia.

Phone number: + 7 (915) 265-61-20. E-mail: annaklimenko25@yandex.ru

холи до и после химиотерапии измеряли с использованием специального программного обеспечения 3D (GE AW Volumeshare 5) и сравнивали с гистопатологической оценкой ответа. У пациентов с хорошим ответом средний объем опухоли уменьшался на 54 % против 21 % у пациентов с плохим ответом, $p < 0,0001$. КТ волюметрия при сокращении объема опухоли в среднем на 37 % прогнозирует хороший морфологический ответ после 3 циклов неoadъювантной химиотерапии при локальном раке желудка с общей точностью 92 %.

Ключевые слова: обзор, рак желудка, лучевая диагностика, компьютерная томография, волюметрия.

Abstract

This study's aim is to evaluate the accuracy of CT volumetry in terms of predicting response to NAC in locally advanced GC. Pre- and post-chemotherapy volume of the tumor were measured using a dedicated 3D software (GE AW Volumeshare 5) and compared to histopathologic assessment of response. In patients with good response median tumor volume decrease was 54% vs 21% in patients with poor response, $p < 0,0001$. CT volumetry with a cut-off 37 % of tumor volume reduction predicts good morphological response after 3 cycles of neoadjuvant chemotherapy in locally advanced gastric cancer with an overall accuracy of 92 %.

Key words: Review, Gastric Cancer, Radiologic Diagnosis, Computer Tomography, Volumetry.

Актуальность

По данным мировой статистики, на протяжении последних десятилетий заболеваемость раком желудка неуклонно снижается, однако рак желудка остается одной из наиболее частых причин смерти от злокачественных новообразований, занимая второе место как у мужчин, так и у женщин [1]. Диагностика рака желудка основывается на традиционном рентгенологическом, эндоскопическом и морфологическом методах исследования, позволяющих выявить опухоль, уточнить локализацию и определить ее гистологическую принадлежность. Современные высокотехнологичные методы, такие, как компьютерная томография (КТ) и магнитно-резонансная томография (МРТ), эндоскопическое и ультразвуковое исследования, значительно повысили частоту выявления рака желудка и дали в руки клинициста уникальную возможность дооперационной оценки распространенности процесса [2]. При местно-распространенном раке желудка используется комплексное

лечение, различные варианты хирургических вмешательств сочетаются с разнообразными методиками химиотерапии, одним из наиболее перспективных направлений является неoadъювантная химиотерапия. Для оценки эффективности данного вида лечения необходимы объективные методы контроля реакции опухоли на проводимое лечение. В связи с этим в задачи радиологов стала входить не только первичная диагностика, но и определение размеров опухоли в динамике — до и после проводимого лечения. Актуальность подобной постановки вопроса объясняется тем, что эффективность неoadъювантной химиотерапии при локальном раке желудка определяет как уровень выживаемости, так и качество жизни пациентов в отдаленном послеоперационном периоде. Сегодня основным способом оценки реакции опухоли на лечение с помощью радиологических методов исследования является использование так называемых критериев RECIST, а также стан-

дартная морфометрия в оригинальной или модифицированной версии. Эта система использует в основном линейный размер для оценки динамики опухоли и широко используется для мониторинга метастатического процесса в печени и легких. В то же время объективная оценка изменения размеров опухоли с использованием стандартных критериев RECIST на основе КТ или стандартной морфометрии недостаточно информативна.

В ряде исследований установлено, что изменение объема опухоли под влиянием неoadъювантной химиотерапии является наиболее значимым прогностическим фактором эффективности метода. Объективным способом верификации изменения объема опухоли является КТ-волюметрия.

Метод определения объема опухоли впервые применили S. Kikuchi et al., они оценили объем опухоли резецированных образцов GC в 171 случае и сопоставили это с выживаемостью. Объем опухоли идентифицировали как значительный прогностический фактор ($p < 0,001$). Было установлено, что увеличение объема опухоли было независимым фактором риска метастазирования в лимфатические узлы ($p = 0,0121$) [4].

C. Ng et al. при обследовании 21 пациента с неметастатическим раком желудка установили, что недавно разработанные методы, включающие волюметрию опухоли при помощи КТ (CT tumor volumetry – TV) и проведение FDG-PET/CT в динамике, были более информативны по сравнению со стандартной КТ. Было показано, что уменьшение объема опухоли на 15 %, диагностированное при помощи КТ-волюметрии, коррелирует с гистологическим ответом на неoadъювантную

химиотерапию со 100 %-ной чувствительностью и 53 %-ной специфичностью ($p > 0,05$) [8]. Согласно данным Lee et al., у 33 пациентов уменьшение объема опухоли на 35,6 % имело чувствительность 100 % и специфичность 58,8 % в диагностике ответа на неoadъювантную химиотерапию [5].

Таким образом, КТ-волюметрия при местно-распространенном раке желудка является современной методикой, позволяющей оценить эффективность проводимой неoadъювантной химиотерапии у конкретного пациента, разработать индивидуальный алгоритм лечения и улучшить результаты лечения местно-распространенного рака желудка. Вышеуказанное свидетельствует о несомненной актуальности данного исследования, целью которого явилось прогнозирование патологического ответа на неoadъювантную химиотерапию при локальном раке желудка путем сопоставления данных КТ-волюметрии с результатами гистопатологических исследований.

Цель: оценка КТ-волюметрии с точки зрения прогнозирования ответа на неoadъювантную химиотерапию при местно-распространенном раке желудка.

Материалы и методы

Клиническим материалом исследования явились 33 пациента с местно-распространенным раком желудка, которым были проведены курсы неoadъювантной химиотерапии до оперативного лечения, из них мужчин было 20 (61 %), женщин 13 (39 %), средний возраст составил 66 ± 8 лет. Всем пациентам проведена КТ-волюметрия опухоли до и после 3 курсов неoadъювантной химиотерапии. После оперативного лечения проведены гистопатологические исследования и

определена степень регрессии опухоли по А. М. Mandard. Произведено сопоставление и анализ полученных результатов (рис. 1).

Нами предложена и применена следующая методика исследования.

КТ проводили на 64-битном двухэнергетическом КТ-сканере Discovery 750 фирмы General Electric производства США.

Перед исследованием, за 10–15 мин до начала, пациент выпивал 800–1000 мл воды. Для начальной диагностики локализации опухоли выполняли сканирование верхней части живота, получаемое без контрастного вещества во время задержки дыхания в конце вдоха.

После уточнения локализации опухоли внутривенно со скоростью 3,5 мл/с вводили 100 мл контрастного вещества (ультравист), содержащего 370 мг йода в мл. Параметры сканирования: 1–1,5 мм реконструированная толщина среза, 120 кВ.

Для измерения объема опухоли полученные данные были перенесены на рабочую станцию обработки изображений и проанализированы с использованием коммерческого программного обеспечения (GE AW Volumeshare 5) для КТ, каждый срез опухоли был отдельно «прорисован» по периферическому краю для вычисления объема опухоли. После оперативного лечения было проведено гистопатологическое исследование регрессии опухоли в ответ на химиотерапию (табл., см. стр. 24).

Результаты и их обсуждение

В результате проведенных гистопатологических исследований установлено, что 10 (30 %) пациентов относились к группе с I и II степенью регрессии опухоли (1-я группа), что свидетельствовало о высокой эффективности проведенных курсов неoadъювантной химиотерапии. Однако большинство пациентов – 23 (70 %) человека – находились в группе

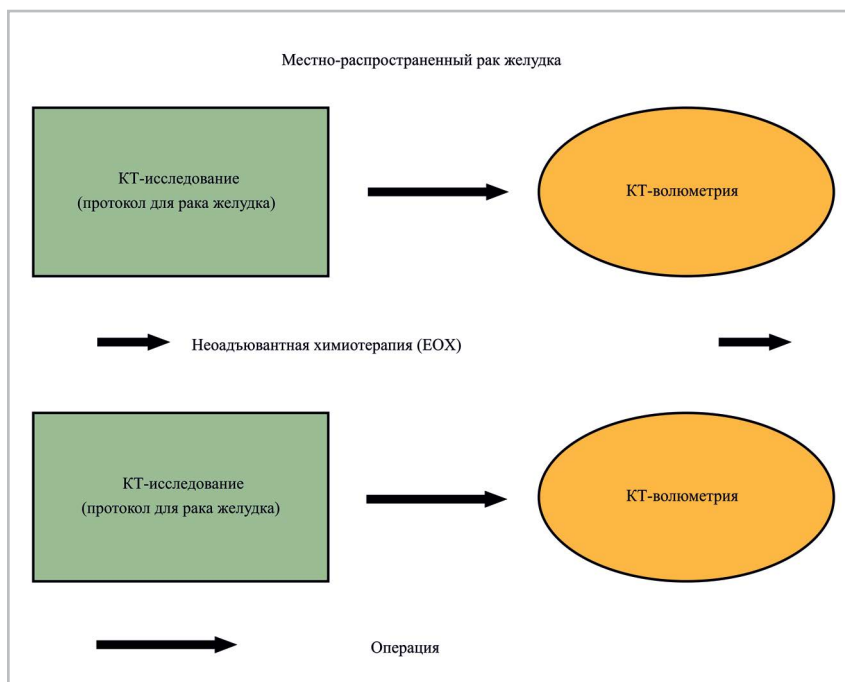


Рис. 1. Дизайн проведенного исследования

Степени регрессии опухоли в ответ на химиотерапию по А.М. Mandard [7]

Степень регрессии опухоли	Патоморфологическое описание
I (полная регрессия) (TRG1)	Отсутствие опухолевых клеток, наличие очага фиброза на месте опухоли (возможно отсутствие фиброза [7])
II (TRG2)	Сохранение немногочисленных опухолевых клеток на фоне фиброзных изменений
III (TRG3)	Большое количество сохраненных опухолевых клеток на фоне преобладания фиброза
IV (TRG4)	Опухолевые элементы преобладают над фиброзными изменениями
V (TRG5)	Отсутствие признаков регрессии опухоли, отсутствие фиброза

пациентов со слабой регрессией опухоли (2-я группа) (рис. 2).

Был проведен анализ волюмометрических данных у пациентов выделенных групп с целью установления корреляции между изменениями объема опухоли и результатами гистопатологических исследований (рис. 3).

У пациентов 1-й группы средний объем опухоли до лечения составлял 62,2 см³, после лечения — 27,58 см³ (44 %). В этой группе отмечено снижение объема опухоли в среднем в 2,2 раза (56 %). У пациентов 2-й группы

средний объем опухоли до лечения составлял 51,22 см³, а после проведения 3 курсов неoadьювантной химиотерапии — 37,72 см³ (74 %). При этом у 1 пациента в данной группе констатировано увеличение объема опухоли на 7,32 см³, что составляло 11 % от первоначальной величины. Среднее уменьшение объема опухоли в этой группе составило 11,97 см³ (23 %).

Для определения прогностической способности результатов КТ-волюмометрии была построена ROC-кривая (рис. 4).

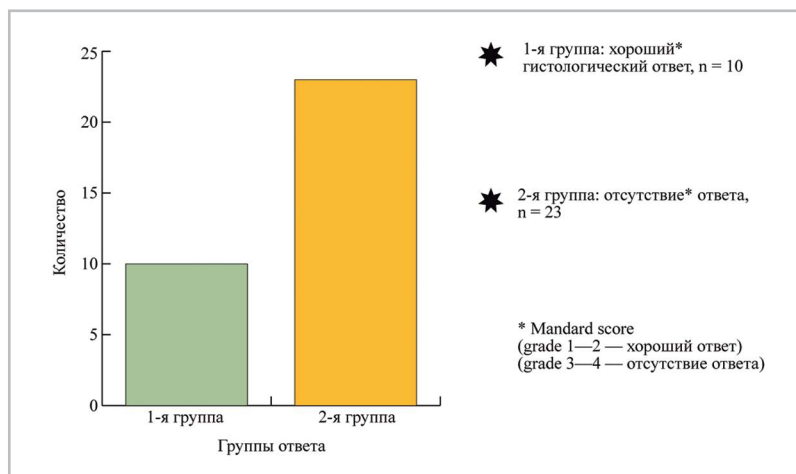


Рис. 2. Степень регрессии опухоли по результатам патогистологических исследований по классификации А. М. Mandard

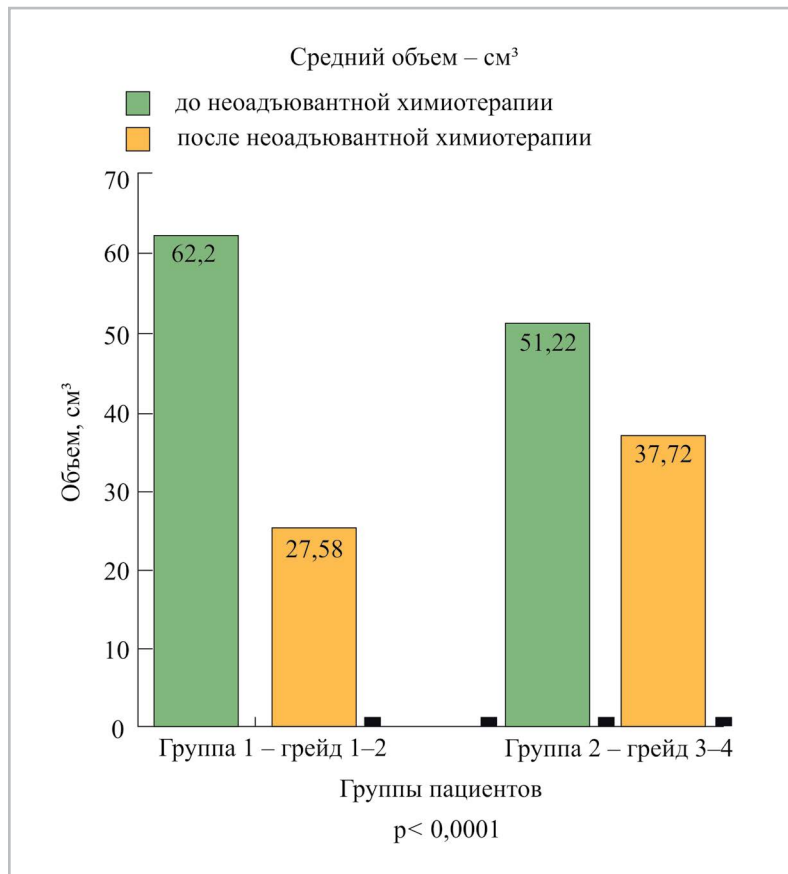


Рис. 3. Соотношение динамики объема опухоли по данным КТ-волюмометрии и степени регресса опухоли по А. М. Mandard

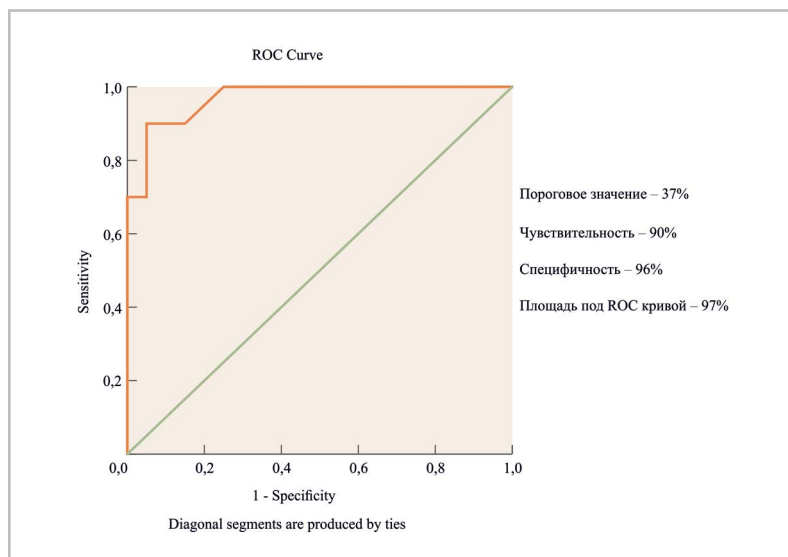


Рис. 4. ROC-кривая для определения прогностической ценности КТ-волюмометрии при прогнозе эффективности неoadъювантной химиотерапии при местно-распространенном раке желудка

Следовательно, метод компьютерной волюмометрии обладает как высокой чувствительностью, так и высокой специфичностью. Кроме того, величина площади под ROC-кривой оставляет 97 %, что свидетельствует о высоком качестве избранной модели классификации.

Целесообразность включения неoadъювантной химиотерапии в протокол лечения местно-распространенных форм рака желудка не вызывает сомнения [3, 10].

В результате проведенного исследования удалось установить, что методика КТ-волюмометрии является информативным прогностическим методом, позволяющим оценить эффективность проведенных курсов неoadъювантной химиотерапии еще до оперативного вмешательства. Следовательно, у клинициста появляется возможность принять решение о проведении дополнительного курса химиотерапии или об изменении планируемого объема оперативного вмешательства [6, 9], что позволит улучшить результаты лечения местно-распространенного рака желудка.

Выводы

1. КТ-волюмометрия является высокочувствительным и специфичным методом прогнозирования эффективности неoadъювантной химиотерапии при местно-распространенном раке желудка.
2. У пациентов с прогнозируемым по данным КТ-волюмометрии хорошим ответом целесообразно проведение повторных курсов неoadъювантной химиотерапии.

Список литературы

1. Давыдов М. И., Туркин И. Н., Давыдов М. М. Энциклопедия хирургии рака желудка. М.: Эксмо, 2011. 532 с.

2. Силантьева Н. К., Агабабян Т. А., Скопонад В. Ю., Гришина О. Г. Задачи компьютерной томографии при обследовании больных раком желудка в онкорadiологической клинике // Сиб. онкол. журнал. 2015. № 5. С. 5–13.
3. Ge L., Wang H., Yin D. et al. Effectiveness of 5-fluorouracil-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric/gastroesophageal cancer: A meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2012. V. 18. № 48. P. 7384–7393.
4. Kikuchi S., Hiki Y., Shima H. et al. Tumor volume: a novel prognostic factor in patients who undergo curative resection for gastric cancer // *Langenbecks Arch Surg.* 2000. V. 3. № 385. P. 225–228.
5. Lee T., Purdie T., Stewart E. CT imaging of angiogenesis // *Q. J. Nucl. Med.* 2003. V. 47. № 3. P. 171–187.
6. Liu J., Wan Y., Wang Z. et al. Perfusion and diffusion characteristics of endometrial malignancy based on intravoxel incoherent motion MRI at 3 T: comparison with normal endometrium // *Acta Radiol.* 2016. V. 57. № 9. P. 1140–1148.
7. Mandard A., Dalibard F., Mandard J. et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations // *Cancer.* 1994. V. 73. № 11. P. 2680–2686.
8. Ng C., Husband J., Mac Vicar A. et al. Correlation of CT with histopathological findings in patients with gastric and gastroesophageal carcinomas following neoadjuvant chemotherapy // *Clin. Radiol.* 1998. V. 53. № 3. P. 422–427.
9. Wang Z., Wang C., Ding Y. et al. CT volumetry can potentially predict the local stage for gastric cancer after chemotherapy // *Diagn. Interv. Radiol.* 2017. V. 23. № 4. P. 257–262.

10. Wu A., Ji J. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer: With or without radiation. *World J. Gastrointest. Surg.* 2012. V. 4. № 2. P. 27–31.

References

1. Davydov M. I., Turkin I. N., Davydov M. M. Encyclopedia of gastric cancer surgery. Moscow: Ecsmo, 2011. 532 p. (in Russian).
2. Silant'eva N. K., Agababjan T. A., Skoropad V. Ju., Grishina O. G. Problem of computer tomography in examination of patients with gastric cancer in oncoradiological clinic. *Siberian Oncological Journal.* 2015. No. 5. P. 5–13 (in Russian).
3. Ge L., Wang H., Yin D. et al. Effectiveness of 5-fluorouracil-based neoadjuvant chemotherapy in locally-advanced gastric/gastroesophageal cancer: A meta-analysis. *World J. Gastroenterol.* 2012. V. 18. No. 48. P. 7384–7393.
4. Kikuchi S., Hiki Y., Shima H. et al. Tumor volume: a novel prognostic factor in patients who undergo curative resection for gastric cancer. *Langenbecks Arch. Surg.* 2000. V. 3. No. 385. P. 225–228.
5. Lee T., Purdie T., Stewart E. CT imaging of angiogenesis. *Q. J. Nucl. Med.* 2003. V. 47. No. 3. P. 171–187.
6. Liu J., Wan Y., Wang Z. et al. Perfusion and diffusion characteristics of endometrial malignancy based on intravoxel incoherent motion MRI at 3 T: comparison with normal endometrium. *Acta Radiol.* 2016. V. 57. No 9. P. 1140–1148.
7. Mandard A., Dalibard F., Mandard J. et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer.* 1994. V. 73. No. 11. P. 2680–2686.
8. Ng C., Husband J., Mac Vicar A. et al. Correlation of CT with histopathological findings in patients with gastric and gastroesophageal carcinomas following neoadjuvant chemotherapy. *Clin. Radiol.* 1998. V. 53. No. 3. P. 422–427.
9. Wang Z., Wang C., Ding Y. et al. CT volumetry can potentially predict the local stage for gastric cancer after chemotherapy. *Diagn. Interv. Radiol.* 2017. V. 23. No. 4. P. 257–262.
10. Wu A., Ji J. Neoadjuvant chemotherapy for locally advanced gastric cancer: With or without radiation. *World J. Gastrointest. Surg.* 2012. V. 4. No 2. P. 27–31.

Сведения об авторах

Клименко Анна Олеговна, аспирант кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.
Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.
Тел.: + 7 (915) 265-61-20. Электронная почта: annaklimenko25@yandex.ru

Klimenko Anna Olegovna, Postgraduate Department of Radiology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Healthcare of Russia.
Address: 2/1, Barrikadnaya ul., Moscow, 125993, Russia.
Phone number: + 7 (915) 265-61-20. E-mail: annaklimenko25@yandex.ru

Синицын Валентин Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, заведующий кафедрой лучевой диагностики и лучевой терапии факультета фундаментальной медицины ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова».
Адрес: 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-т., д. 27/1.
Тел.: + 7 (916) 655-24-64. Электронная почта: vsini@mail.ru

Sinitsyn Valentin Evgenyevich, M. D. Med., Professor, Head of Chair Radiology and Radiotherapy, Faculty of Fundamental Medicine Lomonosov Moscow State University.
Address: 27/1, pr-t. Lomonosovsky, Moscow, 119991, Russia.
Phone number: + 7 (916) 655-24-64. E-mail: vsini@mail.ru

Шрайнер Игорь Владимирович, врач-рентгенолог, ГБУЗ г. Москвы «Городская клиническая больница № 1 им. Н. И. Пирогова Департамента здравоохранения г. Москвы».
Адрес: 119049, г. Москва, Ленинский пр-т, д. 8.
Тел.: + 7 (903) 556-18-86. Электронная почта: shrainer@gmail.com

Shrainer Igor Vladimirovich, Radiologist, Department of Computed Tomography and Magnetic Resonance Imaging, Pirogov's City Clinical Hospital №1, Moscow Healthcare Department.
Address: 8, pr-t Leninsky, Moscow, 119049, Russia.
Phone number: + 7 (903) 556-18-86. E-mail: shrainer@gmail.com

Мершина Елена Александровна, кандидат медицинских наук, заведующая отделением рентгенодиагностики, КТ и МРТ. МНОЦ «Университетская клиника ФГБОУ ВО «Московский государственный университет им. М. В. Ломоносова»
Адрес: 119991, г. Москва, Ломоносовский пр-т, д. 27/10.
Тел.: + 7 (903) 965-50-76. Электронная почта: Elena_mershina@mail.ru

Mershina Elena Aleksandrovna, Ph. D. Med., Head of Tomography Department, University Clinic, Medical Research and Education Center of Lomonosov Moscow State University.
Address: 27/10, pr-t Lomonosovskiy, Moscow, 119991, Russia.
Phone number: + 7 (903) 965-50-76. E-mail: Elena_mershina@mail.ru

Лядов Владимир Константинович, доктор медицинских наук, доцент кафедры онкологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.
Адрес: 125993, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.
Тел.: + 7 (916) 195-68-27. Электронная почта: vlyadov@gmail.com

Lyadov Vladimir Konstantinovich, M. D., Assistant professor, Department of Oncology of Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Healthcare of Russia.
Address: 2/1, ul. BARRIKADNAYA, Moscow, 125993, Russia.
Phone number: + 7 (916) 195-68-27. E-mail: vlyadov@gmail.com

Петровичев Виктор Сергеевич, кандидат медицинских наук, заведующий отделением томографии Центра лучевой диагностики ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России.
Адрес: 125367, г. Москва, Ивановское ш., д. 3.
Тел.: + 7 (926) 262-45-79. Электронная почта: petrovi4ev@gmail.com

Petrovichev Viktor Sergeevich, Ph. D. Med., M. D. Med., Head of Tomography Department, Center of Radiation Diagnostics, Federal Center of Treatment and Rehabilitation Ministry of Healthcare of Russia.
Address: 3, sh. Ivankovskoe, Moscow, 125367, Russia
Phone number: + 7 (926) 262-45-79. E-mail: petrovi4ev@gmail.com

Финансирование исследования и конфликт интересов.

Исследование не финансировалось какими-либо источниками. Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.