

МЕТАСТАЗЫ КОЛОРЕКТАЛЬНОГО РАКА В ПЕЧЕНЬ ПОСЛЕ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ МИКРОСФЕРАМИ: СРАВНЕНИЕ РАЗЛИЧНЫХ КРИТЕРИЕВ ОЦЕНКИ ОПУХОЛЕВОГО ОТВЕТА

*А.А. Попов – врач-рентгенолог отделения КТ и МРТ¹

А.В. Скупченко – к.м.н., зав. отд.РХМДиЛ¹

Н.Ф. Поляруш – д.м.н., профессор, зав. кафедрой клинической медицины²

¹Самарский областной клинический онкологический диспансер

443031 Россия, г. Самара, ул. Солнечная, 50

²Самарский медицинский институт «РЕАВИЗ»

443001 г. Россия, Самара, ул. Чапаевская, 227

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА:

- химиоэмболизация
- компьютерная томография
- колоректальный рак
- оценка опухолевого ответа

РЕЗЮМЕ:

Введение: критерии RECIST, рутинно применяющиеся для оценки результатов лечения метастазов колоректального рака в печень методом химиоэмболизации печеночной артерии (ХЭПА), не основаны на выявлении некроза в опухолевых очагах, и поэтому их объективность подвергается сомнению.

Целью работы является поиск методики оценки опухолевого ответа, основанной на оценке степени некротизации опухоли после ХЭПА.

Материалы и методы: предложена собственная методика оценки опухолевого ответа, основанная на измерении компьютерно-томографической плотности метастатических очагов в нативную и постконтрастную фазы, до и после лечения («критерии N»). Проанализированы данные 13 пациентов, подвергшихся лечению метастазов колоректального рака в печень методом ХЭПА с применением микросфер DC Beads и ириротекана. Проведено сравнение результатов лечения согласно критериям RECIST и «критериям N».

Результаты: согласно критериям RECIST у 11(85%) пациентов была достигнута стабилизация процесса, и у 2(15%) пациентов был выявлен частичный ответ. Полного ответа и прогрессии зафиксировано не было. В дальнейшем прогрессия процесса возникла у 11 больных, срок от начала лечения до фиксации прогрессии составлял в среднем 7–9 месяцев. Согласно «критериям N» у 4(31%) пациентов наблюдался полный ответ на лечение, у 6(46%) пациентов имел место частичный ответ, и у 3(23%) больных была зафиксирована стабилизация процесса. В дальнейшем прогрессия процесса была отслежена у всех 13 больных, срок от начала лечения до фиксации прогрессии составлял в среднем 3–6 месяца. В 4 наблюдениях прогрессия процесса по «критериям N» была выявлена раньше, чем по критериям RECIST.

Выводы: при применении критериев RECIST может недооцениваться объективный ответ на лечение и позднее обнаруживаться прогрессия метастатического опухолевого процесса. Предложенная нами методика оценки опухолевого ответа, основанная на анализе некроза опухолевых очагов («критерии N»), представляется более перспективной.

COLORECTAL LIVER METASTASES AFTER CHEMOEMBOLIZATION WITH MICROSPHERES: COMPARISON OF THE DIFFERENT CRITERIA FOR TUMOR RESPONSE ASSESSMENT

*Popov A.A. – MD¹

Scupchenko A.V. – MD, PhD¹

Polyarush N.F. – MD, PhD, professor²

¹Samara Regional Clinical Oncology Center

50, Solnechnaya str., Samara, Russian Federation, 443031

²Samara Medical Institute "REAVIZ"

227, Chapaevskaya str., Samara, Russian Federation, 443001

KEY-WORDS:

- transarterial chemoembolization (TACE)
- computed tomography
- colorectal cancer
- tumor response assessment

ABSTRACT:

Introduction. The RECIST criteria, which are routinely used to assess results of treatment of colorectal liver metastases with the transarterial chemoembolization (TACE), are not based on the identification of the tumor necrosis, and therefore their objectivity is questionable.

Aim: was to develop method of assessment of tumor response, based on tumor necrosis after TACE.

Materials and Methods: own technique of assessment of the tumor response, based on measurement of computed tomography density of metastatic lesions in native and post-contrast phases, before and after treatment («criteria of N») is offered. Data of 13 patients who have undergone treatment of metastases of a colorectal cancer in a liver by the TACE method with application of microspheres «DC Beads» and irinotecan are analysed. Comparison of results of treatment according to criteria of RECIST and «criteria of N» is carried out.

Results: according to RECIST criteria stable disease was achieved in 11(85%) patients, and 2(15%) patients had a partial response. Neither complete response, nor progressive disease was observed. Later, progressive disease occurred in 11 patients. The period from the start of treatment until progression fixation averaged 7–9 months. According to the «N criteria», 4 (31%) patients had a complete response, 6(46%) patients had a partial response: and in 3(23%) patients we detected stable disease. Then progressive disease was monitored in all 13 patients, the period from the start of treatment until the progression fixation averaged 3–6 months. In 4 cases the progression process according to «N criteria» was detected earlier than by RECIST criteria.

Conclusion: The use of RECIST criteria may underestimate the objective response to treatment, and as a result – the progression of disease later on. The proposed method of tumor response assessment, based on the analysis of tumor necrosis («the N criteria»), proves to be more productive.

*Адрес для корреспонденции (Correspondence to): Попов Андрей Александрович (Popov A.A.), e-mail: dronetz@yandex.ru

Введение

Наиболее распространенной онкологической патологией печени является ее метастатическое поражение. Печень считается вторым по частоте возникновения метастазов органом после лимфатических узлов [1]. Доля больных колоректальным раком с метастазами в печень достигает 80%, причем от 25 до 50% пациентов имеют метастазы в печень на стадии обнаружения заболевания [2]. Хирургическое лечение применимо лишь в 15-20% случаев ввиду распространенности метастатического процесса при его выявлении; также отмечается высокая частота рецидивов после операции, достигающая 75% [3]. Стандартная системная полихимиотерапия обладает недостаточно высокой эффективностью, позволяя добиться объективного ответа на лечение лишь в 20-57% случаев [4–6]. Химиоэмболизация печеночной артерии (ХЭПА), предполагающая введение в просвет сосуда комбинации водного раствора иринотекана и микросфер (DC Beads, гепасферы), является современным эффективным паллиативным методом лечения больных с отсутствием объективного ответа на химиотерапию или прогрессией заболевания на ее фоне. Микросферы обеспечивают эмболизацию и доставку химиопрепарата в ткань опухоли, а также продолжительное контролируемое его высвобождение. В комплексе это обуславливает как некроз опухолевой ткани, так и цитотоксический эффект [7]. Отмечается высокая степень ответа опухолей на лечение – до 80%, высокая общая выживаемость – до 19 месяцев [8, 9] и хорошая переносимость процедур ввиду их относительной безопасности [10, 11].

Наиболее распространенной методикой оценки эффекта от лечения метастатического поражения печени до сих пор остаются критерии RECIST, основанные на оценке изменения размеров и числа опухолевых очагов [12,13]. Однако объективность этих критериев в отношении лечения новообразований методами интервенционной радиологии подвергается конструктивной критике [14-16]. Критерии EASL, предложенные Европейской ассоциацией исследований печени [17], и критерии mRECIST («модифицированный RECIST»), разработанные Американской ассоциацией исследований болезней печени [18], основаны на выявлении зон некроза в опухолях, проявляющихся участками, не накапливающими контрастное вещество при динамической компьютерной (КТ) или магнитно-резонансной томографии (МРТ).

Указанные методики широко применяются в настоящее время для оценки эффекта от лечения первичного гепатоцеллюлярного рака. Однако применение критериев EASL и mRECIST к оценке лечения метастазов колоректального рака представлено единичными публикациями [19–21]; при этом единой точки зрения на целесообразность их использования в отношении метастатического поражения печени на данный момент не выработано. Отсутствует также и непосредственное описание методики применения данных критериев в анализе изменений метастатических очагов.

Цель: поиск оптимальной и доступной в практическом применении методики выявления объективного опухолевого ответа, основанной на определении степени некротизации метастатических очагов по данным КТ.

Материалы и методы

Работа основана на ретроспективном анализе клинических наблюдений 13 больных метастатическим колоректальным раком, которым в период с 2010 по 2013 гг. в Самарском областном клиническом онкологическом диспансере была выполнена химиоэмболизация метастазов печени.

Среди обследованных было 6 мужчин и 7 женщин. Возраст больных на момент начала лечения составлял от 37 до 70 лет (в среднем – 60 лет). Все пациенты имели в анамнезе оперативное лечение рака толстой кишки, при этом у 8 из них метастазы в печень были выявлены к моменту постановки первичного диагноза. У одного больного хирургическое лечение рака прямой кишки было дополнено дистанционной лучевой терапией. Системное химиотерапевтическое лечение метастазов печени (от 2 до 30 циклов) применялось у 9 пациентов. В последующем во всех случаях на фоне полихимиотерапии имела место прогрессия заболевания. У одной больной прогрессия процесса была выявлена после хирургического лечения метастазов в печень (резекция левой доли).

В исследование не включались лица, имеющие в анамнезе до начала химиоэмболизации другие интервенционные методы лечения метастазов в печень (радиочастотная абляция, химиоэмболизация с применением липиодола).

На момент начала лечения у 10 человек были выявлены множественные метастазы в печень с поражением обеих долей. У трех пациентов были обнаружены метастазы только в одной доле печени (у двух из них – в правой доле, у одного – в левой доле). Изолированное метастатическое поражение печени имели 8 больных. У 5 больных помимо метастазов в печени обнаружилось метастатические очаги в легких (3 наблюдения) и поражение лимфатических узлов забрюшинного пространства (2 наблюдения).

Морфологическая верификация метастазов в печень осуществлялась путем цитологического анализа после пункционной биопсии за 1–2 дня до проведения химиоэмболизации.

Процедура ХЭПА проводилась под контролем цифровой ангиографии, путем введения в печеночную артерию микросфер из поливинилалкоголя DC Beads 75–150 и водного раствора иринотекана (от 100 до 200 мг). Эмболизировали обе долевые ветви печеночной артерии. Первоначально проводили 2 цикла химиоэмболизации, с промежутком между ними в среднем 3 недели. В дальнейшем аналогичные процедуры химиоэмболизации выполняли через интервалы в 2–4 месяца. Каждый цикл эмболизации дополняли проведением системной химиотерапии по схеме FOLFOX (двухдневный цикл, Оксалиплатин, Лейковорин, Фторурацил). Всего суммарно было выполнено 55 циклов ХЭПА, от 2 до 9 циклов на пациента.

Сводные данные обо всех пациентах представлены в **таблице 1**.

Перед началом лечения с целью точной оценки распространенности метастатического процесса больным выполнялась КТ органов брюшной полости и грудной полости. Диагностическую процедуру проводили не ранее чем за один месяц до начала лечения. Использовался спиральный 16-срезовый томограф

Таблица 2. Пациенты, участвующие в исследовании

Пациент	Пол	Возраст	Стадия М	Отдел кишки	Лечение в анамнезе			Поражение печени		Поражение других органов	ХЭПА, число циклов
					Операция	Лучевая терапия	Химиотерапия	Доля	Число очагов		
01. С	Ж	69	М0	Поперечная ободочная + сигмовидная	Резекция кишки; резекция печени (ЛД)	–	–	П	3	Забрюшинные лимфоузлы	6
02. Щ	Ж	59	М1	Селезеночный изгиб	ГКЭ	–	2 ц ПХТ	П + Л	Множ.	–	3
03. Б	М	61	М0	Сигмовидная	ГКЭ	–	6 ц ПХТ	П + Л	Множ.	–	2
04. Е	М	50	М1	Прямая	Резекция	–	6 ц ПХТ	П + Л	Множ.	–	3
05. Х	М	64	М0	Сигмовидная	Резекция	–	–	П + Л	Множ.	–	4
06. Ш	М	60	М1	Прямая	Резекция	–	4 ц ПХТ	П + Л	Множ.	–	4
07. Г	Ж	63	М1	Восходящая ободочная	ГКЭ	–	–	Л	3	Забрюшинные лимфоузлы	2
08. Б	Ж	64	М1	Прямая	Резекция	–	6 ц ПХТ	П + Л	4	–	6
09. А	Ж	37	М1	Сигмовидная	Резекция	–	24 ц ПХТ + 6 ц МХТ	П + Л	Множ.	–	4
10. Д	Ж	61	М0	Прямая	Резекция	46 Гр	6 ц ПХТ	П	Множ.	–	9
11. М	Ж	70	М1	Печеночный изгиб	ГКЭ	–	–	П + Л	Множ.	–	4
12. М	М	66	М1	Сигмовидная	Резекция	–	8 ц ПХТ	П + Л	Множ.	Легкие	4
13. Е	М	58	М0	Сигмовидная	Резекция	–	3 ц ПХТ	П + Л	Множ.	Легкие	4

Примечание: ГКЭ – гемиколэктомия; ПХТ – полихимиотерапия; МХТ – монохимиотерапия; П, Л – правая и левая доли печени; ХЭПА – химиоземболизация печеночной артерии.

GE LightSpeed (США). Толщина реконструируемого среза составляла 2,5 мм, с интервалом между срезами 2,5 мм. Применяли болюсное контрастное усиление иньектором Nemoto с введением в периферическую вену от 80 до 100 мл неионного контрастного вещества (Омнипак либо Ультравист), со скоростью 3 мл/с. Сканирование проводили в нативную фазу, а также в артериальную и венозную фазы контрастирования.

Первое контрольное исследование органов брюшной полости по аналогичной трехфазной методике осуществляли не позднее чем через один месяц после окончания первых двух циклов ХЭПА. В дальнейшем проводили контрольные КТ-исследования через промежутки в 2-4 месяца, до момента регистрации прогрессии заболевания (согласно КТ-критериям или клинической картине). Суммарно было выполнено 42 КТ-исследования, от 2 до 5 на каждого больного. Наблюдение за пациентом прекращалось в случае установленного факта прогрессии процесса. Больные, получающие лечение по настоящее время, находятся под наблюдением.

Оценку результатов лечения проводили двумя способами: с применением критериев RECIST и с использованием разработанной нами оригинальной методики оценки некроза опухолевых очагов (т.н. «критерии N», от слова necrosis).

Методика оценки RECIST соответствовала редакции 1.1 [13] и состояла в следующем. На изображениях печени в венозную фазу контрастирования оценивали размеры трех наиболее крупных опухолевых очагов в площади их наибольшего поперечного сечения, в двух взаимно перпендикулярных направлениях (итого 6 размеров). Три наибольших размера каждого из выбранных очагов (т.н. маркерных очагов) суммировали. Все прочие очаги в печени, а также метастазы в других органах, оценивали как немаркерные очаги. Результаты заносили в таблицу, где фиксировали сумму наибольших размеров маркерных очагов и наличие/отсутствие немаркерных очагов. При оценке результатов контрольных исследований исчезновение всех маркерных и немаркерных очагов расценивали как полный ответ на лечение. Уменьшение суммарных размеров маркерных очагов более чем на 30% расценивали как частичный ответ. Увеличение суммарных размеров маркерных очагов более чем на 20% или появление любого нового очага представляло собой прогрессию заболевания. Все прочие случаи оценивали как стабилизацию. Вторая, предложенная нами, методика оценки опухолевого ответа была направлена на выявление некроза в метастатических очагах. Оценивали плотность (в единицах Хаунсфилда) выбранных ранее трех маркерных очагов на сканах в нативную и веноз-

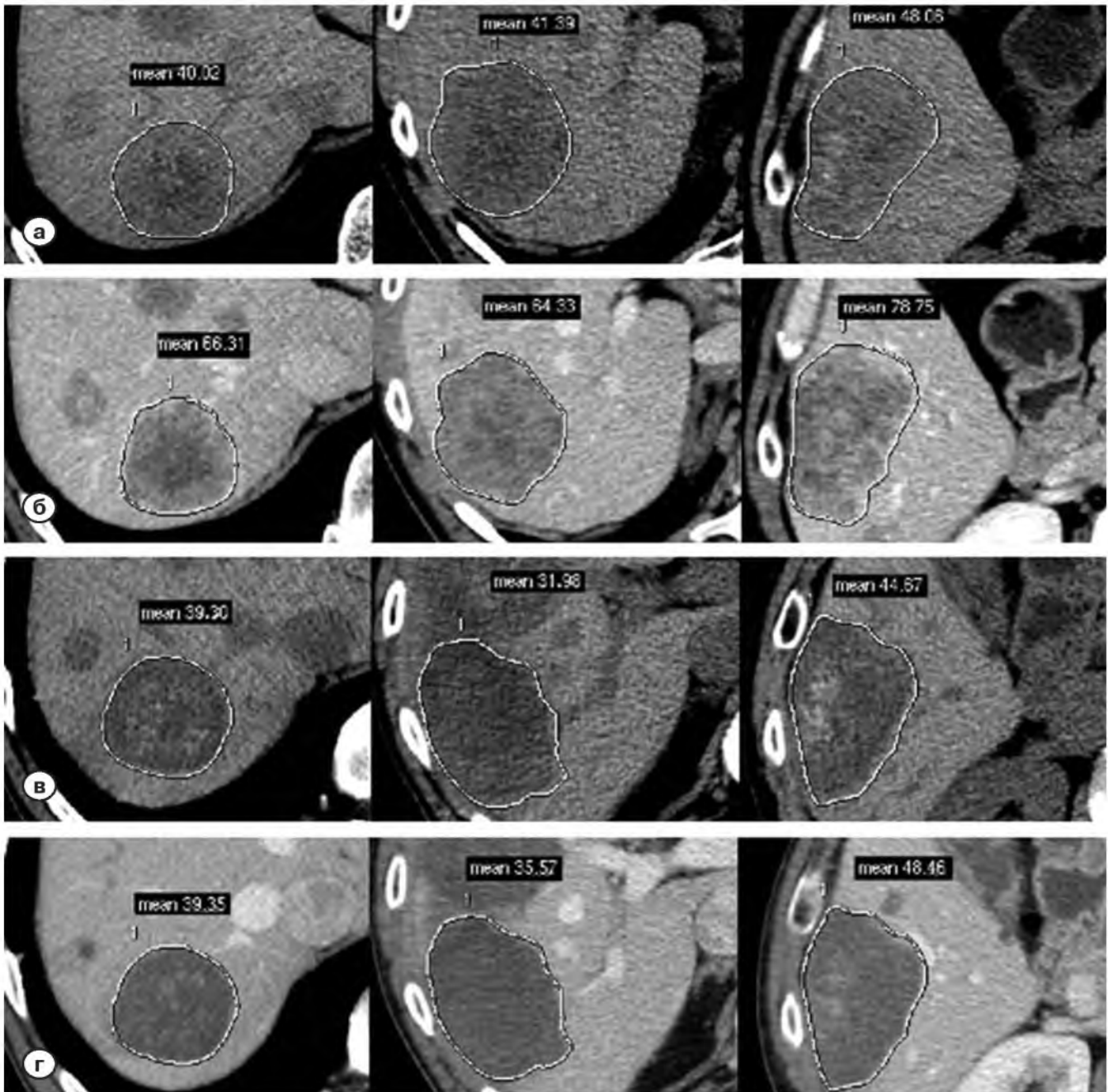


Рис. 1. Оценка ответа метастатических очагов на лечение по разработанным нами «критериям N». а, б – до лечения, нативная фаза и венозная фаза контрастирования. Измерение плотности трех наиболее крупных очагов в площади их наибольшего сечения. Все очаги неравномерно накапливают контрастное вещество (разница значений плотности в нативную и венозную фазы соответственно 26, 23 и 31 HU); в, г – те же очаги через один месяц после лечения. Достоверное накопление контрастного вещества в очагах отсутствует (разница значений плотности соответственно 0,4 и 3 HU), что расценивается как полный ответ на лечение.

ную фазу контрастирования. Сначала очаги в венозную фазу обводили по контуру замкнутой линией; затем полученную зону интереса неправильной формы, соответствующую площади наибольшего сечения очага, копировали на аналогичный нативный скан. Это позволяло получить среднее значение плотности очага для всей площади его наибольшего поперечного сечения. Оценивали разницу плотности очагов в нативную и венозную фазы. Полностью некротизированным, т.е. не содержащим опухолевой

ткани, считался очаг, не накапливавший контрастное вещество (разница плотности очага в нативную и венозную фазы не превышала пороговое значение 15 HU). Очаг с накоплением контрастного вещества считался содержащим опухолевую ткань. Некроз во всех 3-х маркерных очагах считался полным ответом опухоли на лечение. Наличие хотя бы одного полностью некротизированного очага свидетельствовало о частичном ответе. Стабилизацией считалась ситуация при отсутствии полного некроза в очагах,

Таблица 2. Объективный ответ на лечение и сроки возникновения прогрессии процесса.

Пациент		Месяцы после 2-х циклов ХЭПА																
		I	II	III	IV	V	VI	VII	VIII	IX	X	XI	XII	XIII	XIV	XV	XVI	XVII
01. С	R	PR				PR				PR			PR					PD
	N	SD				SD				SD			SD					PD
02. Щ	R	PR			PD			PD										
	N	PR			PD			PD										
03. Б	R	SD		SD														
	N	CR		PD														
04. Е	R	SD		SD				PD										
	N	PR		PD				PD										
05. X	R	SD			PD				PD									
	N	PR			PD				PD									
06. Ш	R	SD		PD				PD										
	N	CR		PD				PD										
07. Г	R	SD		PD			PD		PD									
	N	PR		PD			PD		PD									
08. Б	R	SD				PR				PD					PD			
	N	PR				PR				PD					PD			
09. А	R	SD			SD			PD										
	N	PR			PR			PD										
10. Д	R	SD		SD			SD					SD						
	N	CR		CR			PD					PD						
11. М	R	SD		SD					SD					PD				
	N	PR		PD					PD					PD				
12. М	R	SD				PD												
	N	PR				PD												
13. Е	R	SD				PD												
	N	CR				PD												

● CR (complete response) – полный ответ;

● PR (partial response) – частичный ответ;

R – оценка по критериям RECIST,

● SD (stable disease) – стабилизация процесса,

● PD (progressive disease) – прогрессия процесса.

N – оценка по степени некроза.

но со стабильными их размерами. Как и в критериях RECIST, увеличение максимальных размеров очагов более чем на 30%, появление новых очагов, а также появление накопления контрастного вещества в ранее полностью некротизированном очаге, расценивались как прогрессия процесса (рис. 1).

При сравнении критериев RECIST и «критериев N» оценивали степень выраженности опухолевого ответа на лечение у каждого из пациентов, как на первом контрольном исследовании, так и на каждом из последующих контрольных исследований. Выявляли и описывали закономерности развития компьютерно-томографической картины на различных сроках после проведенной химиоэмболизации и влияние различных деталей картины на формирование заключения об опухолевом ответе. Определяли и сравнивали сроки фиксации прогрессии процесса при применении двух различных методик (время до прогрессии, в месяцах от начала лечения).

Результаты

Согласно критериям RECIST, при первом контрольном исследовании, выполненном в течение первого месяца после двух циклов ХЭПА, у 11(85%) пациентов была достигнута стабилизация процесса (SD, stable disease), и у 2(15%) пациентов был выявлен частичный ответ (PR, partial response). Полного ответа

(CR, complete response) и прогрессии (PD, progressive disease) зафиксировано не было. В дальнейшем прогрессирование процесса было выявлено у 11 больных. Срок от начала лечения до фиксации прогрессии колебался от 4 до 17 месяцев и составлял в среднем 7–9 месяцев. При этом у 2 пациентов прогрессирование заболевания согласно критериям RECIST зафиксировано не было. В одном случае причиной тому стала развившаяся у пациента подпеченочная желтуха и назначение больному симптоматического лечения (больной выбыл из исследования), лечение второго пациента продолжается по настоящее время.

После оценки результатов лечения по «критериям N», были выявлены следующие результаты: полный ответ на лечение при первом контрольном исследовании наблюдали у 4(31%) пациентов, у 6(46%) пациентов имел место частичный ответ, и у 3(23%) больных была зафиксирована стабилизация процесса. Общий объективный ответ (OR, overall response) наблюдали у 10 больных из 13(77%). При последующих контрольных исследованиях прогрессирование процесса было отслежено у всех больных и выявлено на более ранних сроках (от 4 до 17 мес. с начала лечения, в среднем 3–6 мес.).

Степень опухолевого ответа и сроки возникновения прогрессии у каждого пациента представлены в **таблице 2**.

Как видно из таблицы, при первом контрольном исследовании

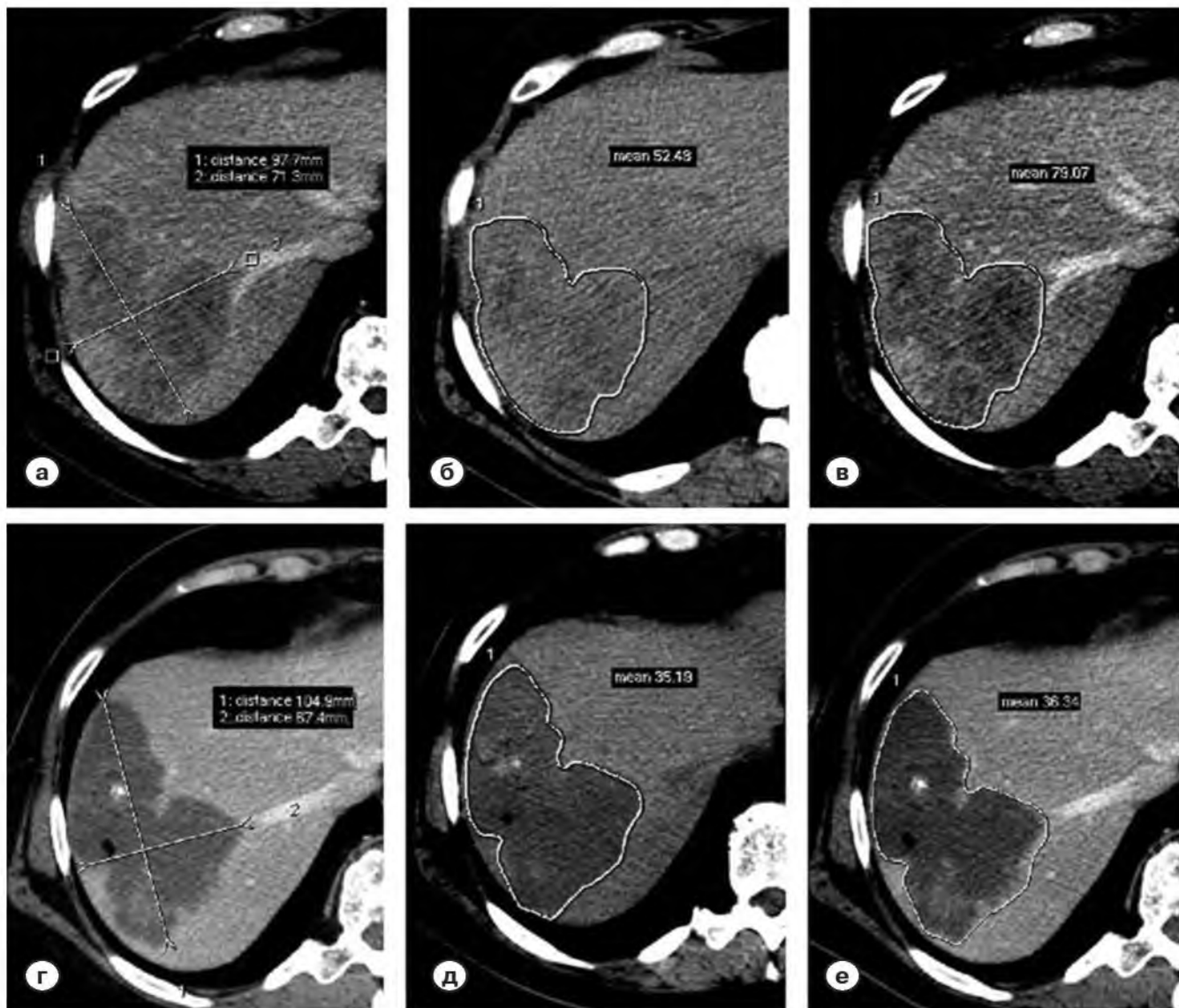


Рис. 2. Оценка опухолевого ответа по различным методикам. а, б, в – исследование до лечения. Наибольший диаметр крупного очага в правой доле печени 98 мм (а). Измерение плотности очага в нативную фазу (б) и в венозную фазу контрастирования (в), разница значений 27 HU; г, д, е – контрольное исследование через один месяц после двух циклов ХЭПА. Размеры очага несколько увеличились – наибольший диаметр достигает 105 мм (г). Накопление контрастного вещества в образовании отсутствует, разница значений плотности 1 HU (д, е). В структуре образования выявляются пузырьки газа и кальцинаты. Согласно критериям RECIST – стабилизация процесса, согласно «критериям N» – полный ответ.

11 больных из 13(85%) демонстрировали опухолевый ответ большей степени выраженности согласно «критериям N», чем согласно критериям RECIST, при этом у 4 пациентов полный ответ по «критериям N» соответствовал лишь стабилизации процесса по критериям RECIST. Объяснение этому явлению состояло в том, что уменьшение суммарного размера трех маркерных очагов было умеренным. Однако отсутствие постконтрастного усиления тех же очагов свидетельствовало в пользу тотальной их некротизации и соответственно о полном опухолевом ответе согласно «критериям N». Более того, у 4 пациентов суммарный размер маркерных очагов при первом контрольном исследовании умеренно превышал таковой до начала лечения. Тем не менее, контрастный препарат этими очагами не накопи-

вался, что позволило нам сделать вывод о развитии некроза в очагах.

Визуально отмечали более однородную структуру и более четкие контуры подвергшихся лечению очагов. Косвенным свидетельством некроза опухолевой ткани служило наличие в образованиях кальцинатов и пузырьков газа (рис. 2).

Только в одном наблюдении критерии RECIST оказались более «чувствительными» к ответу опухоли на лечение. Суммарный размер маркерных очагов уменьшился более чем на 30%, что позволило сделать вывод о частичном ответе, однако накопление контрастного вещества в очагах сохранялось (рис. 3).

Прогрессирование процесса только у двух пациентов было обусловлено как увеличением суммарного размера маркерных

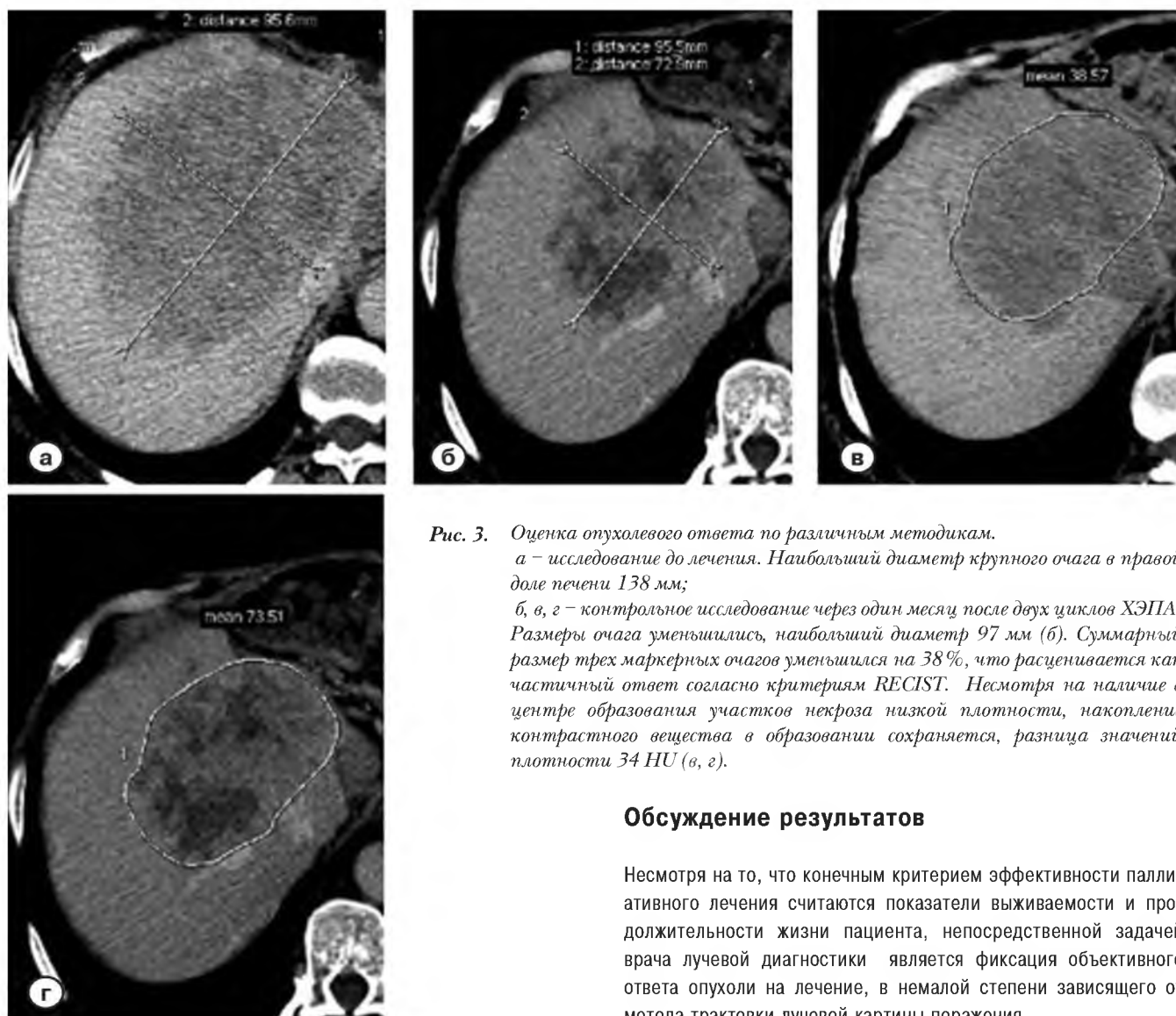


Рис. 3. Оценка опухолевого ответа по различным методикам.
 а – исследование до лечения. Наибольший диаметр крупного очага в правой доле печени 138 мм;
 б, в, г – контрольное исследование через один месяц после двух циклов ХЭПА. Размеры очага уменьшились, наибольший диаметр 97 мм (б). Суммарный размер трех маркерных очагов уменьшился на 38%, что расценивается как частичный ответ согласно критериям RECIST. Несмотря на наличие в центре образования участков некроза низкой плотности, накопление контрастного вещества в образовании сохраняется, разница значений плотности 34 HU (в, г).

Обсуждение результатов

Несмотря на то, что конечным критерием эффективности паллиативного лечения считаются показатели выживаемости и продолжительности жизни пациента, непосредственной задачей врача лучевой диагностики является фиксация объективного ответа опухоли на лечение, в немалой степени зависящего от метода трактовки лучевой картины поражения.

Ввиду того, что эффектом местного воздействия эмболизата на опухоль является ее некроз, метод оценки опухолевого ответа, должен по возможности, отталкиваться от прямого выявления самого некроза. Уменьшение опухоли как таковое при этом может плохо коррелировать со степенью ее некротизации. Широко применяемые критерии RECIST [12] и RECIST 1.1 в новой редакции [13] имеют существенный недостаток: в них вообще не учитывается фактор некроза опухоли и его прямое влияние на формирование опухолевого ответа. В работах с критической оценкой RECIST, отмечается недооценка данными критериями частичного опухолевого ответа и большое число «пропусков» полного ответа [14–16].

Установлено, что прямым признаком некроза опухоли печени является отсутствие накопления в ней контрастного препарата [22, 23]. С учетом того, что микросферы (в отличие от другого широко применяемого эмболизирующего агента – липиодола) не имеют высокой плотности и их аккумуляция в опухоли не проявляется гиперденсными участками на КТ-изображениях, ключевым моментом в оценке некроза становится выявление неконтрастируемых зон в опухолевом узле.

очагов более чем на 20%, так и появлением новых очагов в печени. В 6 наблюдениях прогрессирование процесса было обусловлено лишь появлением новых очагов, тогда как суммарный размер маркерных очагов заметно не менялся. При этом в 4 наблюдениях маркерные очаги, оставшиеся стабильными по своим размерам, начинали демонстрировать усиление большей выраженности, чем при предыдущих исследованиях (разница в показателях плотности между нативной и венозной фазами превышала 15 HU). Данный феномен объяснялся появлением на периферии очагов опухолевой ткани, не вызывающей заметного увеличения очагов, но проявляющей себя в виде накопления очагами контрастного вещества.

Еще в 4 наблюдениях маркерные очаги также оставались стабильными по своим размерам, при этом появления новых очагов в печени зафиксировано не было; согласно критериям RECIST данная картина трактовалась как стабилизация процесса. Тем не менее, отмечали накопления контрастного препарата в динамике в виде очагов, что говорило о продолженном опухолевом росте и наличии прогрессии процесса по «критериям N» (рис. 4).

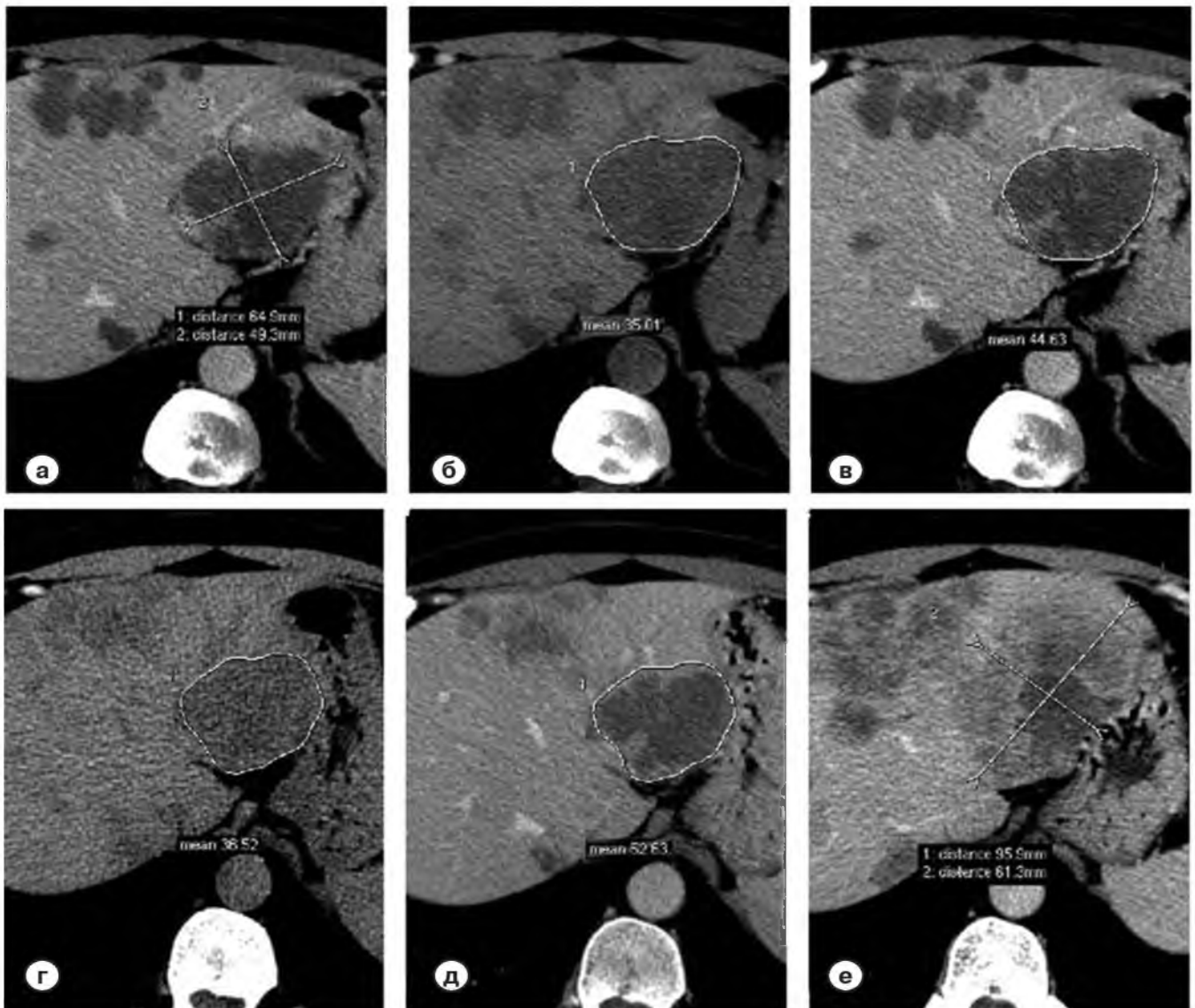


Рис. 4. Оценка опухолевого ответа по различным методикам.
 а, б, в – исследование через один месяц после двух циклов ХЭПА. Наибольший диаметр очага в левой доле печени 95 мм (а). Измерение плотности очага в нативную фазу (б) и в венозную фазу контрастирования (в), разница значений 10 HU, что свидетельствует о полном некрозе очага;
 г, д – следующее контрольное исследование через 3 месяца. Размеры очага остаются стабильными, но разница в плотности между венозной и нативной фазами достигла 16 HU, что обусловлено продолженным опухолевым ростом. Согласно критериям RECIST – по-прежнему стабилизация процесса, согласно «критериям N» – прогрессия;
 е – следующее контрольное исследование через 4 месяца. Значительное увеличение размеров очага, прогрессия процесса по критериям RECIST.

Предложенные Европейской ассоциацией исследований печени критерии EASL [14] и схожие с ними критерии mRECIST, разработанные Американской ассоциацией исследований болезней печени [15], включают в себя выявление прямых признаков некроза в образованиях. Согласно данным критериям полный ответ на лечение фиксируется в том случае, если маркерные очаги демонстрируют отсутствие постконтрастного усиления, т.е. считаются полностью некротизированными. Прогрессирование процесса считается не увеличением суммарных размеров маркерных очагов (как в RECIST), а увеличением лишь суммарных размеров тех фрагментов очагов, которые накапливают кон-

трастное вещество (на 25% при EASL и на 20% при mRECIST). Названные критерии изначально были предложены для оценки лечения гепатоцеллюлярного рака, в отношении которого в настоящее время они признаны более достоверными, чем критерии RECIST [21, 24]. Ввиду того, что гепатоцеллюлярный рак имеет гиперваскулярную природу, разграничение хорошо кровоснабжаемой опухолевой ткани и аваскулярного некроза на сканах в артериальную фазу контрастирования не вызывает больших затруднений. Поэтому указанные методики получили широкое распространение в клинической практике.

В отношении метастазов колоректального рака, имеющих изна-

чально гиповаскулярный характер, применение данных критериев затруднено невысоким тканевым контрастом между жизнеспособной опухолевой тканью и участками некроза. Реактивация опухолевого процесса в метастатическом образовании проявляется на КТ-сканах не в виде хорошо очерченного узла, подлежащего уверенному измерению (как при гепатоме), а в виде нечеткого ободка усиления по контуру всего очага. Следовательно, измерение зоны продолженного опухолевого роста «без учета» участков некроза вызывает известные сложности. Кроме того, отсутствует консенсус относительно того, в какую именно постконтрастную фазу следует измерять очаги: в отличие от гепатомы, гиповаскулярные метастазы колоректального рака лучше всего визуализируются не в артериальную, а в венозную фазу [25]. До конца неясным остается вопрос и о том, что именно считать за «отсутствие усиления» — то есть, каким должно быть пороговое значение (в единицах Хаунсфилда) разницы значений плотности очага в нативную и постконтрастную фазы, чтобы сделать вывод о наличии или отсутствии накопления контрастного препарата в метастатическом очаге.

Работы, в которых предпринималась бы попытка оценить ответ метастатического колоректального рака на лечение методом ХЭПА с использованием критериев EASL и mRECIST, очень немногочисленны. G. Narayanan et al. [17] не дают разъяснений относительно того, как именно они осуществляли применение критериев mRECIST к метастатическим очагам и каким образом они разрешали вышеперечисленные нами спорные моменты. K. Eichler с соавт. [16] в своей работе прямо заявляют о том, что попытка измерить некроз в метастатических очагах потерпела неудачу, отмечая однако, что критерии RECIST в целом плохо подходят для точной оценки динамики процесса после ХЭПА. В исследовании R.C. Martin с соавт. [18] оценка опухолевого ответа проводится как по критериям EASL, так и по критериям RECIST. Авторы отмечают более высокий процент общего ответа при применении критериев EASL, однако практических рекомендаций относительно предпочтительности использования той или другой методики в статье не содержится. Также в статье отсутствуют непосредственные указания относительно того, как именно врачу-радиологу следует разграничивать жизнеспособную опухолевую ткань и некроз в метастатическом очаге. Аналогичная ситуация наблюдается и в публикациях M.E. Egger с соавт. [26] и S. Akhlaghpour с соавт. [27], в которых критерии mRECIST применяются для оценки эффекта лечения метастазов колоректального рака другими методами — системной полихимиотерапией и радиоэмболизацией.

Предпринятая нами попытка разработки собственных критериев базируется на обоснованном вышеуказанными данными литературы предположении, что размеры метастатических очагов как

таковые не имеют большого значения для точной оценки объективного ответа непосредственно после лечения. Объективный ответ на лечение недооценивается вследствие того, что некротизированный метастатический узел относительно длительное время сохраняет стабильные размеры. Полученные нами данные первых контрольных исследований подтверждают данный тезис: во всех 4 наблюдениях выявленного нами полного ответа согласно «критериям N» в то время как лучевая картина по критериям RECIST трактовалась лишь как стабилизация процесса.

Пороговое значение разницы между плотностью очага в нативную и венозную фазы, равное 15 HU, позволяющее разграничить «усиливающийся» и «не усиливающийся» очаг, было предложено нами гипотетически. Причиной этого явились невозможность сравнения данных КТ с результатами послеоперационного морфологического анализа и отсутствие подобных работ в мировой медицинской периодике.

Частично отказавшись от измерения размеров опухолевых очагов для оценки прогрессии в динамике, мы исходили из того, что повторное развитие опухолевой ткани в ранее некротизированном очаге далеко не сразу проявляется значительным увеличением размеров очага. Более ранним признаком прогрессии в таком случае должно служить повышение накопления очагом контрастного препарата. Как уже указывалось выше, в 4 наблюдениях прогрессирование процесса согласно «критериям N» было выявлено раньше, чем по критериям RECIST. Также в 6 наблюдениях увеличение степени постконтрастного усиления очагов сопровождалось появлением новых очаговых образований в печени (при стабильных размерах маркерных очагов), что косвенно свидетельствовало о надежности выбранного нами признака.

Нами не ставилась задача определения корреляции между степенью выраженности опухолевого ответа по двум рассматриваемым методикам и показателями выживаемости пациентов; для этого мы обладаем слишком небольшой выборкой больных. Данная тема будет затронута в дальнейших публикациях.

Выводы

Для оценки результатов лечения метастазов колоректального рака в печень методом ХЭПА критерии RECIST имеют ряд недостатков: не всегда можно объективно оценить ответ на лечение и в результате поздно диагностировать прогрессирование опухолевого процесса. Более перспективной и соответствующей характеру морфологических изменений в метастатических очагах является предложенная нами методика оценки опухолевого ответа, основанная на анализе некроза опухолевых очагов — «критерий N».

Список литературы /References

1. Pickren J.W., Tsukada Y., Lane W.W. Liver metastasis. In: Weiss L, Gilbert HA (eds) Analysis of autopsy data. GK Hall, Boston. 1982: 2–18.
2. Vogl T.J., Zangos S., Balzer J.O., Thalhammer A., Mack M.G. Transarterial chemoembolization of liver metastases: Indication, technique, results. *Rofo*. 2002; 174(6): 675–683.
3. Pwint T.P., Midgley R., Kerr D.J. Regional hepatic chemotherapies in the treatment of colorectal cancer metastases to the liver. *Semin. Oncol*. 2010; 37(2): 149–159.
4. Cohen A.D., Kemeny N.E. An update on hepatic arterial infusion chemotherapy for colorectal cancer. *Oncologist*. 2003; 8(6): 553–566.
5. Ji S.H., Park Y.S., Lee J., Lim D.H., Park B.B., Park K.W., Kang J.H., Lee S.H., Park J.O., Kim K., Kim W.S., Jung C., Im Y.H. Kang W.K., Park K. Phase II study of irinotecan, 5-fluorouracil and leucovorin as first-line therapy for advanced colorectal cancer. *Jpn. J. Clin. Oncol*. 2005; 35(4): 214–217.
6. Kemeny N., Garay C.A., Gurtler J., Hochster H., Kennedy P., Benson A., Brandt D.S., Polikoff J., Wertheim M., Shumaker G., Hallman D., Burger B., Gupta S. Randomized multicenter phase II trial of bolus plus infusional fluorouracil/leucovorin compared with fluorouracil/leucovorin plus oxaliplatin as third-line treatment of patients with advanced colorectal cancer. *J. Clin.Oncol*. 2004; 22(23): 4753–4761. *Erratum in: J. Clin. Oncol*. 2005; 23(1): 248.
7. Liapi E., Geschwind J.F. Chemoembolization for primary and metastatic liver cancer. *Cancer J*. 2010; 16(2): 156–162.
8. Fiorentini G., Aliberti C., Turrisi G., Del Conte A., Rossi S., Benea G., Giovanis P. Intraarterial hepatic chemoembolization of liver metastases from colorectal cancer adopting irinotecan-eluting beads: results of a phase II clinical study. *In Vivo*. 2007; 21(6): 1085–1091.
9. Martin R.C., Joshi J., Robbins K., Tomalty D., Bosnjakovic P., Derner M., Padr R., Rocek M., Scupchenko A., Tatum C. Hepatic intra-arterial injection of drug-eluting bead, irinotecan (DEBIRI) in unresectable colorectal liver metastases refractory to systemic chemotherapy: results of multi-institutional study. *Ann. Surg. Oncol*. 2011; 18(1): 192–198.
10. Narayanan G., Barbery K., Suthar R., Guerrero G., Arora G. Transarterial chemoembolization using DEBIRI for treatment of hepatic metastases from colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2013; 33(5): 2077–2083.
11. Martin R.C., Howard J., Tomalty D., Robbins K., Padr R., Bosnjakovic P.M., Tatum C. Toxicity of irinotecan-eluting beads in the treatment of hepatic malignancies: results of a multi-institutional registry. *Cardiovasc Intervent Radiol*. 2010; 33(5): 960–966.
12. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A., Wanders J., Kaplan R.S., Rubinstein L., Verweij J., Van Glabbeke M., van Oosterom A.T., Christian M.C., Gwyther S.G. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J. Natl. Cancer Inst*. 2000; 92(3): 205–216.
13. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H., Sargent D., Ford R., Dancey J., Arbuck S., Gwyther S., Mooney M., Rubinstein L., Shankar L., Dodd L., Kaplan R., Lacombe D., Verweij J. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer*. 2009; 45(2): 228–247.
14. Michaelis L.C., Ratain M.J. Measuring response in a post-RECIST world: from black and white to shades of grey. *Nat. Rev. Cancer*. 2006; 6(5): 409–414.
15. Therasse P., Eisenhauer E.A., Buyse M. Update in methodology and conduct of cancer clinical trials. *Eur. J. Cancer*. 2006; 42(10):1322–1330.
16. Forner A., Ayuso C., Varela M., Rimola J., Hessheimer A.J., de Lope C.R., Reig M., Bianchi L., Llovet J.M., Bruix J. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer*. 2009; 115(3):616–623.
17. Bruix J., Sherman M., Llovet J.M., Beaugrand M, Lencioni R, Burroughs AK, Christensen E, Pagliaro L, Colombo M, Rodes J; EASL Panel of Experts on HCC.Clinical management of hepatocellular carcinoma. Conclusions of the Barcelona-2000 EASL conference. European Association for the Study of the Liver. *J. Hepatol*. 2001; 35(3): 421–430.
18. Lencioni R., Llovet J.M. Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma. *Semin. Liver Dis*. 2010; 30(1): 52–60.
19. Eichler K., Zangos S., Mack M.G., Hammerstingl R., Gruber-Rouh T., Gallus C., Vogl T.J. First human study in treatment of unresectable liver metastases from colorectal cancer with irinotecan-loaded beads (DEBIRI). *Int. J. Oncol*. 2012; 41(4): 1213–1220.
20. Narayanan G., Barbery K., Suthar R., Guerrero G., Arora G. Transarterial chemoembolization using DEBIRI for treatment of hepatic metastases from colorectal cancer. *Anticancer Res*. 2013; 33(5): 2077–2083.
21. Martin R.C., Robbins K., Tomalty D., O'Hara R., Bosnjakovic P., Padr R., Rocek M., Slauf F., Scupchenko A., Tatum C. Transarterial chemoembolisation (TACE) using irinotecan-loaded beads for the treatment of unresectable metastases to the liver in patients with colorectal cancer: an interim report. *World J. Surg. Oncol*. 2009; 7: 80
22. Wooten W.B., Bernardino M.E., Goldstein H.M. Computed tomography of necrotic hepatic metastases. *AJR Am. J. Roentgenol*. 1978;131(5): 839–842.
23. Takayasu K., Arai S., Matsuo N., Yoshikawa M., Ryu M., Takasaki K., Sato M., Yamanaka N., Shimamura Y., Ohto M. Comparison of CT findings with resected specimens after chemoembolization with iodized oil for hepatocellular carcinoma. *AJR Am. J. Roentgenol*. 2000; 175(3): 699–704.
24. Jung E.S., Kim J.H., Yoon E.L., Lee H.J., Lee S.J., Suh S.J., Lee B.J., Seo Y.S., Yim H.J., Seo T.S., Lee C.H., Yeon J.E., Park J.J., Kim J.S., Bak Y.T., Byun K.S. Comparison of the methods for tumor response assessment in patients with hepatocellular carcinoma undergoing transarterial chemoembolization. *J. Hepatol*. 2013; 58(6): 1181–1187.
25. Horton K.M., Abrams R.A., Fishman E.K. Spiral CT of colon cancer: imaging features and role in management. *Radiographics*. 2000; 20(2): 419–430.
26. Egger M.E., Cannon R.M., Metzger T.L., Nowacki M., Kelly L., Tatum C., Scoggins C.R., Callender GG, McMasters KM, Martin RC 2nd. Assessment of chemotherapy response in colorectal liver metastases in patients undergoing hepatic resection and the correlation to pathologic residual viable tumor. *J. Am. Coll. Surg*. 2013; 216(4): 84–857.
27. Akhlaghpour S., Aziz-Ahari A., Amoui M., Toloee S., Poorbeigi H., Sheybani S. Short-term effectiveness of radiochemoembolization for selected hepatic metastases with a combination protocol. *World J. Gastroenterol*. 2012; 18(37): 5249–5259.