

ДАЙНЕКО Яна Александровна

**МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ОЦЕНКЕ
ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОЛУЧЕВОЙ ТЕРАПИИ
ПРИ КОМБИНИРОВАННОМ ЛЕЧЕНИИ РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ**

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

(медицинские науки)

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Обнинск – 2021

Работа выполнена в Медицинском радиологическом научном центре имени А.Ф. Цыба – филиале федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Научный руководитель:

БЕРЕЗОВСКАЯ Татьяна Павловна – доктор медицинских наук, профессор.

Научный консультант:

НЕВОЛЬСКИХ Алексей Алексеевич – доктор медицинских наук.

Официальные оппоненты:

ЗАРОДНЮК Ирина Владимировна – доктор медицинских наук, руководитель отдела рентгенодиагностики, компьютерной и магнитно-резонансной томографии федерального государственного бюджетного учреждения “Национальный медицинский исследовательский центр колопроктологии имени А.Н.Рыжих” Министерства здравоохранения Российской Федерации.

НУДНОВ Николай Васильевич – доктор медицинских наук, профессор, заместитель директора по науке федерального государственного бюджетного учреждения “Российский научный центр рентгенорадиологии” Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н. Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита диссертации состоится «29» июня 2021 года в 11 часов на заседании диссертационного совета Д 208.047.03 на базе федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации по адресу: 24903, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, д. 4.

С диссертацией можно ознакомиться в библиотеке Медицинского радиологического научного центра имени А. Ф. Цыба – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (249036, Калужская область, г. Обнинск, ул. Королёва, д.4.) и на сайте <http://nmicr.ru>.

Автореферат разослан « » _____ 2021 г.

Ученый секретарь
диссертационного совета
доктор медицинских наук

ГУМЕНЕЦКАЯ Юлия Васильевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования

Рак прямой кишки (РПК) составляет 4,4 % всех злокачественных новообразований в РФ, причем 46,4% опухолей выявляется на поздних стадиях (Каприн А.Д. и соавт., 2018). За последние десятилетия произошли изменения в тактике лечения РПК, за счет внедрения междисциплинарного подхода: применения неоадьювантной химиолучевой терапии (НХЛТ), улучшения методов визуализации опухоли и распространения тотальной мезоректумэктомии (Невольских А.А. и соавт., 2010; Arnoletti J.P. et al., 2006; MacGregor T.P. et al., 2012).

Комбинированное лечение с НХЛТ является стандартом для категории больных РПК с высоким риском местного рецидивирования (Федянин М. Ю. и соавт., 2020; Невольских А.А. и соавт., 2009), так как достоверно доказано, что оно способствует улучшению местного контроля над опухолью в сравнении с использованием только хирургического метода (Bosset J.F. et al., 2006; Gijn W. et al., 2011; Sauer R. et al., 2014).

Важным критерием определения эффективности НХЛТ и прогнозирования течения онкологического заболевания является оценка ответа опухоли (Lambregts D.M.J. et al., 2015). Оценка лечебного эффекта, достигнутого в результате НХЛТ, имеет прогностическое значение и позволяет индивидуально планировать вид и объем дальнейшего хирургического лечения (MacGregor T.P. et al., 2012), вплоть до полного отказа от него в пользу тактики динамического наблюдения (Harb-Gamma A. et al., 2009).

В качестве методов оценки ответа опухоли на НХЛТ могут быть использованы компьютерная томография, ультразвуковое исследование, однако в настоящее время оптимальным методом признана магнитно-резонансная томография (МРТ) (Lambregts D.M.J. et al., 2015).

Существуют различные способы оценки ответа опухоли по данным МРТ, включающие критерии RECIST, динамику объема опухоли в результате лечения, а также изменение категории Т системы TNM ($umrT$) и степень регрессии опухоли ($mrTRG$). В последнее время опубликован ряд работ, в которых приводятся многообещающие результаты диффузионно-взвешенной (ДВ) МРТ в оценке эффекта проведенной терапии и определении больных с полной регрессией опухоли (Lee M. A. et al., 2017).

В настоящее время активно развивается радиомический подход, в основе которого лежит высокотехнологичное извлечение информации из медицинских изображений, позволяющее количественно охарактеризовать гетерогенность ткани (Gillies R.J. et al., 2016; Lambin P. et al., 2012). Одним из вариантов радиомического подхода к анализу медицинских изображений является текстурный анализ. Этот подход позволяет выявить невидимую глазом

неоднородность опухоли, обусловленную внутренними особенностями опухоли, такими как клеточность, ангиогенез и наличие некроза (Davnall F. et al., 2012; Lambrecht M. et al., 2012).

Степень разработанности темы

По данным литературы, оценка диагностической эффективности МРТ после НХЛТ сильно варьируется. Кроме того не установлено единых МРТ критериев разделения больных на группы с хорошим и плохим ответом на НХЛТ. Требуется уточнения МР-картина полного или практически полного ответа, позволяющая избрать для больных, в первую очередь с нижеампулярным РПК, выжидательную тактику. Таким образом, поиск эффективной и надежной системы МРТ-оценки ответа опухоли на НХЛТ продолжается.

Возможность использования параметров текстуры опухоли в качестве биомаркеров активно изучается как на этапе планирования НХЛТ, так и для оценки ее эффективности.

Изложенные выше факты свидетельствуют об актуальности совершенствования МРТ-оценки эффективности НХЛТ.

Цель исследования – повысить эффективность МРТ-оценки ответа опухоли на НХЛТ и обеспечить возможность индивидуализированного подхода при проведении комбинированного лечения РПК.

Задачи исследования

1. Изучить закономерности формирования МРТ-картины полного патоморфологического ответа (pCR) рака прямой кишки после НХЛТ на основе сопоставления с патоморфологической картиной.
2. Определить воспроизводимость оценки ответа опухоли на НХЛТ по системе mrTRG.
3. Определить диагностическую эффективность проспективной МРТ-оценки по системе mrTRG в определении ответа опухоли на НХЛТ при раке прямой кишки.
4. Изучить дополнительный вклад ДВИ в оценку ответа опухоли на НХЛТ по системе mrTRG.
5. Оценить возможности текстурного анализа T2-взвешенных изображений высокого разрешения в оценке ответа опухоли на НХЛТ.
6. Разработать систему оценки эффективности НХЛТ на основе текстурного анализа посттерапевтических T2-взвешенных изображений опухоли.

Научная новизна исследования

Впервые на основе достаточного клинического материала определены возможности текстурного анализа T2-взвешенных изображений (ВИ) опухоли в оценке и прогнозировании эффективности НХЛТ РПК и предложена система оценки на основе текстурного анализа посттерапевтического T2-ВИ опухоли, позволяющая разделить больных местнораспространенным РПК на ответивших и не ответивших на НХЛТ. Уточнена МР-картина полного патоморфологического ответа опухоли на T2-ВИ высокого разрешения после

НХЛТ путем сопоставления с патоморфологическими данными. Определена воспроизводимость МРТ оценки mrTRG. Проспективно оценена диагностическая эффективность системы mrTRG для оценки результата НХЛТ у больных РПК, а также подтвержден дополнительный вклад ДВИ в ее диагностическую эффективность.

Теоретическая и практическая значимость исследования

Результаты работы способствуют улучшению МРТ оценки ответа опухоли на НХЛТ на основе определения mrTRG при анализе посттерапевтического Т2-ВИ опухоли за счет дополнения его ДВ МРТ, что позволит индивидуализировать дальнейшую тактику лечения, на основе комплексной клинической оценки результата лечения, включающей данные МРТ, использовать менее агрессивные, органосохраняющие варианты хирургического лечения, а в некоторых случаях полностью избежать хирургического вмешательства.

Полученные результаты применения текстурного анализа Т2-ВИ доказывают целесообразность дальнейших широкомасштабных исследований, направленных на определение воспроизводимости и проспективную оценку эффективности параметров текстурного анализа для последующего внедрения в клиническую практику.

Методология и методы исследования

Методологическая база исследования: последовательное применение методов научного познания. В ходе исследования были применены общенаучные и общелогические методы. Также применяли специальные методы: клинические, патоморфологические, инструментальные и статистические методы. Для обоснования актуальности изучаемой проблемы и цели исследования первым этапом был проведен теоретический анализ и обобщение данных отечественной и зарубежной научной литературы.

Положения, выносимые на защиту

1. Оценка ответа опухоли на НХЛТ с помощью mrTRG обеспечивает хорошую воспроизводимость и удовлетворительную точность дифференциации ответивших и не ответивших больных РПК, увеличивающуюся при дополнительном использовании ДВИ.
2. Текстурный анализ Т2-ВИ опухоли является высокоинформативным методом оценки ответа опухоли на НХЛТ.

Личный вклад автора в проведенное исследование

Научные результаты получены автором самостоятельно на базе отделения магнитно-резонансной томографии в Медицинском радиологическом научном центре имени А.Ф. Цыба – филиале федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации (МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России). Автором лично был проведен текстурный анализ Т2-ВИ до и после НХЛТ

у 64 больных раком прямой кишки. А так же автором выполнен клинический анализ данных 125 МРТ исследований, с ретроспективной оценкой МРТ исследований у 36 больных раком прямой кишки, проведена аналитическая и статистическая обработка полученных результатов с научным обоснованием и обобщением их в публикациях и докладах.

Связь работы с научными программами и планами

Диссертационная работа выполнена в рамках НИР МРНЦ им. А. Ф. Цыба – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России и является фрагментом темы “Разработка инновационных подходов к комплексному лечению больных злокачественными новообразованиями, включающих неоадъювантную и адъювантную терапию (в т.ч. новые радиологические технологии – брахитерапию, протонную, химиолучевую, фотодинамическую терапию) и радикальные оперативные вмешательства (расширенно-комбинированные, органосберегающие, видеоассистированные, эндоскопические, с применением микрохирургической техники), а также персонифицированный подход на основе предиктивных и прогностических факторов”, № гос. регистрации АААА-А18-118062590093-6.

Степень достоверности и внедрение результатов исследования в клиническую практику

Тип доказательности III, уровень доказательности 2+, степень доказательности рекомендаций В.

Результаты исследования внедрены в практику работы отделения МРТ МРНЦ им. А.Ф. Цыба – филиала ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России.

Апробация работы

Основные положения и результаты диссертационной работы доложены и опубликованы в материалах всероссийских съездов и конференций с международным участием: Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 8-10 ноября 2018г); II Всероссийский научно-образовательный конгресс с международным участием “Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия” (Москва, 15-16 февраля 2019г); Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов, секционный доклад (Москва, 6-8 ноября 2019г.); Научно-практическая конференция “Радиация и организм” (Обнинск, 28 октября 2019 г); XIV Всероссийский национальный конгресс лучевых диагностов и терапевтов “Радиология 2020” (Москва, 16-18 сентября 2020); IV конгресс РАТРО (Москва, 21-25 сентября 2020г).

Диссертация апробирована на научной конференции клинического сектора Медицинского радиологического центра имени А.Ф. Цыба – филиала федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр радиологии» Министерства Здравоохранения Российской Федерации 7 декабря 2020 г. (протокол № 54).

Публикации по теме диссертации

По материалам диссертационной работы опубликовано 9 работ, включая 5 работ в российских рецензируемых научных журналах, рекомендованных Высшей аттестационной комиссией при Министерстве образования и науки Российской Федерации, из которых статей – 4. Получен 1 патент на изобретение и 2 свидетельства о регистрации баз данных.

Объем и структура диссертации

Диссертационная работа состоит из введения, четырех глав, заключения, выводов, практических рекомендаций, перспектив дальнейшей разработки темы, указателя литературы и изложена на 107 страницах компьютерного текста. Содержит 21 таблицу, 30 рисунков. Указатель литературы содержит ссылки на 114 источников, из которых 22 – отечественных публикаций и 92 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

Характеристика обследованных больных

Данная работа базируется на анализе результатов обследования 125 больных РПК, находившихся на обследовании и лечении в клинике МРНЦ имени А.Ф.Цыба – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России в период с 2014 по 2019 гг. Среди включенных в исследование 125 больных РПК было 78 мужчин и 47 женщин; медиана возраста составила 60 лет, в пределах от 33 до 82. Всем больным было проведено комбинированное лечение с использованием пролонгированного курса НХЛТ и операций.

После МРТ всем больным было проведено радикальное хирургическое лечение с последующим патоморфологическим исследованием и определением степени патоморфоза по Е.Ф. Лушникову. Ответившими на НХЛТ по данным патоморфологического исследования считали пациентов, имеющих патоморфоз III и IV степени, а не ответившими – пациентов с патоморфозом I и II степени. Из 125 пациентов к не ответившим было отнесено 58 пациентов, к ответившим – 67 пациентов, из них у 29 пациентов был зарегистрирован полный ответ на НХЛТ. Дизайн исследования приведен на рис. 1.

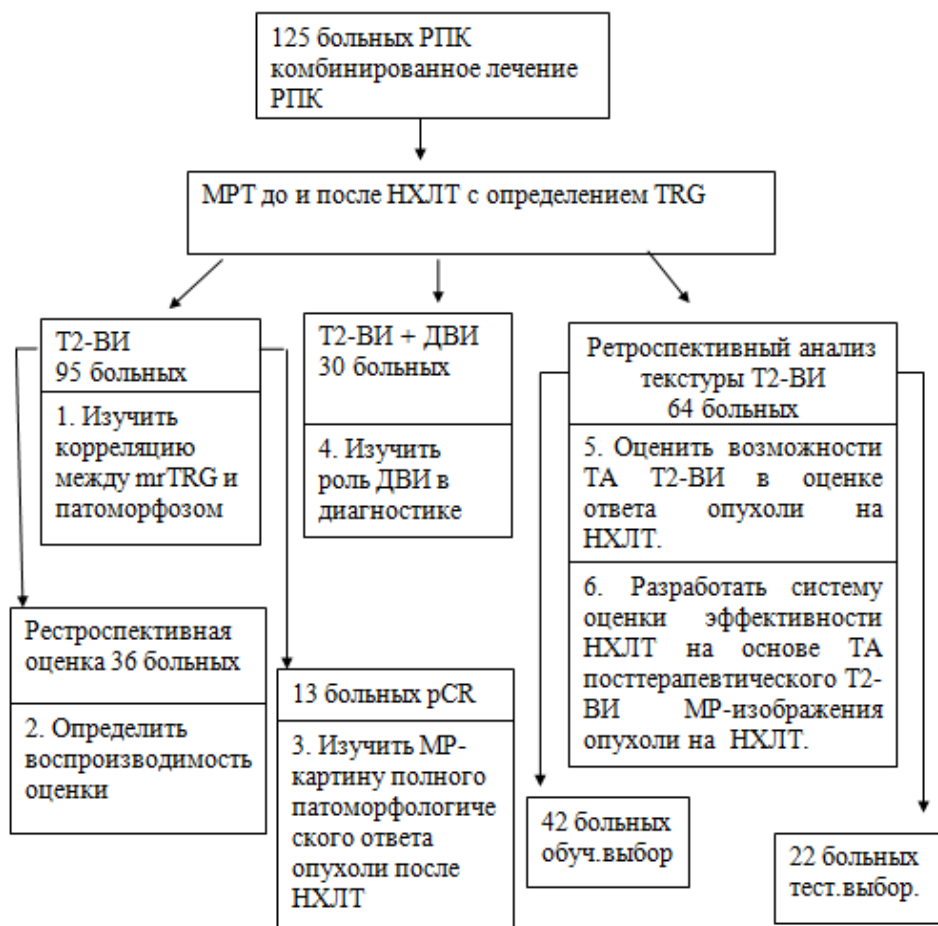


Рисунок 1. Схема дизайна исследования

Всем 125 больным было выполнено МРТ исследование до и после НХЛТ с определением степени регрессии опухоли по данным МРТ (mrTRG). Диагностическая эффективность проспективной оценки mrTRG на основе Т2-ВИ была рассчитана у 95 больных, а у 30 больных она дополнительно включала ДВИ. Также была оценена воспроизводимость системы mrTRG у 36 больных. У 13 больных с полным ответом опухоли на лечение была изучена МР-картина полного ответа в сопоставлении с патоморфологическими данными. Возможности оценки ответа опухоли на основе анализ текстуры Т2-ВИ высокого разрешения были изучены ретроспективно у 64 больных.

Методы исследования

Магнитно-резонансная томография

Магнитно-резонансная томография выполнялась на 1,5 Тл МР томографе (Magnetom Symphony, Siemens) без предварительной подготовки и контрастирования просвета кишки. Исследование проводилось с использованием матричной 16-канальной приемно-передающей катушки для тела.

Стандартный протокол включал Т2-ВИ высокого разрешения в косо-аксиальной и косо-коронарной плоскостях, ориентированных параллельно и перпендикулярно стенке кишки на уровне центра опухоли, полученных с помощью импульсной последовательности FSE (Fast Spin Echo) с параметрами: TR (период повторения последовательности) - 4020 мс, TE (время появления эхосигнала) – 97 мс, толщина среза/межсрезовый промежуток – 3,0/ 0,3 мм, FoV (размер поля обзора) – 250 мм, МТХ (размер матрицы изображения) – 286х512, размер пикселя 0,87х0,49 мм.

Для того чтобы стандартизировать МРТ оценку ответа опухоли, по аналогии с патоморфологической оценкой была использована система определения степени регрессии опухоли (mrTRG), основанная на патоморфологической системе оценки степени регрессии опухоли по Mandard (Patel U.B. et al., 2012). Данный метод характеризует соотношение фиброза и остаточной опухолевой ткани после проведения НХЛТ (Taylor F.G. et al., 2008).

Данная система включает 5 степеней регрессии опухоли. Первая степень регрессии (mrTRG 1) соответствовала полному отсутствию визуальных проявлений опухоли; вторую степень (mrTRG 2) устанавливали при плотном фиброзе и отсутствии признаков опухоли; третью степень (mrTRG 3) – при преобладании фиброза над остаточной опухолью/муцином; четвертой степени (mrTRG 4) соответствовали небольшие области фиброза с преобладанием остаточной опухоли или муцина; пятой (mrTRG 5) – сохранение картины первичной опухоли.

У 30 пациентов, обследованных начиная с 2018 г. было получено также ДВИ с высоким значением b-фактора (1000 с/мм^2) и картированием измеряемого коэффициента диффузии (ИКД).

При этом высокий сигнал на ДВИ с соответствующим ему низким сигналом на карте ИКД (измеряемый коэффициент диффузии) расценивали как остаточную опухоль и оценивали аналогично критериям mrTRG для Т2-ВИ (рис. 2).

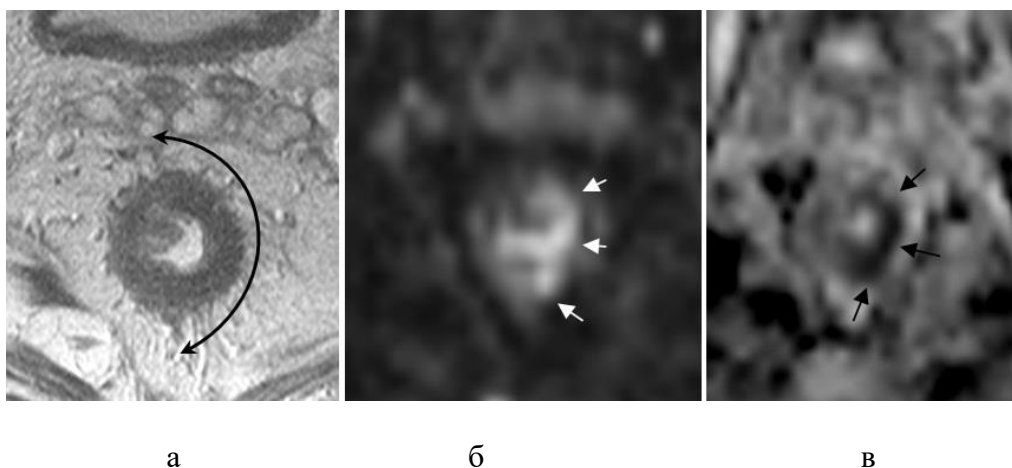


Рисунок 2. Пример оценки ответа опухоли с использованием ДВИ: а) Т2-ВИ; б) ДВИ; в) карта ИКД. Оценка по Т2-ВИ соответствует mrTRG 2, толстый фиброз (дуга); в структуре фиброза определяется участок ограничения диффузии с высоким сигналом на ДВИ (стрелки) и низким сигналом на карте ИКД; оценка с учетом ДВИ – mrTRG 3

В тех случаях, когда имелось несоответствие между данными ДВИ и Т2-ВИ, использовали подход, рекомендованный в литературе: в случаях сомнительного сигнала на ДВИ, обусловленного артефактами или слизистым содержимым просвета кишки, при интерпретации отдавали предпочтение Т2-ВИ и карте ИКД (рис. 3); при неопределенном промежуточном сигнале на Т2-ВИ, который было трудно однозначно определить как остаточную опухоль или радиационный фиброз, приоритет имело ДВИ (Park M.J. et al., 2011).

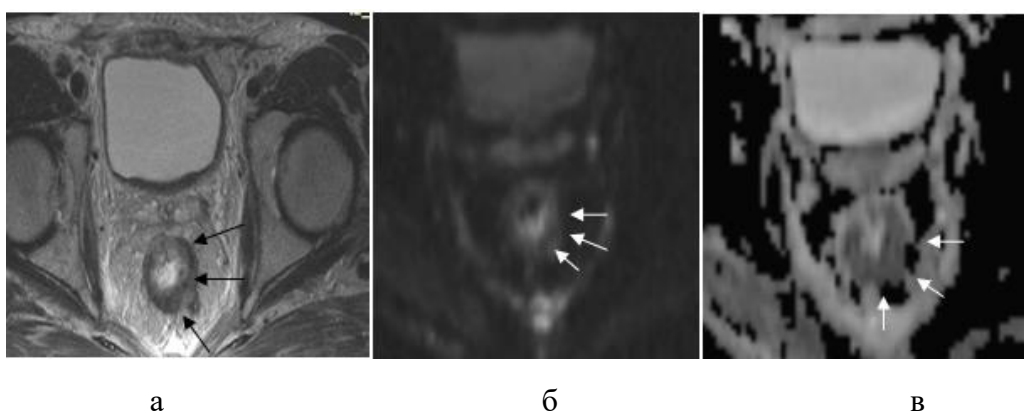


Рисунок 3. Пример оценки ответа опухоли с использованием ДВИ: а) Т2-ВИ; б) ДВИ; в) карта ИКД. Оценка по Т2-ВИ соответствует mrTRG 3, определяется полуциркулярная опухоль, частично замещенная фиброзом с сохранением участков среднего МР-сигнала; в структуре фиброза определяется участок повышения МР-сигнала на ДВИ с высоким b-фактором, и снижения МР-сигнала на карте ИКД; оценка с учетом ДВИ – mrTRG 3. По данным патоморфологического исследования – патоморфоз II степени

Текстурный анализ МРТ изображений

Текстурный анализ Т2-ВИ высокого разрешения опухоли до и после НХЛТ был проведен ретроспективно с использованием компьютерной программы MaZda ver.4.6, разработанной в Техническом университете г. Лодзи (Польша) в 1996 году.

Текстурный анализ проводился методом матрицы совместной встречаемости уровней серого (GLCM) на расстоянии 2 пикселя и в четырех разных направлениях - $0^0, 45^0, 90^0, 135^0$. Для текстурного анализа были использованы Т2-ВИ высокого разрешения в косо-аксиальной плоскости на уровне центра опухоли (импульсная последовательность FSE: TR - 4020 мс, TE - 97 мс, толщина среза/ шаг – 3,0/ 0,3 мм, FoV - 199x250 мм, матрица – 286x512). Выбранные изображения загружали в компьютерную программу, после чего для каждого изображения вручную выполнялось сегментирование (рис.4).

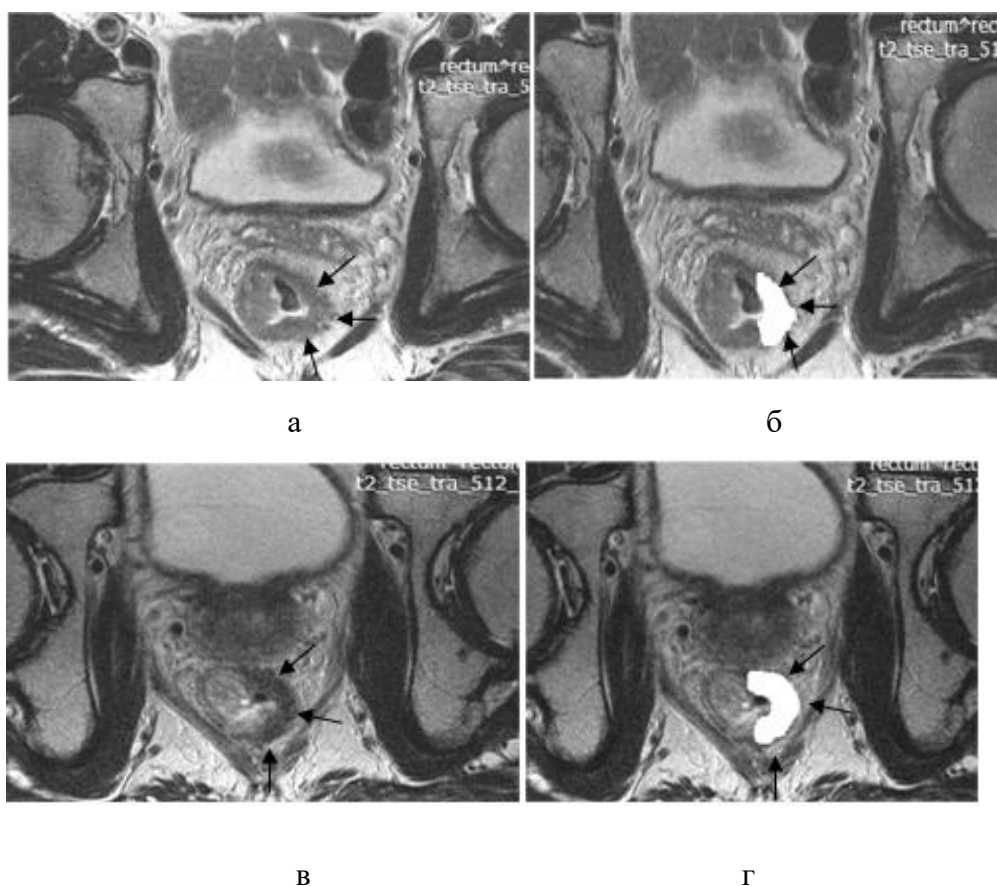


Рисунок 4. МРТ малого таза, опухоль по левой полуокружности прямой кишки с экстрамуральным распространением, Т2-ВИ, косо-аксиальный срез, пациент, ответивший на лечение (патоморфоз III степени): а) исходное изображение; б) изображение после сегментации, белым цветом выделена область для автоматического расчета параметров текстуры; в) изображение после НХЛТ; г) изображение после сегментации, белым цветом выделена область для автоматического расчета параметров текстуры

Для каждого изображения автоматически рассчитывалось 11 параметров текстуры: второй угловой момент (AngScMom), однородность (InvDfMom), контраст (Contrast), корреляция (Correlat), дисперсия (SumofSqs), суммарное среднее (SumAverg), энтропия (Entropy), суммарная дисперсия (SumVarnc), суммарная энтропия (SumEntrp), дифференциальная дисперсия (DifVarnc), дифференциальная энтропия (DifEntrp). Текстурные параметры были рассчитаны на расстоянии 2 пикселя для того, чтобы охарактеризовать мелкозернистую текстуру, в четырех разных направлениях ($0^0, 45^0, 90^0, 135^0$). В дальнейшем значения, полученные в четырех разных направлениях, были усреднены. Глубина серого цвета данных изображений составляла 6 бит/пиксель, а нормализация яркости изображения проводилась в диапазоне $[\mu - 3\sigma, \mu + 3\sigma]$, где μ – среднее значение уровня серого, а σ – стандартное отклонение.

Статистическая обработка данных

Статистическая обработка материала производилась с помощью математического пакета “Statistica for Windows, Release 10.0” (Statistica) на основе созданной базы данных в программе Excel и включала определение значимости различий в различных группах с использованием U-критерия Манна-Уитни, значимости различий до и после НХЛТ с помощью непараметрического метода Вилкоксона для двух зависимых (связанных) групп. Исследование корреляционной связи было выполнено с помощью непараметрического метода корреляционного анализа Спирмена.

Кроме того, был проведен ROC-анализ, выполненный с помощью пакета прикладных программ Statistica.

Объективные диагностические показатели информативности рассчитывались по стандартным формулам.

Верификация МРТ-данных

Верификация МРТ-данных осуществлялась путем сравнения с результатами патоморфологического исследования операционного препарата, которое включало определение степени лечебного патоморфоза опухоли по Лушникову. Согласно классификации Е.Ф. Лушникова (Лушникова Е.Ф., 1993), которая на протяжении длительного времени используется в МРНЦ им. А.Ф.Цыба – филиале ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России, выделены 4 степени лечебного патоморфоза:

I степень (слабый ответ) – дистрофические изменения отдельных опухолевых клеток;

II степень (умеренный ответ) – появление очагов некроза и дистрофические изменения опухолевых клеток;

III степень (выраженный ответ) – обширные поля некроза, резко выраженные дистрофические изменения опухолевых клеток, немногочисленные опухолевые клетки, сохраняющие жизнеспособность;

IV степень (pCR) – отсутствие опухолевых элементов.

Ответившими на НХЛТ по данным патоморфологического исследования считали пациентов, имеющих патоморфоз III и IV степени, а не ответившими – пациентов с патоморфозом I и II степени. Из 125 пациентов к не ответившим было отнесено 58 пациентов, к ответившим – 67 пациентов, из них у 29 пациентов был зарегистрирован полный ответ на НХЛТ.

Сопоставление данных МРТ с данными патоморфологической оценки

Поскольку при МРТ и патоморфологическом исследовании были использованы разные системы оценок, включавшие разное количество степеней ответа, для того чтобы их сопоставить, мы объединили mrTRG 4 и mrTRG 5, поскольку их характеристики соответствовали описанию патоморфоза I степени. Таким образом, мы разделили больных на ответивших и не ответивших на лечение согласно таблице 1.

Таблица 1 – Разделение больных на ответивших и не ответивших

Группа	Степень mrTRG	Степень патоморфоза по Лушникову
ответившие	1-2	III-IV
не ответившие	3-5	I-II

Результаты собственных исследований

МР-картина полного ответа опухоли на неoadъювантную химиолучевую терапию рака прямой кишки

МРТ картина pCR рака прямой кишки на НХЛТ на T2-ВИ высокого разрешения была оценена у 13 пациентов и в 77% случаев была представлена mrTRG 2, при этом во всех случаях определялся гипоинтенсивный сигнал в наружном слое стенки кишки. Как показало сопоставление с патоморфологическими данными, МРТ картина pCR формировалась за счет стромальных изменений на месте опухоли и была обусловлена совокупностью признаков лучевого патоморфоза, включающих проявления деструктивных, регенераторных и воспалительных процессов, что определяло ее многообразие. В сроки 6-10 недель после окончания НХЛТ у всех пациентов с pCR визуально определялся язвенный дефект, которому на T2-ВИ в 80% случаев соответствовал умеренно повышенный МР-сигнал внутренней части

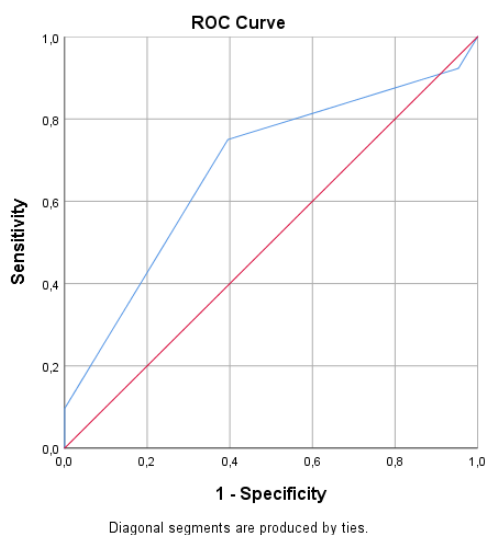
стенки прямой кишки, обусловленный некротическими изменениями и грануляциями. Сигнал от наружного слоя стенки кишки, обусловленный более зрелой соединительной тканью, во всех случаях был низким. Наружный контур в 50% случаев был тяжистым за счет десмопластической реакции. Гипоинтенсивные включения соответствовали отложениям извести, а включения с высокой интенсивностью сигнала и четкими контурами – слизистым озерам.

Перспективная оценка эффективности системы mrTRG и дополнительный вклад диффузионно-взвешенных изображений в определении ответа опухоли на неoadъювантную химиолучевую терапию у больных раком прямой кишки

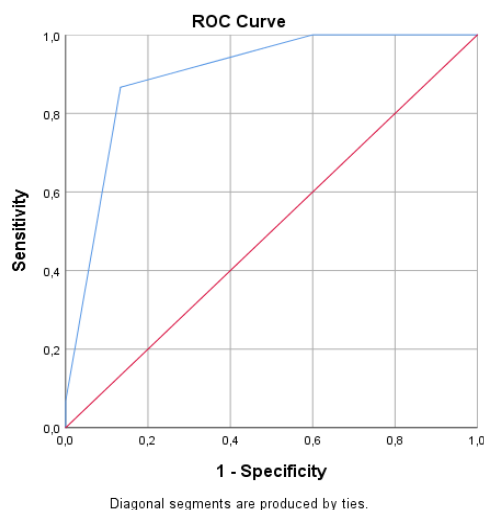
Оценка результата НХЛТ с помощью mrTRG двумя специалистами, работающими в одном медицинском учреждении, показала хорошую согласованность результатов, значение каппа Коэна для двух радиологов составило 0,83.

Перспективная дифференциация пациентов ответивших и не ответивших на НХЛТ с помощью системы mrTRG показала посредственную точность (68%) с 18% ложноположительных и 14% ложноотрицательных результатов. Диагностическая эффективность системы mrTRG на основе T2-ВИ по данным ROC- анализа составила 0,68 (рис. 5а).

Применение ДВИ позволило достоверно повысить точность МРТ-оценки ответа опухоли на НХЛТ с использованием mrTRG до 87% и снизить число ложноположительных и ложноотрицательных результатов, составивших по 6%. Диагностическая эффективность системы mrTRG + ДВИ по данным ROC-анализа составила: 0,89 (рис. 5б).



а



б

Рисунок 5. ROC-кривые диагностической эффективности оценки ответивших и не ответивших на НХЛТ: а – на основе mrTRG; б – на основе mrTRG + ДВИ

Текстурный анализ T2-ВИ МРТ изображений рака прямой кишки

Параметры текстуры опухоли были рассчитаны у 42 пациентов как до, так и после лечения. В зависимости от степени патоморфоза опухоли, было сформировано две группы пациентов: ответивших и не ответивших на НХЛТ. В группу ответивших вошли 20 пациентов с III и IV стадиями патоморфоза опухоли, в группу не ответивших – 22 пациента с I и II стадиями патоморфоза.

Сравнительный анализ изменений в текстуре опухоли под действием НХЛТ в группах ответивших и не ответивших пациентов был проведен с помощью непараметрического метода Вилкоксона для двух зависимых (связанных) групп (табл.2).

Таблица 2 – Уровень значимости различий для изменения параметров текстуры опухоли под действием НХЛТ в группах ответивших и не ответивших

Группа		Показатели текстурного анализа										
не ответившие	ответившие	AngScMom	Ccontrast	Ccorrelat	SsumofSqs	invDFMom	SumAverg	SumVarnc	SumEntrp	Entropy	DifVarnc	DifEntrp
		0,004064*	0,001731*	0,042449*	0,004501*	0,177877	0,024049*	0,236020	0,001103*	0,115353	0,000428*	0,028421*
0,569934												
0,389602												
0,592178												
0,708885												
0,188558												
0,371962												
0,371962												
0,000779*												
0,389602												
0,684875												

*-отмечены уровни значимости, соответствующие достоверным различиям

Как видно из приведенной таблицы, под действием НХЛТ в группе ответивших выявлены достоверные изменения восьми из 11 параметров текстуры опухоли: AngScMom, Contrast, Correlat, InvDfMom, SumVarnc, Entropy, DifVarnc и DifEntrp, тогда как у не ответивших изменения коснулись только двух параметров: AngScMom и Entropy, то есть было выявлено 6 параметров текстуры опухоли, изменение которых в результате лечения характеризовало только ответивших пациентов. Таким образом, динамика этих 6 параметров текстуры опухоли до и после лечения, может быть использована для оценки его эффективности.

Для того, чтобы определить возможность прогнозирования ответа опухоли на НХЛТ на этапе планирования лечения, мы попытались выявить различия исходной текстуры опухоли в группах ответивших и не ответивших больных. Результаты сравнения с использованием непараметрического метода статистической оценки (U-критерий Манна-Уитни) приведены в таблице 3.

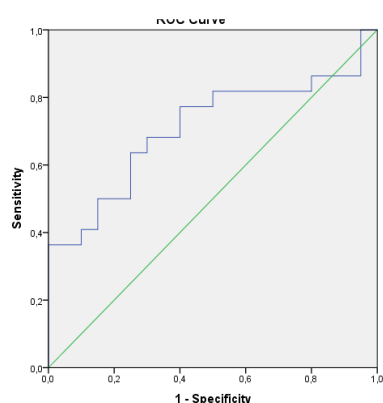
Таблица 3 – Уровень значимости различий для параметров исходной (до лечения) текстуры опухолей в группах ответивших и не ответивших на НХЛТ

Показатели текстурного анализа										
AngScMom	Ccontrast	Ccorrelat	SsumofSqs	invDFMmom	SumAverg	SumVarnc	SumEntrp	Entropy	DifVarnc	DifEntrp
0,021203*	0,810911	0,231598	0,002842*	0,605660	0,969866	0,015087*	0,003085*	0,037737*	0,553964	0,989953

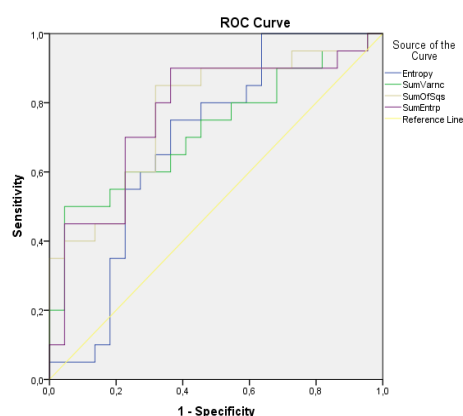
*-отмечены уровни значимости, соответствующие достоверным различиям

Как видно из приведенной таблицы, исходная текстура в группах ответивших и не ответивших на НХЛТ достоверно отличалась по параметрам AngScMom, SumofSqs, SumVarnc, Entropy, SumEntrp. Параметры текстурного анализа коррелировали с эффективностью последующей НХЛТ, причем в группе с хорошим ответом на НХЛТ были отмечены более высокие значения показателя, описывающего однородность: AngScMom, и более низкие значения показателей, характеризующих гетерогенность: SumofSqs, SumVarnc, SumEntrp, Entropy.

Для каждого из указанных параметров была оценена информативность диагностического теста методом характеристических кривых (ROC-анализ), который показывает зависимость между чувствительностью и специфичностью диагностики (рис. 6).



а



б

Рисунок 6. Рос-кривые параметров текстурного анализа: а – для AngScMom; б – для SumofSqs, SumVarnc, SumEntrp, Entropy

Площадь под кривой, отражающая общую диагностическую эффективность теста, имела следующие значения: AngScMom – 0,70, SumofSqs – 0,77, SumVarnс – 0,72, SumEntrp – 0,77, Entropy – 0,69.

Это указывает на возможность использования перечисленных параметров исходной текстуры опухоли для прогнозирования эффективности НХЛТ, т.е. для отбора тех пациентов, у которых НХЛТ даст наибольший лечебный эффект.

Возможность оценить эффективность НХЛТ на основе только посттерапевтического МРТ изображения опухоли была изучена при сравнении показателей текстуры опухоли после лечения в группах ответивших и не ответивших больных с использованием U-критерия Манна-Уитни (табл. 4).

Таблица 4 – Уровень значимости различий для показателей посттерапевтической текстуры опухолей в группах ответивших и не ответивших на НХЛТ

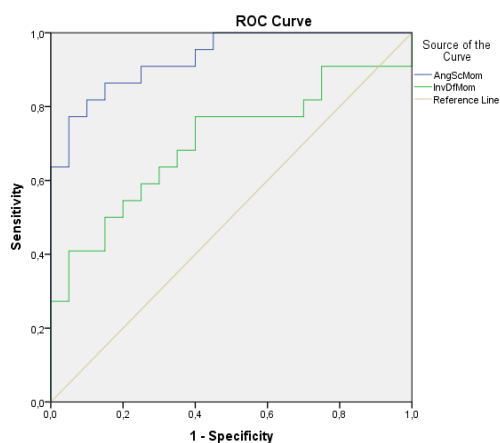
Показатели текстурного анализа										
AngScMom	Ccontrast	Ccorrelat	SsumofSqs	invDfMom	SumAverg	SumVarnс	SumEntrp	Entropy	DiVarnс	DiEntrp
0,000002*	0,140676	0,194635	0,307746	0,031014*	0,319844	0,929761	0,001109*	0,000003*	0,231598	0,048046*

* -отмечены уровни значимости, соответствующие достоверным различиям

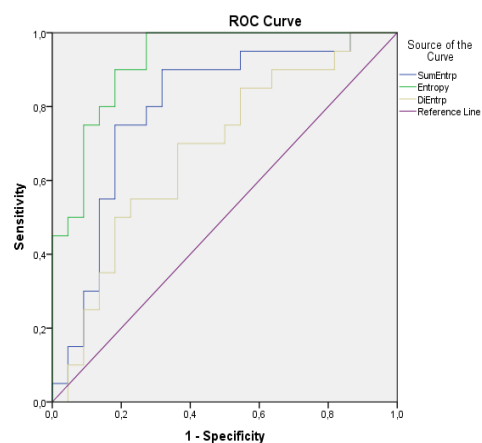
Как видно из таблицы 4, посттерапевтическая текстура в группах ответивших и не ответивших достоверно различалась по параметрам AngScMom, InvDfMom, Entropy, SumEntrp и

DiEntrp. Причем в группе с хорошим ответом на НХЛТ были отмечены более высокие значения показателей, описывающих однородность: AngScMom, InvDfMom, и более низкие значения показателей, характеризующих гетерогенность: Entropy, SumEntrp, DiEntrp.

Для каждого из указанных параметров текстуры была оценена информативность диагностического теста методом характеристических кривых (ROC-анализ), который показывает зависимость между чувствительностью и специфичностью диагностики (рис. 7).



а



б

Рисунок 7. Roc-кривые параметров текстурного анализа: а - для AngScMom и InvDfMom; б – для Entropy, DifEntrp, SumEntrp

При этом площадь под кривой, отражающая общую диагностическую эффективность теста, имела следующие значения: AngScMom – 0,932; InvDfMom – 0,70; Entropy – 0,92; DifEntrp – 0,68; SumEntrp – 0,79.

Все пять отобранных параметров текстурного анализа (AngScMom, InvDfMom, Entropy, DifEntrp, SumEntrp) были включены нами в систему балльной оценки.

Для каждого параметра текстурного анализа была найдена точка разделения ответивших и не ответивших, определявшая присвоение одного или нуля баллов. Точка разделения выбиралась с помощью ROC-кривой как значение параметра, при котором достигалось оптимальное соотношение чувствительности и специфичности, а критерий присвоения 1 балла по каждому параметру текстурного анализа был определен с учетом количественного значения точки разделения и направления корреляционной связи между параметрами текстурного анализа и ответом опухоли (таблица 5).

Таблица 5 – Характеристики параметров текстурного анализа, включенных в систему оценки эффективности НХЛТ на основе посттерапевтических Т2-ВИ

Параметр ТА	Ранговый коэффициент корреляции Спирмена (rs)	Площадь под ROC- кривой (AUC)	Значение точки разделения (чувствительность и специфичность, %)	Значения для присвоения 1 балла
AngScMom	0,77	0,932	0,0022, (80, 90)	$\geq 0,0022$
InvDfMom	0,38	0,70	0,12, (64, 70)	$\geq 0,12$
Entropy	- 0,77	0,92	2,75, (90 , 80)	$\leq 2,75$
DifEntp	-0,33	0,68	1,35(70 , 64)	$\leq 1,32$
SumEntp	-0,46	0,79	1,8 , (80 , 73)	$\leq 1,8$

В обучающей выборке система балльной оценки параметров текстурного анализа показала высокую диагностическую эффективность AUC 0,94 (рис. 8а). Оптимальное разделение пациентов на ответивших и не ответивших достигалось при сумме баллов ≥ 3 для ответивших пациентов. Результаты разделения ответивших и не ответивших пациентов в обучающей выборке представлены в таблице 6; параметры диагностической эффективности, рассчитанные на их основе, составили: чувствительность – 95%, специфичность – 83%, прогностичность положительного результата (ППР) – 82%, прогностичность отрицательного результата (ПОР) –95%.

Таблица 6 – Распределение больных РПК в соответствии с ответом на НХЛТ по данным системы оценки на основе текстурного анализа Т2-ВИ и лечебного патоморфоза опухоли в обучающей выборке

Данные МРТ	Данные патоморфоза		Всего
	ответившие	Не ответившие	
ответившие	18	4	22
Не ответившие	1	19	20
Итого	19	23	42

Полученные результаты свидетельствуют о высокой диагностической эффективности разработанной балльной системы оценки на основе параметров текстурного анализа Т2-ВИ.

Дальнейшая оценка диагностических возможностей балльной системы была проведена на тестовой выборке. У этих пациентов текстурный анализ Т2-ВИ и последующее разделение на ответивших и не ответивших (таблица 7) проводились без знания степени лечебного патоморфоза.

Таблица 7 – Распределение больных РПК в соответствии с ответом на НХЛТ по данным системы оценки на основе текстурного анализа Т2-ВИ и лечебного патоморфоза опухоли в тестовой выборке

Данные МРТ	Данные патоморфоза		Всего
	ответившие	Не ответившие	
Ответившие	10	1	11
Не ответившие	2	9	11
Итого	12	10	22

Параметры диагностики для тестовой выборки составили: чувствительность – 83%, специфичность – 90%, ППР – 91%, ПОР – 82%.

Они были несколько ниже, чем в тестовой выборке, для чувствительности и ПОР, но выше для специфичности и ППР, хотя с учетом доверительных интервалов эти различия не были достоверными. Диагностическая эффективность балльной системы оценки текстурного анализа Т2-ВИ в тестовой выборке оказалась лишь незначительно ниже, чем в обучающей: AUC составили 0,92 (рис. 8б) и 0,94 соответственно.

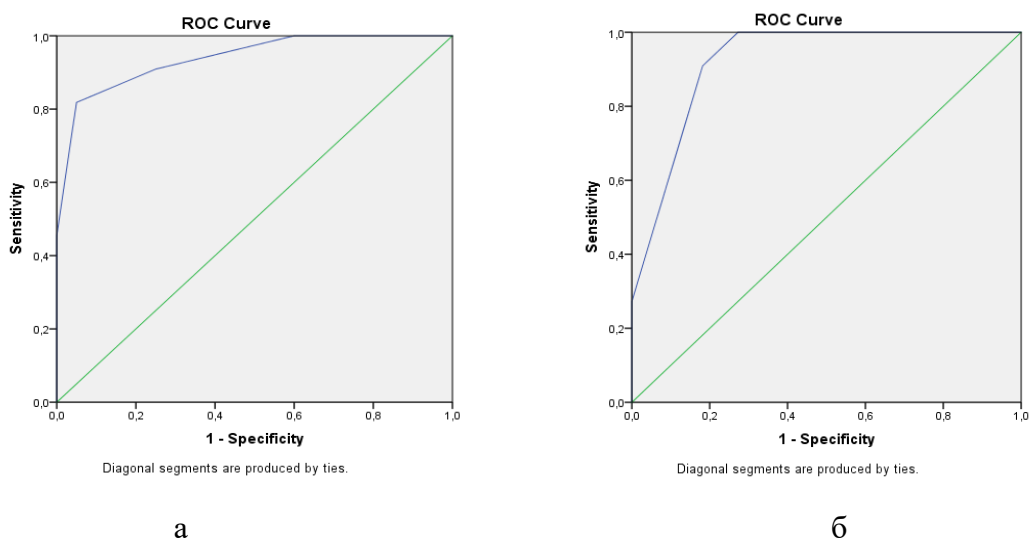


Рисунок 8. ROC-кривая балльной системы оценки текстурного анализа T2-ВИ: а – в обучающей выборке, б – в тестовой выборке

Полученные данные свидетельствуют о целесообразности продолжения исследований по применению текстурного анализа у больных, получающих комбинированное лечение по поводу РПК, для определения критериев прогнозирования и оценки эффективности НХЛТ.

ВЫВОДЫ

1. МРТ картина pCR рака прямой кишки в 85% случаев соответствовала mrTRG 1, mrTRG 2 с низким МР-сигналом за счет замещения опухоли фиброзной тканью, при этом участки умеренно повышенного МР-сигнала по внутреннему контуру стенки кишки были обусловлены совокупностью признаков лучевого патоморфоза, включающих проявления деструктивных, регенераторных и воспалительных процессов в строме опухоли.
2. Оценка эффективности НХЛТ с помощью системы mrTRG двумя специалистами, работающими в одном учреждении, показала хорошую согласованность результатов ($\kappa=0,83$).
3. Проспективная оценка эффективности НХЛТ с помощью mrTRG показала посредственную точность (68%) в дифференциации пациентов ответивших и не ответивших на лечение с 18% ложноположительных результатов и 14% ложноотрицательных результатов.
4. Включение в протокол МРТ исследования ДВИ позволило достоверно повысить диагностическую точность системы mrTRG в оценке ответа опухоли на НХЛТ до 87% и снизить число ложноположительных и ложноотрицательных результатов, составивших по 6%.
5. Текстуальный анализ T2-ВИ высокого разрешения опухоли с помощью GLCM матрицы позволяет прогнозировать и оценивать эффективность НХЛТ у больных раком прямой кишки.

6. Для исходного Т2-ВИ опухоли установлено наличие умеренной обратной корреляционной связи между положительным ответом на лечение и показателями текстурного анализа, характеризующими гетерогенность: SumofSqs, SumVarnr, SumEntpr, SumEntpr, Entropy и умеренная прямая корреляция с показателем однородности AngScMom, что позволяет использовать их в качестве визуализационных маркеров для прогнозирования эффективности НХЛТ, т.е. для отбора тех пациентов, у которых НХЛТ даст наибольший лечебный эффект.
7. Для посттерапевтического Т2-ВИ опухоли установлено наличие высокой прямой корреляционной связи между положительным ответом на лечение и показателем AngScMom, характеризующим однородность текстуры, и высокой обратной корреляции с показателем Entropy, характеризующим гетерогенность, а также умеренной обратной корреляционной связи с показателями DifEntpr и SumEntpr, характеризующими гетерогенность, и умеренной прямой корреляционной связи с показателем InvDfMom, характеризующий однородность структуры.
8. Балльная система оценки эффективности НХЛТ, разработанная на основе текстурного анализа посттерапевтических Т2-ВИ опухоли позволяет дифференцировать пациентов ответивших и не ответивших на НХЛТ с точностью 94% в обучающей выборке и 92% в тестовой выборке.

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. Кандидаты для безоперационного лечения после НХЛТ РПК с динамическим наблюдением должны характеризоваться mrTRG 1, 2 и отсутствием ограничения диффузии по данным МРТ.
2. Оценку ответа опухоли на НХЛТ по данным МРТ рекомендуется проводить при сопоставлении посттерапевтического и исходного изображений опухоли.
3. Магнитно-резонансная томография с получением Т2-ВИ высокого разрешения в косо-аксиальной плоскости, перпендикулярной стенке кишки на уровне центра опухоли, может быть рекомендована как метод выбора для оценки эффективности НХЛТ рака прямой кишки на основе mrTRG.
4. Рекомендуется использовать МРТ в ДВ-режиме для повышения надежности оценки ответа опухоли на НХЛТ по данным МРТ.

ПЕРСПЕКТИВЫ ДАЛЬНЕЙШЕЙ РАЗРАБОТКИ ТЕМЫ

По нашему мнению в основе оценки и прогнозирования ответа опухоли на НХЛТ должны лежать комбинированные модели, включающие комплекс биомаркеров и клинических данных, таких, как гистопатологические особенности опухоли, результаты пальцевого

ректального исследования, ректоскопии, среди которых текстурный анализ различных вариантов МРТ изображения опухоли может занять достойное место.

Вектор будущих научных изысканий должен быть направлен на определение оптимальных режимов МРТ изображений, способов текстурного анализа, подходов к классификации МРТ изображений, воспроизводимости результатов текстурного анализа МРТ изображений.

СПИСОК НАУЧНЫХ ТРУДОВ ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Березовская, Т.П. МРТ-патоморфологические параллели при полном ответе опухоли на неоадьювантное химиолучевое лечение рака прямой кишки / Т.П. Березовская, С.А. Мозеров, Я.А. Дайнеко, А.А. Невольских, З.Н. Шавладзе, С.А. Иванов, А.Д. Каприн // Исследования и практика в медицине. – 2019. – Т. 6, № 2. – С. 40-50
2. Березовская, Т.П. Оценка эффективности неоадьювантной химиолучевой терапии рака прямой кишки на основе текстурного анализа T2-взвешенных МРТ-изображений / Т.П. Березовская, Я.А. Дайнеко, А.А. Невольских, С.А. Иванов, А.Д. Каприн // Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. – 2019. – Т. 8, № 4. – С. 243-249
3. Березовская, Т.П. Система оценки эффективности неоадьювантной химиолучевой терапии у больных раком прямой кишки на основе текстурного анализа посттерапевтического T2-взвешенного магнитно-резонансного изображения опухоли / Т.П. Березовская, Я.А. Дайнеко, А.А. Невольских, С.А. Иванов, А.Д. Каприн // Russian Electronic Journal of Radiology. – 2020. – Т. 10, № 3. – С. 92-101.
4. Березовская, Т.П. Проспективная оценка использования системы mrTRG в определении эффективности неоадьювантной химиолучевой терапии у больных раком прямой кишки / Т.П. Березовская, Я.А. Дайнеко, А.А. Невольских, С.А. Иванов, А.Д. Каприн // Вестник рентгенологии и радиологии. – 2021. – Т.102, №1. – С.6-17.
5. Дайнеко, Я.А. Оценка эффективности неоадьювантной химиолучевой терапии рака прямой кишки на основе текстурного анализа T2-взвешенных МРТ изображений / Я.А. Дайнеко, Т.П. Березовская, А.А. Невольских, З.Н. Шавладзе // Фундаментальная и клиническая онкология: достижения и перспективы развития: сборник материалов секции молодых ученых. – Томск, 2019. – С. 83-85.
6. Дайнеко, Я.А. Оценка эффективности неоадьювантной химиолучевой терапии рака прямой кишки на основе текстурного анализа T2-взвешенных МРТ изображений / Я.А. Дайнеко, Т.П.

Березовская // Конгресс Российского общества рентгенологов и радиологов: сборник тезисов. – Москва, 2018. – С. 43-44.

7. Дайнеко, Я.А. Текстуальный анализ T2-взвешенных МРТ-изображений при неoadъювантной химиолучевой терапии рака прямой кишки / Я.А. Дайнеко, Т.П. Березовская // Радиация и организм: сборник тезисов. – Обнинск, 2018. – С.31-33.
8. Дайнеко, Я.А. Оценка эффективности и прогностической значимости метода МРТ в определении эффективности НХЛТ у больных раком прямой кишки / Я.А. Дайнеко, Т.П. Березовская // Радиация и организм: сборник тезисов. – Обнинск, 2019. – С.46-48.
9. Березовская, Т.П. Современные возможности МРТ в оценке эффективности неoadъювантной химиолучевой терапии (НХЛТ) у больных раком прямой кишки (РПК) / Т.П. Березовская, Я.А. Дайнеко, А.А. Невольских, С.А. Иванов // Колопроктология (приложение). – 2020. – Т. 19, №3. – С. 27.
10. Патент на изобретение Российской Федерации № 2705257 «Способ оценки эффективности неoadъювантной химиолучевой терапии больных раком прямой кишки».
11. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2019621727 «База данных о степени регрессии опухоли (TRG) данным МРТ (mr) и степени лечебного патоморфоза по Лушникову у больных раком прямой кишки после неoadъювантной химиолучевой терапии».
12. Свидетельство о государственной регистрации базы данных № 2020620958 «База данных о параметрах текстурного анализа посттерапевтических T2-взвешанных магнитно-резонансных изображений и степени лечебного патоморфоза по Лушникову у больных местнораспространенным раком прямой кишки, получивших неoadъювантную химиолучевую терапию как первый этап комбинированного лечения».

СПИСОК СОКРАЩЕНИЙ

ДВИ – диффузионно-взвешенное изображение

ИО – истинно отрицательный

ИП – истинно положительный

ЛО – ложноотрицательный

ЛП – ложноположительный

МРТ – магнитно-резонансная томография

НХЛТ – неoadъювантная химиолучевая терапия

ПОР – прогностичность отрицательного результата

ППР – прогностичность положительного результата

РПК – рак прямой кишки

GLCM – Gray-Level Co-occurrence Matrix, матрица совместной встречаемости уровней серого

pCR – pathologic Complete Response, полный ответ опухоли по данным патоморфологического исследования

RECIST – Response Evaluation Criteria in Solid Tumors, критерии ответа опухоли на терапию

TE – Echo Time, время эхо

TR – Repetition Time, время повторения

TRG – tumor regression grading, степень регрессии опухоли

TSE – Turbo Spin Echo, турбо спин-эхо

umrT – степень распространенности опухоли по данным МРТ после терапии