

ВОЗМОЖНОСТИ ПОЗИТРОННО-ЭМИССИОННОЙ ТОМОГРАФИИ ДЛЯ ОЦЕНКИ ОТВЕТА РАКА ПРЯМОЙ КИШКИ НА ХИМИОЛУЧЕВУЮ ТЕРАПИЮ

EFFICIENCY OF POSITRON EMISSION TOMOGRAPHY IN PREDICTION OF RESPONSE AFTER CHEMORADIO THERAPY FOR RECTAL CANCER

**O. Kaganov
S. Frolov
N. Blinov
N. Okulevich**

Summary. Personification of approaches to the treatment of patients with rectal cancer requires precise staging and identification of unfavorable prognosis factors. The choice of the most effective treatment protocol directly depends on the response of the tumor to chemoradiotherapy. The purpose of this study is to evaluate the ability of №¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography to predict tumor response to neoadjuvant treatment.

Materials and methods. The study included 32 patients diagnosed with locally advanced rectal cancer. All patients were planned to undergo combined treatment: neoadjuvant chemoradiation therapy, as well as surgical intervention, total mesorectumectomy after 10–12 weeks. Patients underwent №¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography combined with computed tomography at the stage of staging, as well as 8 weeks after completion of chemoradiotherapy. Decrease of standardized uptake values before and after therapy was assessed. The correlation of the obtained data with the degree of tumor response to chemoradiation according to the Mandard scale was studied.

Results. Patients with a good response to neoadjuvant treatment — 6 patients (Grade 1–2 on the Mandard scale); patients with a poor response — 25 patients (Grade 3–4 on the Mandard scale). It was shown that before and after neoadjuvant treatment, the mean standardized uptake values was 15.2 and 5.2, respectively ($p < 0.001$). It was demonstrated that a reduction in standardized uptake values after chemoradiotherapy by more than 72 % could help identify patients who are more likely to respond to treatment with a sensitivity of 80.2 %, specificity of 78.4 %, and accuracy of 77 %. Thus, №¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography can be used by oncoboard to assess the effect of neoadjuvant treatment when making strategic decisions for patients with rectal cancer.

Keywords: rectal cancer, №¹⁸F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography, complete response, chemoradiotherapy.

Каганов Олег Игоревич

Доктор медицинских наук, профессор, Самарский
государственный медицинский университет;
заместитель главного врача ГБУЗ Самарский
областной клинический диспансер по научной работе
okaganov@yandex.ru

Фролов Сергей Александрович

Кандидат медицинских наук, заведующий
онкологическим отделением (абдоминальное №1),
Самарский областной клинический онкологический
диспансер, врач-онколог
frol_ser@mail.ru

Блинов Никита Вячеславович

врач-онколог онкологического отделения
(абдоминальная онкология) №1 Самарский областной
клинический онкологический диспансер
blinovnv@samaraonko.ru

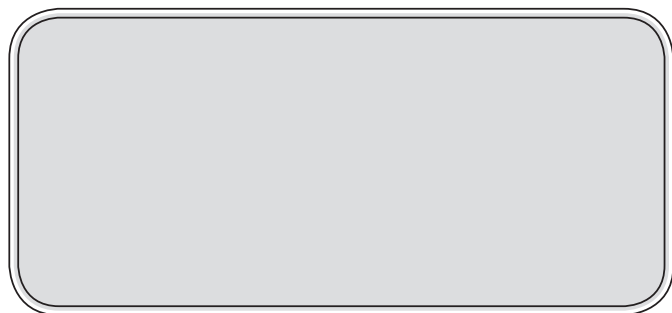
Окулевич Никита Борисович

врач-онколог онкологического отделения
(абдоминальная онкология) №1 Самарский областной
клинический онкологический диспансер
OkulevichNB@samaraonko.ru

Аннотация. Индивидуализация подходов к лечению больных раком прямой кишки, требует тщательного стадирования, выявления неблагоприятных факторов прогноза. Выбор наиболее эффективного протокола лечения напрямую зависит от ответа опухоли на химиолучевую терапию. Цель настоящего исследования: оценить возможности позитронно-эмиссионной томографии с №¹⁸F-фтордезоксиглюкозой, совмещенной с компьютерной томографией, для прогнозирования ответа опухоли на неoadъювантное лечение.

Материалы и методы. В исследование было включено 32 пациента с диагнозом местно-распространенного рака прямой кишки. Всем пациентам планировалось проведение комбинированного лечения: проведение неoadъювантной химиолучевой терапии, а также выполнение через 10–12 недель хирургического вмешательства в объеме тотальной мезоректумэктомии. Пациентам выполнялась позитронно-эмиссионная томография с №¹⁸F-фтордезоксиглюкозой, совмещенная с компьютерной томографией, на этапе стадирования, а также через 8 недель после завершения химиолучевой терапии. Оценивалось изменение стандартизованного уровня захвата радиофармпрепарата до и после проведения химиолучевой терапии. Изучена корреляция полученных данных со степенью ответа опухоли на терапию по шкале Mandard.

Результаты. Пациенты с хорошим ответом химиолучевую терапию — 6 больных (Grade 1–2 по шкале Mandard); пациенты с плохим ответом — 25 больных (Grade 3–4 по шкале Mandard). Показано, что до и после проведения неoadъювантного лечения среднее значение стандартизованного уровня захвата составило 15,2 и 5,2 соответственно ($p < 0,001$). Продемонстрировано, что снижение стандартизованного уровня захвата после химиолучевой терапии более чем на 72 %, может помочь идентифициро-



Введение

Современные протоколы неоадъювантной химиолучевой терапии по поводу местно-распространенного рака прямой кишки, позволяют обеспечить локальный контроль за болезнью, увеличить шансы на выполнение сфинктеросохраняющего хирургического вмешательства, улучшить общую выживаемость [1,2]. По данным различных авторов полный патоморфологический ответ (ypT0) может быть достигнут благодаря применению химиолучевой терапии у 12–30 % больных [3,4]. Персонифицированное определение наиболее эффективной лечебной стратегии мультидисциплинарным консилиумом требует тщательного обследования и точного стадирования опухоли. Актуальные клинические рекомендации предполагают выполнение МРТ малого таза, КТ органов грудной клетки и брюшной полости, при необходимости трансректального ультразвукового исследования, что позволяет оценить глубину инвазии опухоли, состояние регионарного лимфоколлектора, наличие отдаленных метастазов. Тем не менее, использование традиционных методов медицинской визуализации при оценке ответа опухоли на проведение неоадъювантного лечения не всегда позволяет получить однозначные, надежные данные, необходимые для принятия адекватного стратегического решения [5,6]. Развитие выраженного фиброза и отека в опухолевой ткани вследствие лучевого воздействия может расцениваться как наличие остаточной опухоли, приводить к недооценке эффекта неоадъювантного лечения. Истинный же патоморфологический ответ опухоли на лечение оценивается только при гистологическом исследовании удаленного препарата, основанном на изучении объема опухоли, замещенной фиброзной тканью [7,8]. Поэтому важно иметь в арсенале неинвазивную диагностическую технологию, позволяющую не только получить изображение опухоли и её взаимоотношения с анатомическими структурами, но и изучить жизнеспособность опухолевых клеток. Такие возможности предоставляет позитронно-эмиссионная томография (ПЭТ) с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой, позволяющая визуализировать и измерить метаболизм глюкозы опухолевыми клетками, что напрямую коррелирует с их жизнеспособностью. Совмещение технологий ядерной медицины с компью-

терной томографией на современных гибридных сканерах позволяет совмещать анатомическое изображение с функциональными (ПЭТ/КТ). В работах Kubota K. было показано, что изменения метаболизма глюкозы опухолевыми клетками, обусловленные противоопухолевым лечением, происходят быстрее, чем изменение размера опухоли, регистрируемые традиционными методами исследования [9]. В настоящей работе авторами изучается эффективность использования ПЭТ/КТ для оценки ответа опухоли на химиолучевую терапию у больных местно-распространенным раком прямой кишки.

Ключевые слова: рак прямой кишки, позитронно-эмиссионная томография совмещенная с компьютерной томографией, полный патоморфологический ответ, химиолучевая терапия.

терной томографией на современных гибридных сканерах позволяет совмещать анатомическое изображение с функциональными (ПЭТ/КТ). В работах Kubota K. было показано, что изменения метаболизма глюкозы опухолевыми клетками, обусловленные противоопухолевым лечением, происходят быстрее, чем изменение размера опухоли, регистрируемые традиционными методами исследования [9]. В настоящей работе авторами изучается эффективность использования ПЭТ/КТ для оценки ответа опухоли на химиолучевую терапию у больных местно-распространенным раком прямой кишки.

Материал и методы исследования

Исследование было выполнено на базе Самарского областного онкологического диспансера в 2020–2023 годах. Всего было включено 32 пациента, мужчин было 20, женщин 12. Средний возраст пациентов составил 62 года (35–78 лет). IIa стадия заболевания была диагностирована у 15 пациентов, IIIa стадия — у 10 пациентов, IIIb — 7 пациентов. Опухоль располагалась в средне-ампулярном отделе прямой кишки у 20 пациентов, у 12 больных — в нижеампулярном отделе прямой кишки. У всех больных была диагностирована аденокарцинома прямой кишки. Low grade опухоли были диагностированы у 22 пациентов, High grade — у 8 больных, Gx — у 2 пациентов. Все пациенты подписали добровольное информированное согласие на лечение. Обследование пациентов включало пальцевое ректальное исследование, видеокOLONоскопию с биопсией, УЗИ брюшной полости и/или КТ брюшной полости, МРТ малого таза, рентгенографию легких/ КТ органов грудной полости. Всем пациентам была выполнена ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой. Оценка опухолевого ответа на химиолучевую терапию выполнялась на 8 неделе после завершения неоадъювантного лечения и включала пальцевое ректальное исследование, ректороманоскопию, МРТ малого таза, УЗИ брюшной полости, ПЭТ/КТ с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой.

ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ выполнялось по методике «всё тело» от орбитально-миаальной линии до верхней трети бедра, через 60 минут после введения ^{18}F -фтордезоксиглюкозы (5 МБк/кг массы тела), на сканере производства компании GE Healthcare. Пациент го-

лодал на менее 8 часов до исследования, перед введением радиофармпрепарата контролировался уровень глюкозы крови. Синхронно выполнялась компьютерная томография, шаг снимков 5 мм, с последующей реконструкцией 1,25 мм, при 120 киловольт, и от 60 до 180 мА в зависимости от толщины тканей в зоне сканирования. Медицинские изображения оценивались опытным рентгенологом. Опухолевые очаги идентифицировались как зоны патологического накопления радиофармпрепарата, с выделением областей интереса (ROI) диаметром не более 1,5 см.

Для оценки эффекта от неоадьювантного лечения, при выполнении ПЭТ особое внимание уделялось выделению ROI в тех же позициях что и при исходном исследовании. Оценка уровня SUV при исходном исследовании (SUV1) и при повторном сканировании (SUV2), позволяет оценить изменение данного показателя, что должно коррелировать со степенью ответа опухоли на терапию. Для объективизации оценки ответа опухоли на лечение предлагается индекс ответа (ИО), рассчитываемый как $ИО = [(SUV1 - SUV2) / SUV1] \times 100$.

Лучевая терапия проводилась на линейном ускорителе компании Siemens, по технологии конформного облучения. Всем пациентам проводился длинный курс лучевой терапии СОД 50–54 Гр. на опухоль, 44 Гр на зоны регионарного метастазирования, РОД 1,8–2 Гр. Лечение проводилось ежедневно, пять дней в неделю. Симультированная химиотерапия проводилась на протяжении всего курса лучевой терапии, включала внутривенную непрерывную инфузию 5-фторурацила в дозе 225 мг/мл.

Всем пациентам было выполнено хирургическое вмешательство в сроки 10–12 недель после завершения лучевой терапии. Операции выполнялись опытными хирургами онкологами, с соблюдением принципов онкологического радикализма, в объеме тотальной мезоректумэктомии.

Гистологическое исследование удаленного препарата выполнялось по методике Ph. Quirke. Оценка степени регрессии опухоли выполнялось в соответствии со шкалой Mandard. Опухоли TRG1-2 расценивались как ответившие на лечение, TRG3-5 — как не ответившие на лечение опухоли.

Статистический анализ был выполнен с помощью программного обеспечения SPSS ver.10 для персонального компьютера. Изучались средние величины, медиана, стандартное отклонение, чувствительность и специфичность методики, анализ ROC кривых.

Результаты

В исследование было включено 32 пациента. 1 пациент выбыл из исследования в период ожидания хирургического

лечения по немедицинским причинам. 31 пациенту было выполнено ПЭТ/КТ до и после химиолучевой терапии, все они были прооперированы. Все пациенты получили запланированный длинный курс лучевой терапии. 27 пациентов получили химиотерапию в стандартной дозировке 5-фторурацила. 5 пациентам из-за сопутствующей патологии была редуцирована доза химиопрепарата. Средняя время между завершением лучевой терапии и хирургическим вмешательством составило 11 недель. 5 больным была выполнена брюшно-промежностная экстирпация прямой кишки, 27 пациентам — сфинктеросохраняющие вмешательства. У 30 пациентов хирургическое вмешательство было выполнено в объеме R0, у одного пациента — R1. 15 пациентам использовался лапароскопический доступ при выполнении операции.

При аудите удаленного препарата, было показано, что понижение стадии заболевания по TNM — у 19 пациентов (61,2 %), отсутствие изменения стадии заболевания — у 12 пациентов (38,8 %). При этом стадия урТ0N0 была диагностирована у 4 пациентов.

При оценке лучевого патоморфоза по шкале Mandard показано, что полный патоморфологический ответ TRG1 был констатирован у 4 пациентов (13 %), у 2 пациентов — TRG2 (6,5 %), TRG3 был выявлен у 15 пациентов (48,3 %), у 10 больных — TRG4 (32,2 %).

При изучении интенсивности накопления радиофармпрепарата при ПЭТ, было показано, что до проведения неоадьювантного лечения SUV1 составляло от 3,6 до 42,3 ($15,2 \pm 7,6$; медиана 16,2). После завершения химиолучевого лечения SUV2 составило от 0,5 до 16,2 ($5,2 \pm 2,9$; медиана 4,6), что оказалось существенно ниже предыдущего показателя ($p < 0,001$). Среднее значение индекса ответа (ИО) опухоли на лечение составило 64,2.

Для оценки эффективности исследуемого метода для прогнозирования ответа опухоли на лечение исследуемая группа больных была разделена на две подгруппы: первая — пациенты с хорошим ответом на лечение — 6 больных, постлучевой патоморфоз у которых по шкале Mandard составил Grade1-Grade2; вторая — пациенты с плохим ответом на терапию — 25 больных, постлучевой патоморфоз у которых по шкале Mandard составил Grade3-Grade4.

Интересно отметить, что среднее значение SUV1 у пациентов первой подгруппы оказалось немного выше, чем у больных второй подгруппы (18,6 и 15 соответственно, $p = 0,13$). Среднее же значение SUV2 больных, ответивших на лечение, оказалось статистически значимо ниже, чем у больных второй подгруппы (3,8 и 7,1 соответственно, $p = 0,001$). Показательно, что среднее значение индекса ответа опухоли на лечение у пациентов

первой подгруппы составил 76,3, тогда как у пациентов второй подгруппы — 45,3 ($p < 0,001$).

Анализ ROC кривых показал, что ИО может быть эффективным предиктором хорошего ответа на терапию, оцененного по критериям Mandard. Продemonстрировано, что снижение уровня SUV после химиолучевой терапии более чем на 72 %, может помочь идентифицировать больных, которые вероятнее ответят на лечение с чувствительностью 80,2 %, специфичностью 78,42 %, точностью 77 %.

Обсуждение

Стандартным подходом в лечении местно-распространенного рака прямой кишки является комбинированное лечение: неоадьювантная химиолучевая терапия с последующим выполнением тотальной мезоректумэктомии. По данным различных исследователей до 30 % больных могут рассчитывать на полный ответ опухоли на химиолучевую терапию [10]. У больных, продемонстрировавших полный патоморфологический ответ, ожидаются благоприятные отдаленные результаты, независимо от исходной стадии заболевания [10–12]. Работами Habr-Nama из Бразилии показано, что у таких пациентов возможно реализовать подход «наблюдай и жди», и у отобранной группы больных избежать выполнения хирургического вмешательства [13–15]. Данная опция особенно актуальна для пациентов с дистальной локализацией опухоли, для которых не представляется возможным сохранить сфинктер, а риск формирования постоянной стомы крайне велик. Очевидно, что подобный органосберегающий подход связан с определенными рисками и требует тщательной селекции пациентов. Выполнение компьютерной томографии, ректоскопии, магнитно-резонансной томографии малого таза, трансректальное УЗИ не всегда могут дать все необходимые данные для оценки ответа опухоли на проведенную терапию. В этой связи полезным могут быть методы «функциональной» визуализации, которые позволяют запечатлеть микроструктурные и метаболические изменения в опухолевой ткани вследствие химиолучевого воздействия, до того как произойдут морфологические изменения тканей. Микроструктурные изменения

в тканях могут быть визуализированы на диффузионно-взвешенных изображениях при МРТ. Данная неинвазивная технология фиксирует изменения в диффузии внеклеточной и внутриклеточной жидкости в тканях. Метаболические же изменения в тканях могут быть детектированы при ПЭТ/КТ, путем оценки интенсивности накопления радиофармпрепарата опухолевыми клетками. Показано, что снижения метаболизма глюкозы в опухоли коррелирует с ответом опухоли на проведенное лечение. Учитывая высокий уровень ответственности, лежащей на мультидисциплинарной команде, принимающей решение о наблюдательной и выжидательной тактике ведения больного, использование различных инструментов для подтверждения полного ответа на ХЛТ представляется разумным и полезным. В данном исследовании изучается возможность использования ПЭТ/КТ с ^{18}F -ФДГ для прогнозирования полного ответа рака прямой кишки на проведение химиолучевой терапии. Результаты нашего исследования продемонстрировано, что снижение уровня накопления ^{18}F -ФДГ более чем на 72 % после проведения химиолучевой терапии может с чувствительностью 80,2 %, специфичностью 78,42 % прогнозировать хороший ответ опухоли на неоадьювантное лечение. В случае получения данных о плохом ответе опухоли на неоадьювантное лечение может быть скорректирована стратегия ведения больного: интенсификация системного компонента в лечении больного, добавления таргетных препаратов и т.д. В последних публикациях по данной проблеме, высказывается аргументированное предположение, что вероятность получения полного ответа на ХЛТ продолжает увеличиваться при наблюдении за больным в течении более чем 8–10 недель [16]. Поэтому оправданным могло бы быть дальнейшее изучение данного вопроса на большем клиническом материале, в более поздние сроки после завершения неоадьювантного лечения.

Протокол исследования был одобрен локальным этическим комитетом 10.02.2023 (Протокол №12)

Авторы получили письменное согласие законных представителей пациента на публикацию медицинских данных и фотографий.

ЛИТЕРАТУРА

1. Valentini V., Coco C., Picciocchi A., et al. Does downstaging predict improved outcome after preoperative chemoradiation for extraperitoneal locally advanced rectal cancer? A long-term analysis of 165 patients // International Journal of Radiation Oncology*Biophysics. 2002. Vol. 53, № 3. P. 664–674. doi:10.1016/S0360-3016(02)02764-5
2. Mohiuddin M., Hayne M., Regine W.F., et al. Prognostic significance of postchemoradiation stage following preoperative chemotherapy and radiation for advanced/recurrent rectal cancers // International Journal of Radiation Oncology*Biophysics. 2000. Vol. 48, № 4. P. 1075–1080. doi:10.1016/S0360-3016(00)00732-X
3. Calvo Manuel F.A., Del Pie R.C., Espn M.G., et al. Ano-rectal sphincter preservation following preoperative chemoradiation in cT3–4Nx rectal cancer: influence of tumor distance and downstaging // Rev Oncol. 2002. Vol. 4, № 3. P. 146–153. doi:10.1007/BF02732344
4. Gyrard J.-P., Chapet O., Nemoz C., et al. Preoperative Concurrent Chemoradiotherapy in Locally Advanced Rectal Cancer With High-Dose Radiation and Oxaliplatin-Containing Regimen: The Lyon R0–04 Phase II Trial // JCO. 2003. Vol. 21, № 6. P. 1119–1124. doi:10.1200/JCO.2003.10.045

5. Hoffmann K.-T., Rau B., Wust P., et al. Restaging of Locally Advanced Carcinoma of the Rectum with MR Imaging after Preoperative Radio-Chemotherapy plus Regional Hyperthermia // *Strahlentherapie und Onkologie*. 2002. Vol. 178, № 7. P. 386–392. doi:10.1007/s00066-002-0938-3
6. Rau B., Hӧrnerbein M., Barth C., et al. Accuracy of endorectal ultrasound after preoperative radiochemotherapy in locally advanced rectal cancer // *Surg Endosc*. 1999. Vol. 13, № 10. P. 980–984. doi:10.1007/s004649901151
7. Mandard A.-M., Dalibard F., Mandard J.-C., et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations // *Cancer*. 1994. Vol. 73, № 11. P. 2680–2686. doi:10.1002/1097-0142(19940601)73:11<2680::AID-CNCR2820731105>3.0.CO;2-C
8. Vecchio F.M., Valentini V., Minsky B.D., et al. The relationship of pathologic tumor regression grade (TRG) and outcomes after preoperative therapy in rectal cancer // *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2005. Vol. 62, № 3. P. 752–760. doi:10.1016/j.ijrobp.2004.11.017
9. Kubota K. From tumor biology to clinical PET: A review of positron emission tomography (PET) in oncology // *Ann Nucl Med*. 2001. Vol. 15, № 6. P. 471–486. doi:10.1007/BF02988499
10. Maas M., Nelemans P.J., Valentini V., et al. Long-term outcome in patients with a pathological complete response after chemoradiation for rectal cancer: a pooled analysis of individual patient data // *The Lancet Oncology*. 2010. Vol. 11, № 9. P. 835–844. doi:10.1016/S1470-2045(10)70172-8
11. Valentini V., Coco C., Cellini N., et al. Ten years of preoperative chemoradiation for extraperitoneal T3 rectal cancer: acute toxicity, tumor response, and sphincter preservation in three consecutive studies // *International Journal of Radiation Oncology*Biophysics*. 2001. Vol. 51, № 2. P. 371–383. doi:10.1016/S0360-3016(01)01618-2
12. Habr-Gama A., Perez R.O., Nadalin W., et al. Operative Versus Nonoperative Treatment for Stage 0 Distal Rectal Cancer Following Chemoradiation Therapy: Long-term Results // *Annals of Surgery*. 2004. Vol. 240, № 4. P. 711–718. doi:10.1097/01.sla.0000141194.27992.32
13. Maas M., Beets-Tan R.G.H., Lambregts D.M.J., et al. Wait-and-See Policy for Clinical Complete Responders After Chemoradiation for Rectal Cancer // *JCO*. 2011. Vol. 29, № 35. P. 4633–4640. doi:10.1200/JCO.2011.37.7176
14. Dalton R.S.J., Velineni R., Osborne M.E., et al. A single-centre experience of chemoradiotherapy for rectal cancer: is there potential for nonoperative management? // *Colorectal Disease*. 2012. Vol. 14, № 5. P. 567–571. doi:10.1111/j.1463-1318.2011.02752.x
15. Tulchinsky H., Shmueli E., Figer A., et al. An Interval >7 Weeks between Neoadjuvant Therapy and Surgery Improves Pathologic Complete Response and Disease-Free Survival in Patients with Locally Advanced Rectal Cancer // *Ann Surg Oncol*. 2008. Vol. 15, № 10. P. 2661–2667. doi:10.1245/s10434-008-9892-3
16. Wolthuis A.M., Penninckx F., Haustermans K., et al. Impact of Interval between Neoadjuvant Chemoradiotherapy and TME for Locally Advanced Rectal Cancer on Pathologic Response and Oncologic Outcome // *Ann Surg Oncol*. 2012. Vol. 19, № 9. P. 2833–2841. doi:10.1245/s10434-012-2327-1

© Каганов Олег Игоревич (okaganov@yandex.ru); Фролов Сергей Александрович (frol_ser@mail.ru);
Блинов Никита Вячеславович (blinovnv@samaraonko.ru); Окулевич Никита Борисович (OkulevichNB@samaraonko.ru)
Журнал «Современная наука: актуальные проблемы теории и практики»