



Перспективная оценка использования системы mrTRG в определении эффективности неoadъювантной химиолучевой терапии у больных раком прямой кишки

Березовская Т.П., Дайнеко Я.А., Невольских А.А., Иванов С.А., Каприн А.Д.

Медицинский радиологический научный центр им. А.Ф. Цыба – филиал ФГБУ «Научный медицинский исследовательский центр радиологии» Минздрава России, ул. Королева, 4, Калужская обл., Обнинск, 249036, Российская Федерация

Березовская Татьяна Павловна, д. м. н., профессор, гл. науч. сотр.;
<http://orcid.org/0000-0002-3549-4499>

Дайнеко Яна Александровна, науч. сотр.;
<https://orcid.org/0000-0002-4524-0839>

Невольских Алексей Алексеевич, д. м. н., зам. директора по лечебной работе;
<https://orcid.org/0000-0001-5961-2958>

Иванов Сергей Анатольевич, д. м. н., директор;
<https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

Каприн Андрей Дмитриевич, д. м. н., профессор, академик РАН, генеральный директор;
<https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Резюме

Введение. Оценка лечебного эффекта неoadъювантной химиолучевой терапии (НХЛТ) при раке прямой кишки (РПК) имеет прогностическое значение и позволяет индивидуально планировать вид и объем дальнейшего хирургического вмешательства. Одним из наиболее перспективных вариантов оценки ответа опухоли с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) является подход, основанный на определении степени регрессии опухоли (magnetic resonance tumour regression grade, mrTRG). Однако его надежность и безопасность должны быть подтверждены результатами клинических испытаний и практического применения.

Цель: провести анализ собственного опыта проспективного использования системы mrTRG и оценить дополнительный вклад в ее диагностическую эффективность диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ).

Материал и методы. Показатели mrTRG были определены у 125 (в том числе у 30 – с учетом ДВИ) больных местнораспространенным РПК, получивших комбинированное лечение с НХЛТ в клинике МРНЦ им. А.Ф. Цыба в период с 2015 по 2019 г. Полученные данные были сопоставлены со степенью патоморфоза по Е.Ф. Лушникову, вычислены диагностические параметры дифференциации пациентов, ответивших и не ответивших на НХЛТ.

Результаты. При определении mrTRG без учета ДВИ были получены следующие значения чувствительности, специфичности, прогностичности положительного и отрицательного результатов: 75%, 60%, 70% и 67% соответственно, с учетом ДВИ – 87%, 87%, 87% и 87% соответственно.

Заключение. Перспективная оценка результатов НХЛТ с помощью mrTRG имеет умеренную точность для стратификации пациентов, ответивших и не ответивших на терапию, что требует привлечения дополнительных критериев МРТ-оценки для отбора больных, которые могут получать менее агрессивное хирургическое лечение. Несмотря на небольшое количество пациентов, у которых анализ результатов МРТ проводился с учетом ДВИ, мы получили более высокие значения параметров диагностики. В связи с этим считаем целесообразным включать ДВИ в МРТ-оценку ответа опухоли на лечение.

Ключевые слова: рак прямой кишки; магнитно-резонансная томография; степень регрессии опухоли; оценка эффективности химиолучевого лечения; рестадирование.

Конфликт интересов. Авторы заявляют об отсутствии конфликта интересов.

Для цитирования: Березовская Т.П., Дайнеко Я.А., Невольских А.А., Иванов С.А., Каприн А.Д. Перспективная оценка использования системы mrTRG в определении эффективности неoadъювантной химиолучевой терапии у больных раком прямой кишки. *Вестник рентгенологии и радиологии*. 2021; 102(1): 6–17. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-1-6-17>

Для корреспонденции: Дайнеко Яна Александровна, E-mail: vorobeyana@gmail.com

Статья поступила 21.04.2020

После доработки 18.06.2020

Принята к печати 19.06.2020

Prospective Assessment of mrTRG System Used for Determining the Efficiency of Neoadjuvant Chemoradiotherapy in Patients with Rectal Cancer

Tatiana P. Berezovskaia, Yana A. Dayneko, Aleksey A. Nevolskikh, Sergei A. Ivanov, Andrey D. Kaprin

Tsyb Medical Radiological Research Center – branch of the National Medical Research Radiological Center, Ministry of Health of the Russian Federation, ul. Koroleva, 4, Obninsk, 249036, Russian Federation

Tatiana P. Berezovskaia, Dr. Med. Sc., Professor, Chief Researcher;
<http://orcid.org/0000-0002-3549-4499>

Yana A. Dayneko, Researcher;
<https://orcid.org/0000-0002-4524-0839>

Aleksey A. Nevolskikh, Dr. Med. Sc., Deputy Director;
<https://orcid.org/0000-0001-5961-2958>

Sergei A. Ivanov, Dr. Med. Sc., Director;
<https://orcid.org/0000-0001-7689-6032>

Andrey D. Kaprin, Dr. Med. Sc., Professor, Academician of RAS, Director General;
<https://orcid.org/0000-0001-8784-8415>

Background. Evaluation of the therapeutic effect of neoadjuvant chemoradiotherapy (nCRT) for rectal cancer (RC) is of prognostic value and allows to individually plan the type and extent of further surgical intervention. One of the most promising methods of MRI evaluation is magnetic resonance tumour regression grade (mrTRG) system. However, the reliability and safety of this method must be confirmed by the results of clinical trials and practical application.

Objective: to analyze our experience in the prospective use of mrTRG system and evaluate the additional contribution of diffusion-weighted images (DWI) to its diagnostic efficiency.

Material and methods. The mrTRG values were determined in 125 (including 30 with DWI) patients with locally advanced RC who received combined treatment with nCRT in Tsyb Medical Radiological Research Centre from 2015 to 2019. The obtained data were compared with the modified pathologic response based on Lushnikov's definition, and the diagnostic parameters of differentiation of patients responding and non-responding to nCRT were calculated.

Results. When the mrTRG system was used without DWI, the following sensitivity and specificity values as well as positive and negative predictive values were obtained: 75%, 60%, 70% and 67%, respectively, with DWI – 87%, 87%, 87% and 87%, respectively.

Conclusion. A prospective evaluation of the result of nCRT using the mrTRG system has moderate accuracy for stratification of patients responding and non-responding to nCRT, which requires the use of additional criteria for MRI scores to select patients who may receive less aggressive surgical treatment. Despite the small number of patients with DWI, we obtained higher values of the diagnostic parameters. In this regard, we consider it appropriate to use DWI when assessing the treatment response.

Keywords: rectal cancer; magnetic resonance imaging; magnetic resonance tumour regression grade; response assessment; restaging.

Conflict of interest. The authors declare no conflict of interest.

For citation: Berezovskaia TP, Dayneko YA, Nevolskikh AA, Ivanov SA, Kaprin AD. Prospective assessment of the mrTRG system used for determining the efficiency of neoadjuvant chemoradiotherapy in patients with rectal cancer. *Journal of Radiology and Nuclear Medicine*. 2021; 102(1): 6–17 (in Russian). <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2021-102-1-6-17>

For corresponding: Yana A. Dayneko, E-mail: vorobeyana@gmail.com

Received April 21, 2020

Revised June 18, 2020

Accepted June 19, 2020

Введение

Частота встречаемости рака прямой кишки (РПК), ректосигмоидного соединения и ануса составляет 5% от всех злокачественных новообразований, регистрируемых в Российской Федерации.

РПК занимает 6-е место в структуре онкозаболеваемости у мужчин и 8-е – у женщин [1]. Ежегодно в России около 15 тыс. человек заболевают РПК.

Стандартом лечения больных местнораспространенным РПК в настоящее время является

предоперационная неoadъювантная химиолучевая терапия (НХЛТ) с последующей тотальной мезоректумэктомией [2–4]. Оценка лечебного эффекта, достигнутого в результате НХЛТ, имеет прогностическое значение и позволяет индивидуально планировать вид и объем дальнейшего хирургического вмешательства, вплоть до полного отказа от него в пользу тактики активного динамического наблюдения. Среди существующих вариантов оценки эффективности НХЛТ с помощью магнитно-резонансной томографии (МРТ) одним из наиболее перспективных, по данным литературы, является подход, основанный на определении степени регрессии опухоли (magnetic resonance tumour regression grade, mrTRG) [5–7], учитывающий соотношение фиброза и опухолевой ткани на T2-взвешенных изображениях (T2-ВИ) высокого разрешения по аналогии с патоморфологической классификацией A.M. Mandard et al. [8] и являющийся независимым прогностическим фактором безрецидивной выживаемости и вовлечения циркулярной границы резекции [5, 9].

В последнее время опубликован ряд работ, в которых приводятся многообещающие результаты диффузионно-взвешенной МРТ (ДВ-МРТ), которые повышают эффективность стандартной МРТ-диагностики [10–13]. В связи с этим мы провели анализ собственного опыта использования системы mrTRG и оценки дополнительного вклада в ее диагностическую эффективность диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ).

Цель нашего исследования – определить диагностическую эффективность системы mrTRG для проспективной оценки результата НХЛТ у больных раком прямой кишки и изучить дополнительный вклад ДВИ в ее диагностическую эффективность.

Материал и методы

В исследование были включены 125 больных РПК (78 мужчин и 47 женщин; медиана возраста 60 лет (от 33 до 82 лет), которым в клинике МРНЦ им А.Ф. Цыба в период с 2015 по 2019 г. проводилось комбинированное лечение с использованием пролонгированного курса НХЛТ. Все пациенты соответствовали критериям включения: наличие результатов МРТ-исследования до и после НХЛТ; наличие опухоли прямой кишки, локализованной в пределах 15 см от анального края с гистологическим строением аденокарциномы. В исследуемой группе интервал НХЛТ–операция составил 6–10 нед, интервал НХЛТ–МРТ – 4,5–9 нед, интервал МРТ–операция – 3–17 сут.

МРТ проводили на магнитно-резонансном томографе Magnetom Symphony (Siemens, Германия) с индукцией 1,5 Тл без предварительной подготовки и контрастирования просвета кишки. Протокол включал T2-ВИ высокого разрешения

в косоаксиальной плоскости, ориентированной перпендикулярно стенке кишки на уровне центра опухоли, и полученные с помощью импульсной последовательности FSE (fast spin echo – быстрое спин-эхо) с параметрами: TR (time of repetition – период повторения последовательности) – 4020 мс, TE (time of echo – время появления эхосигнала) – 97 мс, толщина среза / межсрезовый промежуток – 3,0/0,3 мм, FoV (field of view – размер поля обзора) – 250 мм, размер матрицы изображения 286 × 512, размер пикселя 0,87 × 0,49 мм. У 30 пациентов, обследованных начиная с 2018 г., были получены также ДВИ с высоким значением b-фактора (1000 с/мм²) и картированием измеряемого коэффициента диффузии (ИКД).

Результаты проспективного определения mrTRG были взяты из историй болезни. Оценка степени регрессии опухоли выполняли визуально по соотношению фиброза и остаточной опухоли на T2-ВИ [5, 14]: первая степень регрессии (mrTRG1) соответствовала полному отсутствию визуальных проявлений опухоли; вторая степень (mrTRG2) – плотному фиброзу и отсутствию признаков опухоли; третья степень (mrTRG3) – преобладанию фиброза над остаточной опухолью/муцином; четвертая степень (mrTRG4) – небольшим областям фиброза с преобладанием остаточной опухоли или муцина; пятая степень (mrTRG5) – сохранению картины первичной опухоли. Для определения согласованности определения mrTRG специалистами ретроспективно вторым радиологом были оценены 36 больных, информация о результатах первичной оценки и данных патоморфоза которых была ему не известна.

С 2018 г. при оценке регрессии РПК в нашем Центре используются ДВИ, поэтому у 30 пациентов с удовлетворительным качеством данных изображений они были учтены при определении mrTRG. При этом высокий сигнал на ДВИ с соответствующим ему низким сигналом на карте ИКД рассматривали как проявление остаточной опухоли и оценивали аналогично критериям mrTRG для T2-ВИ (рис. 1, 2). В тех случаях, когда имелось несоответствие между данными ДВИ и T2-ВИ, использовали подход, рекомендованный в литературе: в случаях сомнительного сигнала на ДВИ, обусловленного артефактами или слизистым содержимым просвета кишки, при интерпретации предпочтение отдавали T2-ВИ и картам ИКД; при неопределенном промежуточном сигнале на T2-ВИ, который было трудно однозначно расценить как проявление остаточной опухоли или радиационного фиброза, приоритет имели ДВИ [12].

Патоморфологическую оценку ответа опухоли на НХЛТ проводили путем определения степени лечебного патоморфоза по Е.Ф. Лушникову [15] с выделением четырех степеней: I ст. (слабый патоморфоз) – дистрофические изменения отдельных

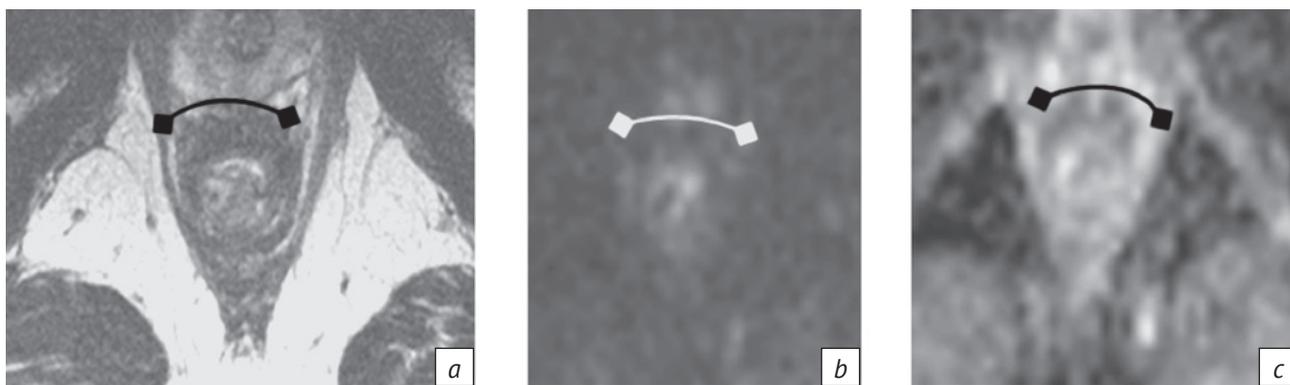


Рис. 1. Пример оценки ответа опухоли с использованием диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ):

a – T2-взвешенное изображение (T2-ВИ);

b – ДВИ;

c – карта измеряемого коэффициента диффузии (ИКД).

Оценка по T2-ВИ соответствует TRG2 – толстый фиброз. В зоне фиброза – низкий сигнал на ДВИ и на карте ИКД, что свидетельствует об отсутствии ограничения диффузии. Оценка с учетом ДВИ: TRG2

Fig. 1. Example of tumor response evaluation using diffusion-weighted images (DWI):

a – T2-weighted image (T2WI);

b – DWI;

c – apparent diffusion coefficient (ADC) map.

The T2WI score corresponds to TRG2 – thick fibrosis. In the fibrosis zone: a low signal on DWI and ADC map, which indicates that there is no diffusion restriction. DWI score: TRG2

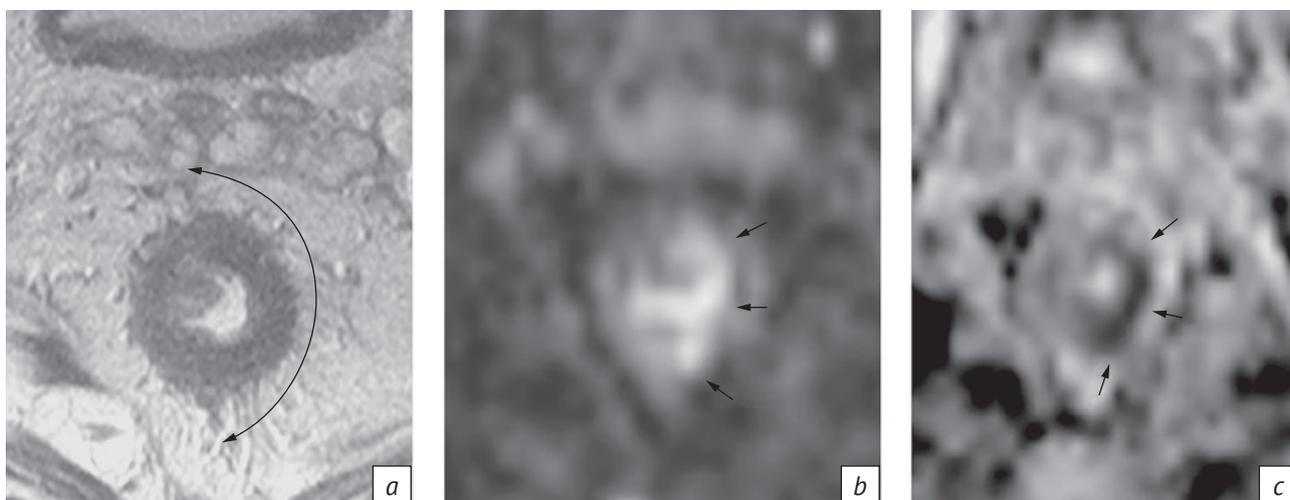


Рис. 2. Пример оценки ответа опухоли с использованием ДВИ:

a – T2-ВИ;

b – ДВИ;

c – карта ИКД.

Оценка по T2-ВИ соответствует TRG2 – толстый фиброз. В структуре фиброза определяется участок ограничения диффузии с высоким сигналом на ДВИ и низким сигналом на карте ИКД (стрелки). Оценка с учетом ДВИ: TRG3

Fig. 2. Example of tumor response evaluation using DWI:

a – T2WI;

b – DWI;

c – ADC map.

The T2WI score corresponds to TRG2 – thick fibrosis. In the structure of fibrosis: a site of diffusion restriction with a high signal on DWI, and a low signal on ADC map (arrows). DWI score: TRG3

опухолевых клеток; II ст. (умеренный патоморфоз) – появление очагов некроза и дистрофические изменения опухолевых клеток; III ст. (выраженный

патоморфоз) – обширные поля некроза, резко выраженные дистрофические изменения опухолевых клеток, единичные опухолевые клетки,

сохраняющие жизнеспособность; IV ст. (резко выраженный, полный патоморфоз) – отсутствие опухолевых элементов.

Пациенты были разделены на две группы: ответивших и не ответивших на НХЛТ. По данным МРТ мы считали ответившими больных, имеющих mrTRG1 и mrTRG2, неответившими – пациентов с mrTRG3-5. По данным патоморфологического исследования ответившими считали пациентов с III и IV ст. патоморфоза, неответившими – с I и II ст.

Статистическая обработка данных включала определение согласованности оценок радиологов и результатов двух методов исследования с применением коэффициента к Коэна [16]. Показатели диагностической эффективности: чувствительность, специфичность, прогностичность положительного и отрицательного результатов определяли с помощью таблиц сопряженности 2×2 . Для сравнения диагностической эффективности системы mrTRG с использованием ДВИ и без них использовали критерий χ^2 с поправкой на правдоподобие.

Результаты

Согласованность оценок системы mrTRG двумя радиологами по 36 больным представлена в таблице 1.

Более половины случаев (58% и 52%) каждым радиологом было отнесено к mrTRG2, значительное количество случаев (27% и 33% соответственно) – к mrTRG3. Значение к Коэна составило 0,83, что соответствует хорошему уровню согласия оценок.

При сопоставлении данных МРТ с результатами патоморфологической оценки мы объединили группы mrTRG4 и mrTRG5, сопоставляя их с патоморфозом I ст. Таким образом, получили четыре группы сопоставления, представленные в таблице 2.

Значение к Коэна для двух методов соответствовало удовлетворительному согласию – 0,21. Однако из таблицы видно, что по результатам МРТ более половины пациентов (54%) были отнесены к mrTRG2, причем 67% из них имели патоморфоз III и IV ст., то есть ответили на лечение. Вторую по величине группу (35%) составили больные

Таблица 1

Результаты независимых оценок mrTRG двумя радиологами

Table 1

Results of independent mrTRG assessments by two radiologists

Радиолог 1 / Radiologist 1	Радиолог 2 / Radiologist 2					Всего / Total
	mrTRG					
mrTRG	1	2	3	4	5	
1	1	0	0	0	0	1
2	1	18	2	0	0	21
3	0	1	9	0	0	10
4	0	0	1	3	0	4
5	0	0	0	0	0	0
Всего / Total	2	19	12	3	0	36

Таблица 2

Сопоставление результатов mrTRG и степени патоморфоза по Е.Ф. Лушникову

Table 2

Comparison of mrTRG results and pathomorphosis degree by Lushnikov method

mrTRG	Степень патоморфоза / Pathomorphosis degree				Всего / Total
	I	II	III	IV	
4 + 5	0	2	4	0	6
3	1	23	7	2	33
2	1	16	20	14	51
1	0	0	1	4	5
Всего / Total	2	41	32	20	95

Таблица 3

Сопоставление оценок ответа на неoadъювантную химиолучевую терапию по данным магнитно-резонансной томографии (МРТ) и патоморфологии

Table 3

Comparison of neoadjuvant chemoradiotherapy response assessment according to magnetic resonance imaging (MRI) and pathomorphology

Данные МРТ / MRI data	Данные патоморфологии / Pathomorphology data		Всего / Total
	Ответившие / Responding patients	Неотвтившие / Non-responding patients	
Ответившие / Responding patients	39	17	56
Неотвтившие / Non-responding patients	13	26	39
Всего / Total	52	43	95

Таблица 4

Диагностическая эффективность mrTRG в дифференциации пациентов, ответивших и не ответивших на неoadъювантную химиолучевую терапию

Table 4

Diagnostic efficiency of mrTRG in differentiating patients responding and non-responding to neoadjuvant chemoradiotherapy

Параметры диагностики / Diagnostic parameters	Значение, % / Value, %	Нижняя граница 95% ДИ / 95% CI lower bound	Верхняя граница 95% ДИ / 95% CI upper bound
Чувствительность / Sensitivity	75	65	84
Специфичность / Specificity	60	49	71
Прогностичность положительного результата / Positive predictive value	70	61	78
Прогностичность отрицательного результата / Negative predictive value	67	54	78

Примечание. 95% ДИ – 95% доверительный интервал.

Note. 95% CI – 95% confidence interval.

с mrTRG3, из которых 73% имели патоморфоз I и II ст., то есть отсутствующий и/или слабый ответ на лечение.

Результаты МРТ-дифференциации пациентов, ответивших и не ответивших на НХЛТ, показаны в таблице 3.

Показатели диагностической эффективности МРТ на основе mrTRG в дифференциации пациентов, ответивших и не ответивших на НХЛТ, представлены в таблице 4.

Полученные значения соответствовали хорошей чувствительности и удовлетворительной прогностичности положительного результата при посредственных специфичности, прогностичности отрицательного результата и общей точности, составившей 68% (при 18% ложноположительных и 14% ложноотрицательных оценок).

Ложноположительные результаты МРТ характеризовались показателями mrTRG2 и I и II ст. патоморфоза. В большинстве случаев они наблюдались

при первичных опухолях с небольшим экстрамуральным распространением, демонстрировавших на посттерапевтических Т2-ВИ широкий фиброзный рубец (рис. 3).

Для ложноотрицательных результатов МРТ были характерны показатели mrTRG3–4, III и IV ст. патоморфоза, то есть полный или почти полный ответ. В большинстве случаев они были обусловлены опухолями с массивным экстрамуральным компонентом, сократившимся после НХЛТ, но с участками средней интенсивности сигнала, которым при патоморфологическом исследовании соответствовали некротические и воспалительные изменения (рис. 4).

Результаты сопоставления значений mrTRG с учетом ДВИ и степени патоморфоза опухоли представлены в таблице 5.

При учете данных ДВИ степень согласия по группам осталась удовлетворительной, хотя коэффициент к Коэна увеличился до 0,35.

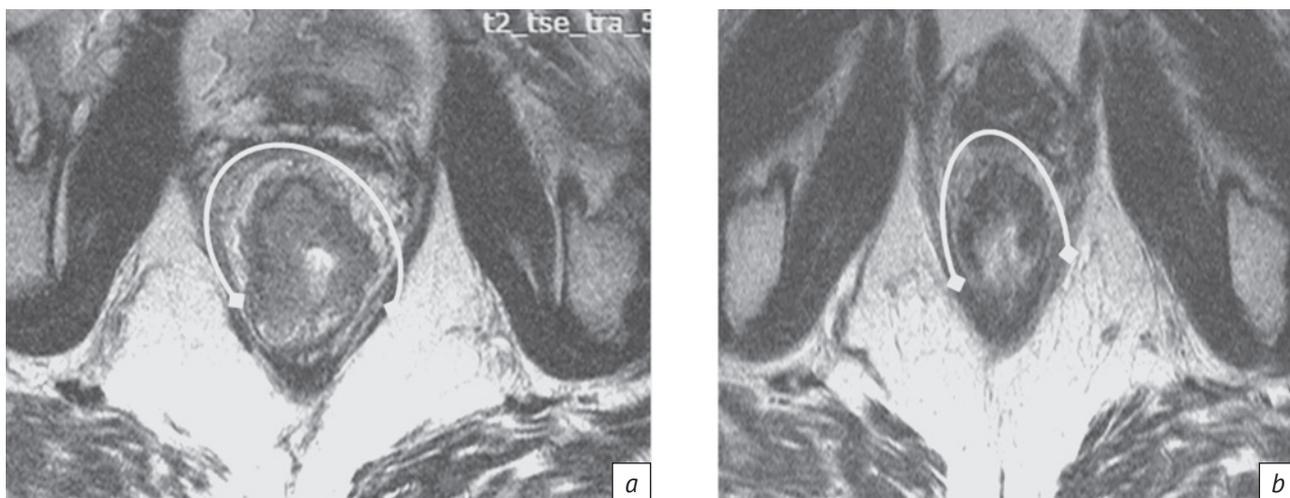


Рис. 3. Пример ложноположительного заключения МРТ, T2-ВИ в косоаксиальной плоскости:

a – субциркулярная опухоль нижеампулярного отдела прямой кишки до лечения;

b – после неoadъювантной химиолучевой терапии опухоль уменьшилась в размерах, замещена фиброзом (дуга), что расценено как mrTRG2.

По данным патоморфологического исследования сохраняется остаточная опухоль, II ст. патоморфоза

Fig. 3. Example of MRI false positive conclusion, T2WI oblique axial plane:

a – lower ampullary rectum sub-circular tumor before treatment;

b – after neoadjuvant chemoradiotherapy, the tumor decreased in size and was replaced by fibrosis (arc), which was regarded as mrTRG2.

According to the pathomorphological study, a residual tumor remains, the pathomorphosis degree II

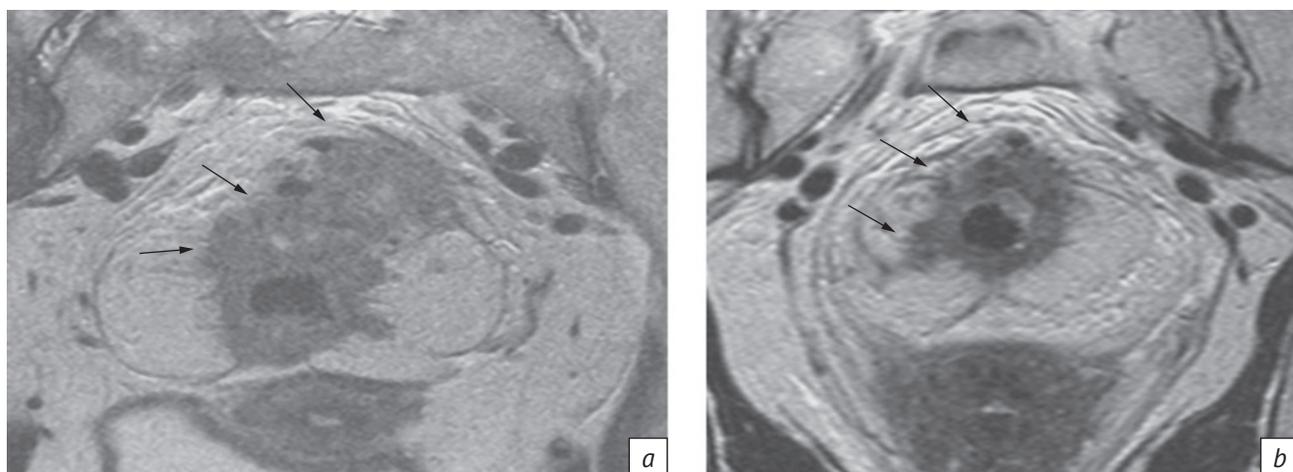


Рис. 4. Пример ложноотрицательного заключения МРТ, T2-ВИ в косоаксиальной плоскости:

a – циркулярная опухоль нижеампулярного отдела прямой кишки с массивным экстрамуральным распространением до лечения;

b – после неoadъювантной химиолучевой терапии опухоль уменьшилась в размерах, замещена фиброзом, однако сохраняются участки экстрамурального распространения (стрелки) со средней интенсивностью магнитно-резонансного сигнала, что расценено как mrTRG3.

По данным патоморфологического исследования, патоморфоз III ст. с единичными жизнеспособными опухолевыми клетками

Fig. 4. Example of MRI false negative conclusion, T2WI oblique axial plane:

a – lower ampullary rectum circular tumor with massive extramural spread before treatment;

b – after neoadjuvant chemoradiotherapy, the tumor decreased in size and was replaced by fibrosis, but areas of extramural distribution (arrows) with an average intensity of the magnetic resonance signal remained, which was regarded as mrTRG3.

According to the pathomorphological study, the III degree pathomorphosis with single viable tumor cells

Распределение пациентов на ответивших и не ответивших на НХЛТ приведено в таблице 6, а параметры диагностической эффективности МРТ с учетом ДВИ – в таблице 7.

Дополнительное использование ДВИ при анализе данных МРТ позволило достичь хорошей эффективности для всех диагностических критериев и достоверно повысить диагностическую точность

Таблица 5

Сопоставление результатов mrTRG с учетом диффузионно-взвешенных изображений (ДВИ) и степени патоморфоза по Е.Ф. Лушникову

Table 5

Comparison of mrTRG with diffusion-weighted images (DWI) results and pathomorphosis degree by Lushnikov method

mrTRG (MPT + ДВИ) / mrTRG (MRI + DWI)	Степень патоморфоза / Pathomorphosis degree				
	I	II	III	IV	Всего / Total
4 + 5	4	2	0	0	6
3	2	5	1	1	9
2	0	2	5	7	14
1	0	0	0	1	1
Всего / Total	6	9	6	9	30

Таблица 6

Сопоставление оценок эффективности неoadъювантной химиолучевой терапии по данным МРТ с ДВИ и патоморфологии

Table 6

Comparison of neoadjuvant chemoradiotherapy efficiency assesments according to MRI with DWI and pathomorphology

MPT + ДВИ / MRI + DWI	Патоморфология / Pathomorphology		
	Отвечившие / Responding patients	Неотвечившие / Non-responding patients	Всего / Total
Отвечившие / Responding patients	13	2	15
Неотвечившие / Non-responding patients	2	13	15
Всего / Total	15	15	30

Таблица 7

Диагностическая эффективность mrTRG (T2-ВИ + ДВИ) в дифференциации пациентов, ответивших и не ответивших на неoadъювантную химиолучевую терапию

Table 7

Diagnostic efficiency of mrTRG (T2WI + DWI) in the differentiation of patients responding and non-responding to neoadjuvant chemoradiotherapy

Параметры диагностики / Diagnostic parameters	Значение, % / Value, %	Нижняя граница 95% ДИ / 95% CI lower bound	Верхняя граница 95% ДИ / 95% CI upper bound
Чувствительность / Sensitivity	87	66	97
Специфичность / Specificity	87	66	97
Прогностичность положительного результата / Positive predictive value	87	66	97
Прогностичность отрицательного результата / Negative predictive value	87	66	97

с 68% до 87% ($p=0,040$). Количество как ложноположительных, так и ложноотрицательных заключений сократилось до 6%.

Обсуждение

Способность НХЛТ уменьшать объем опухоли у пациентов с местнораспространенным РПК [17]

в каждом конкретном случае реализуется по-разному и может варьировать от полного патоморфологического ответа до полного его отсутствия. Для предоперационной оценки эффективности НХЛТ рекомендуется использовать МРТ [18, 19], однако остается открытым вопрос об оптимальном способе интерпретации ее данных. Морфометрический

метод с использованием критериев RECIST плохо подходит для опухолей полых органов, в том числе РПК. Волюметрическая оценка, основанная на измерении объема опухоли по МРТ-изображениям [20–23], трудоемка и времязатратна, что ограничивает ее применение на практике. В качестве альтернативы этим методам U.V. Patel et al. предложили категориальную шкалу регрессии опухоли (mrTRG) на основе T2-ВИ по аналогии с патоморфологическими шкалами [5, 24]. Внедрение ее в клиническую практику требует достоверных доказательств безопасности и клинической эффективности МРТ-ориентированного лечения пациентов. С этой целью в Европе проводится многоцентровое рандомизированное исследование TRIGGER [25], первые результаты которого ожидаются после 2020 г.

При клиническом использовании МРТ большое значение приобретает согласованность оценок разных специалистов. В нашем исследовании согласованность в оценках mrTRG двумя диагностами была хорошей и составила 0,83. По данным литературы, показатели согласованности оценок mrTRG на основе только T2-ВИ варьируют в широких пределах, от плохих до почти отличных [26, 27], что, вероятно, отчасти связано с разной степенью подготовленности специалистов. В наиболее крупном исследовании было проведено сравнение оценок 35 лучевых диагностов, прошедших короткий период обучения системе mrTRG, и показано, что большинство из них смогли правильно разделить ответивших и не ответивших на НХЛТ [9]. Медиана к Коэна составила 0,57, что авторы расценивают как клинически приемлемый уровень согласованности оценок. Интересно, что в этом исследовании 90% специалистов смогли правильно определить не ответивших на НХЛТ (mrTRG3-5), но только 66% из них выявили ответивших, то есть прослеживалась тенденция к неверному истолкованию фиброза как остаточной опухоли [9]. Воспалительные явления в фиброзном рубце и слизистые включения рассматриваются как основные причины гиподиагностики полного патоморфологического ответа опухоли [28].

В нашем исследовании, напротив, преобладали ложноположительные оценки (18%), обусловленные широким фиброзным замещением циркулярных или полуциркулярных опухолей. По данным литературы, такой паттерн на T2-ВИ после НХЛТ встречается наиболее часто [29]. В целом использование системы mrTRG в нашей работе характеризовалось хорошей чувствительностью, удовлетворительной прогностичностью положительного результата и посредственными специфичностью

и прогностичностью отрицательного результата в разграничении пациентов, ответивших и не ответивших на неoadьювантное лечение.

Сложность дифференциации фиброза и остаточной опухоли как основная проблема T2-ВИ отмечена многими исследователями. Опубликованные результаты убедительно свидетельствуют, что интенсивность сигнала на T2-ВИ является менее надежным визуализационным маркером опухоли, чем ДВ-МРТ. ДВИ, несмотря на невозможность выявления микроскопического опухолевого поражения, обладают высокой специфичностью, позволяющей достоверно исключить полный патоморфологический ответ при наличии сигнала в ложе опухоли [30, 31]. Логичным выглядит стремление различных исследователей дополнять системы МРТ-оценок опухолевого ответа за счет ДВИ. Так, E. Iannicelli et al. включили ДВИ с высоким значением b-фактора в систему mrTRG [10]. Аналогичный подход, учитывающий ДВИ при использовании модифицированной системы mrTRG, доказал свою эффективность в прогнозировании 3-летней безрецидивной выживаемости [13]. Другой метод, разработанный на основе паттернов магнитно-резонансных изображений, также включает сочетание T2-ВИ и ДВИ [22]. В нашем исследовании, несмотря на небольшое число пациентов с ДВ-МРТ, получено достоверное повышение диагностической эффективности системы mrTRG за счет включения в нее ДВИ. Достигнуто повышение специфичности и прогностической значимости положительного и отрицательного результатов, при этом удалось сократить число как ложноположительных, так и ложноотрицательных заключений до 6%. В связи с этим мы считаем обоснованным включение ДВИ в систему mrTRG на основе T2-ВИ при МРТ-оценке ответа опухоли на НХЛТ.

Заключение

Оценка эффективности НХЛТ с помощью системы mrTRG двумя специалистами, работающими в одном медицинском учреждении, показала хорошую согласованность результатов.

Проспективная дифференциация пациентов, ответивших и не ответивших на НХЛТ, с помощью определения показателей mrTRG имеет посредственную точность (68%) с 18% ложноположительных и 14% ложноотрицательных результатов.

ДВИ позволяют достоверно повысить точность МРТ-оценки ответа опухоли на НХЛТ с использованием системы mrTRG до 87% и снизить количество ложноположительных и ложноотрицательных результатов до 6%.

Литература

- Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. (ред.) Злокачественные новообразования в России в 2018 году (заболеваемость и смертность). М.: МНИОИ им. П.А. Герцена – филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава; 2019.
- Рак прямой кишки. Клинические рекомендации Министерства здравоохранения Российской Федерации. МКБ10: C20. 2017. URL: https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_706 (дата обращения 01.02.2021).
- Бердов Б.А., Ерыгин Д.В., Невольских А.А. и др. Неоадъювантная терапия местно-распространенного рака прямой кишки. Онкология. Журнал им. П.А. Герцена. 2018; 7(3): 9–15. <https://doi.org/10.17116/onkolog2018739>.
- Тюряева Е.И. Химиолучевое лечение рака прямой кишки. Практическая онкология. 2008; 9(1): 31–8.
- Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol*. 2011; 29(28): 3753–60. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.9068>.
- Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol*. 2005; 23(34): 8688–96. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.1329>.
- Taylor F, Mangat N, Swift IR, Brown G. Proforma-based reporting in rectal cancer. *Cancer Imaging*. 2010; 10(1A): S142–50. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2010.9092>.
- Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer*. 1994; 73(11): 2680–6.
- Siddiqui MR, Bhoday J, Battersby NJ, et al. Defining response to radiotherapy in rectal cancer using magnetic resonance imaging and histopathological scales. *World J Gastroenterol*. 2016; 22(37): 8414–34. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i37.8414>.
- Iannicelli E, Di Pietropaolo M, Pilozzi E, et al. Value of diffusion-weighted MRI and apparent diffusion coefficient measurements for predicting the response of locally advanced rectal cancer to neoadjuvant chemoradiotherapy. *Abdom Radiol (NY)*. 2016; 41(10): 1906–17. <https://doi.org/10.1007/s00261-016-0805-9>.
- Smith JJ, Chow OS, Gollub MJ, et al. Organ preservation in rectal adenocarcinoma: a phase II randomized controlled trial evaluating 3-year disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer treated with chemoradiation plus induction or consolidation chemotherapy, and total mesorectal excision or nonoperative management. *BMC Cancer*. 2015; 15: 767. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1632-z>.
- Park MJ, Kim SH, Lee SJ, et al. Locally advanced rectal cancer: added value of diffusion-weighted MR imaging for predicting tumor clearance of the mesorectal fascia after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. *Radiology*. 2011; 260(3): 771–80. <https://doi.org/10.1148/radiol.11102135>.
- Lee MA, Cho SH, Seo AN, et al. Modified 3-point MRI-based tumor regression grade incorporating DWI for locally advanced rectal cancer. *Am J Roentgenol*. 2017; 209(6): 1247–55. <https://doi.org/10.2214/AJR.16.17242>.
- Siddiqui MR, Gormly KL, Bhoday J, et al. Interobserver agreement of radiologists assessing the response of rectal cancers to preoperative chemoradiation using the MRI tumour regression grading (mrTRG). *Clin Radiol*. 2016; 71(9): 854–62. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2016.05.005>.
- Лушников Е.Ф. Лечебный патоморфоз опухолей. В кн.: Краевский Н.А., Смолянникова А.В., Саркисова Д.С. (ред.) Патологоанатомическая диагностика опухолей человека. М.: Медицина; 1993.
- Viera AJ, Garrett JM. Understanding interobserver agreement: the kappa statistic. *Fam Med*. 2005; 37(5): 360–3.
- Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol*. 2012; 30(16): 1926–33. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.1836>.
- Балясникова С.С., Дронова Е.Л., Лукьянченко А.Б. и др. Возможности стандартных режимов магнитно-резонансной томографии совместно с диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографией в оценке местной распространенности рака прямой кишки. Тазовая хирургия и онкология. 2013; 1: 19–30.
- Gollub MJ, Lall C, Lalwani N, Rosenthal MH. Current controversy, confusion, and imprecision in the use and interpretation of rectal MRI. *Abdom Radiol*. 2019; 44(11): 3549–58. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-01996-3>.
- Рубцова Н.А., Пузаков К.Б. Роль МРТ в диагностике, планировании и оценке эффективности лечения рака прямой кишки. Российский онкологический журнал. 2012; 3: 42–50.
- Curvo-Semedo L, Lambregts DM, Maas M, et al. Rectal cancer: assessment of complete response to preoperative combined radiation therapy with chemotherapy – conventional MR volumetry versus diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*. 2011; 260(3): 734–43. <https://doi.org/10.1148/radiol.11102467>.
- Lambregts DM, Rao SX, Sassen S, et al. MRI and diffusion-weighted MRI volumetry for identification of complete tumor responders after preoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer: a bi-institutional validation study. *Ann Surg*. 2015; 262(6): 1034–9. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000909>.
- Quaia E, Gennari AG, Ricciardi MC, et al. Value of percent change in tumoral volume measured at T2-weighted and diffusion-weighted MRI to identify responders after neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with locally advanced rectal carcinoma. *J Magn Reson Imaging*. 2016; 44(6): 1415–24. <https://doi.org/10.1002/jmri.25310>.
- Patel UB, Brown G, Rutten H, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and histopathological response to chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19(9): 2842–52. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2309-3>.
- Battersby NJ, Dattani M, Rao S, et al. A rectal cancer feasibility study with an embedded phase III trial design assessing magnetic resonance tumour regression grade (mrTRG) as novel biomarker to stratify management by good and poor response to chemoradiotherapy (TRIGGER): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2017; 18(1): 394. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-2085-2>.
- Hötter AM, Tarlinton L, Mazaheri Y, et al. Multiparametric MRI in the assessment of response of rectal cancer to neoadjuvant

- chemoradiotherapy: a comparison of morphological, volumetric and functional MRI parameters. *Eur Radiol.* 2016; 26(12): 4303–12. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4283-9>.
27. Beddy D, Hyland JM, Winter DC, et al. A simplified tumor regression grade correlates with survival in locally advanced rectal carcinoma treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol.* 2008; 15(12): 3471–7. <https://doi.org/10.1245/s10434-008-0149-y>.
28. Lambregts DM, Delli Pizzi A, Lahaye MJ, et al. A pattern-based approach combining tumor morphology on MRI with distinct signal patterns on diffusion-weighted imaging to assess response of rectal tumors after chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum.* 2018; 61(3): 328–37. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000915>.
29. Березовская Т.П., Мозеров С.А., Дайнеко Я.А. и др. МРТ-патоморфологические параллели при полном ответе опухоли на неoadьювантное химиолучевое лечение рака прямой кишки. *Исследования и практика в медицине.* 2019; 6(2): 40–50. <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-2-4>.
30. van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RG, et al. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis. *Radiology.* 2013; 269(1): 101–12. <https://doi.org/10.1148/radiol.13122833>.
31. Maas M, Lambregts DM, Nelemans PJ, et al. Assessment of clinical complete response after chemoradiation for rectal cancer with digital rectal examination, endoscopy, and MRI: selection for organ-saving treatment. *Ann Surg Oncol.* 2015; 22(12): 3873–80. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4687-9>.

References

1. Kaprin AD, Starinsky VV, Petrova GV (Eds.) *Malignant neoplasms in Russia in 2018 (morbidity and mortality).* Moscow; 2019.
2. Rectal cancer. Clinical recommendations of the Ministry of Health of the Russian Federation. MKB 10: C20. 2017. Available at: https://library.mededtech.ru/rest/documents/cr_706 (accessed February 1, 2021) (in Russ.).
3. Berdov BA, Erygin DV, Nevol'skikh AA, et al. Neoadjuvant therapy for locally advanced rectal cancer. *P.A. Herzen Journal of Oncology.* 2018; 7(3): 9–15 (in Russ.). <https://doi.org/10.17116/onkolog2018739>.
4. Tyuryaeva EI. Chemotherapy for colorectal cancer. *Practical oncology.* 2008; 9(1): 31–8 (in Russ.).
5. Patel UB, Taylor F, Blomqvist L, et al. Magnetic resonance imaging-detected tumor response for locally advanced rectal cancer predicts survival outcomes: MERCURY experience. *J Clin Oncol.* 2011; 29(28): 3753–60. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.34.9068>.
6. Rödel C, Martus P, Papadopoulos T, et al. Prognostic significance of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy for rectal cancer. *J Clin Oncol.* 2005; 23(34): 8688–96. <https://doi.org/10.1200/JCO.2005.02.1329>.
7. Taylor F, Mangat N, Swift IR, Brown G. Proforma-based reporting in rectal cancer. *Cancer Imaging.* 2010; 10(1A): S142–50. <https://doi.org/10.1102/1470-7330.2010.9092>.
8. Mandard AM, Dalibard F, Mandard JC, et al. Pathologic assessment of tumor regression after preoperative chemoradiotherapy of esophageal carcinoma. Clinicopathologic correlations. *Cancer.* 1994; 73(11): 2680–6.
9. Siddiqui MR, Bhoday J, Battersby NJ, et al. Defining response to radiotherapy in rectal cancer using magnetic resonance imaging and histopathological scales. *World J Gastroenterol.* 2016; 22(37): 8414–34. <https://doi.org/10.3748/wjg.v22.i37.8414>.
10. Iannicelli E, Di Pietropaolo M, Pilozzi E, et al. Value of diffusion-weighted MRI and apparent diffusion coefficient measurements for predicting the response of locally advanced rectal cancer to neoadjuvant chemoradiotherapy. *Abdom Radiol (NY).* 2016; 41(10): 1906–17. <https://doi.org/10.1007/s00261-016-0805-9>.
11. Smith JJ, Chow OS, Gollub MJ, et al. Organ preservation in rectal adenocarcinoma: a phase II randomized controlled trial evaluating 3-year disease-free survival in patients with locally advanced rectal cancer treated with chemoradiation plus induction or consolidation chemotherapy, and total mesorectal excision or nonoperative management. *BMC Cancer.* 2015; 15: 767. <https://doi.org/10.1186/s12885-015-1632-z>.
12. Park MJ, Kim SH, Lee SJ, et al. Locally advanced rectal cancer: added value of diffusion-weighted MR imaging for predicting tumor clearance of the mesorectal fascia after neoadjuvant chemotherapy and radiation therapy. *Radiology.* 2011; 260(3): 771–80. <https://doi.org/10.1148/radiol.11102135>.
13. Lee MA, Cho SH, Seo AN, et al. Modified 3-point MRI-based tumor regression grade incorporating DWI for locally advanced rectal cancer. *Am J Roentgenol.* 2017; 209(6): 1247–55. <https://doi.org/10.2214/AJR.16.17242>.
14. Siddiqui MR, Gormly KL, Bhoday J, et al. Interobserver agreement of radiologists assessing the response of rectal cancers to preoperative chemoradiation using the MRI tumour regression grading (mrTRG). *Clin Radiol.* 2016; 71(9): 854–62. <https://doi.org/10.1016/j.crad.2016.05.005>.
15. Lushnikov EF. Therapeutic pathomorphosis of tumors. In: Kraevskiy NA, Smolyannikova AV, Sarkisova DS (Eds.) *Pathoanatomical diagnosis of human tumors.* Moscow: Meditsina; 1993 (in Russ.).
16. Viera AJ, Garrett JM. Understanding interobserver agreement: the kappa statistic. *Fam Med.* 2005; 37(5): 360–3.
17. Sauer R, Liersch T, Merkel S, et al. Preoperative versus postoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer: results of the German CAO/ARO/AIO-94 randomized phase III trial after a median follow-up of 11 years. *J Clin Oncol.* 2012; 30(16): 1926–33. <https://doi.org/10.1200/JCO.2011.40.1836>.
18. Balyasnikova SS, Dronova YL, Lukyanchenko AB, et al. Local staging of rectal cancer with conventional and diffusion-weighted magnetic resonance imaging. *Pelvic Surgery and Oncology.* 2013; 1: 19–30 (in Russ.).
19. Gollub MJ, Lall C, Lalwani N, Rosenthal MH. Current controversy, confusion, and imprecision in the use and interpretation of rectal MRI. *Abdom Radiol.* 2019; 44(11): 3549–58. <https://doi.org/10.1007/s00261-019-01996-3>.
20. Rubtsova NA, Puzakov KB. Role of magnetic resonance imaging in the diagnosis of rectal cancer, the planning of and evaluation of the efficiency of its treatment. *Russian Journal of Oncology.* 2012; 3: 42–50 (in Russ.).
21. Curvo-Semedo L, Lambregts DM, Maas M, et al. Rectal cancer: assessment of complete response to preoperative combined

- radiation therapy with chemotherapy – conventional MR volumetry versus diffusion-weighted MR imaging. *Radiology*. 2011; 260(3): 734–43. <https://doi.org/10.1148/radiol.11102467>.
22. Lambregts DM, Rao SX, Sassen S, et al. MRI and diffusion-weighted MRI volumetry for identification of complete tumor responders after preoperative chemoradiotherapy in patients with rectal cancer: a bi-institutional validation study. *Ann Surg*. 2015; 262(6): 1034–9. <https://doi.org/10.1097/SLA.0000000000000909>.
 23. Quaiá E, Gennari AG, Ricciardi MC, et al. Value of percent change in tumoral volume measured at T2-weighted and diffusion-weighted MRI to identify responders after neoadjuvant chemoradiation therapy in patients with locally advanced rectal carcinoma. *J Magn Reson Imaging*. 2016; 44(6): 1415–24. <https://doi.org/10.1002/jmri.25310>.
 24. Patel UB, Brown G, Rutten H, et al. Comparison of magnetic resonance imaging and histopathological response to chemoradiotherapy in locally advanced rectal cancer. *Ann Surg Oncol*. 2012; 19(9): 2842–52. <https://doi.org/10.1245/s10434-012-2309-3>.
 25. Battersby NJ, Dattani M, Rao S, et al. A rectal cancer feasibility study with an embedded phase III trial design assessing magnetic resonance tumour regression grade (mrTRG) as a novel biomarker to stratify management by good and poor response to chemoradiotherapy (TRIGGER): study protocol for a randomised controlled trial. *Trials*. 2017; 18(1): 394. <https://doi.org/10.1186/s13063-017-2085-2>.
 26. Hötter AM, Tarlinton L, Mazaheri Y, et al. Multiparametric MRI in the assessment of response of rectal cancer to neoadjuvant chemoradiotherapy: a comparison of morphological, volumetric and functional MRI parameters. *Eur Radiol*. 2016; 26(12): 4303–12. <https://doi.org/10.1007/s00330-016-4283-9>.
 27. Beddy D, Hyland JM, Winter DC, et al. A simplified tumor regression grade correlates with survival in locally advanced rectal carcinoma treated with neoadjuvant chemoradiotherapy. *Ann Surg Oncol*. 2008; 15(12): 3471–7. <https://doi.org/10.1245/s10434-008-0149-y>.
 28. Lambregts DM, Delli Pizzi A, Lahaye MJ, et al. A pattern-based approach combining tumor morphology on MRI with distinct signal patterns on diffusion-weighted imaging to assess response of rectal tumors after chemoradiotherapy. *Dis Colon Rectum*. 2018; 61(3): 328–37. <https://doi.org/10.1097/DCR.0000000000000915>.
 29. Berezoskaya TP, Mozerov SA, Dayneko YaA, et al. MRI-pathological parallels with the complete tumor response to neoadjuvant chemoradiation treatment of rectal cancer. *Research'n Practical Medicine Journal*. 2019; 6(2): 40–50 (in Russ.). <https://doi.org/10.17709/2409-2231-2019-6-2-4>.
 30. van der Paardt MP, Zagers MB, Beets-Tan RG, et al. Patients who undergo preoperative chemoradiotherapy for locally advanced rectal cancer restaged by using diagnostic MR imaging: a systematic review and meta-analysis. *Radiology*. 2013; 269(1): 101–12. <https://doi.org/10.1148/radiol.13122833>.
 31. Maas M, Lambregts DM, Nelemans PJ, et al. Assessment of clinical complete response after chemoradiation for rectal cancer with digital rectal examination, endoscopy, and MRI: selection for organ-saving treatment. *Ann Surg Oncol*. 2015; 22(12): 3873–80. <https://doi.org/10.1245/s10434-015-4687-9>.