

# Метастазы рака молочной железы в печень после химиоэмболизации печеночной артерии: новые критерии оценки объективного ответа

Попов А.А.<sup>1</sup>, Поляруш Н.Ф.<sup>2</sup>, Козупица Г.С.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер», Самара, Россия

<sup>2</sup> ЧУ ООВО Медицинский университет «Реавиз», Самара, Россия

<sup>3</sup> ООО Центр медицины и валеологии «Литтл», Самара, Россия

## Breast Cancer Hepatic Metastases after Transarterial Chemoembolization: the New Objective Response Criteria

Popov A.A.<sup>1</sup>, Polyarush N.F.<sup>2</sup>, Kozupitsa G.S.<sup>3</sup>

<sup>1</sup> Samara Regional Clinical Oncology Centre, Samara, Russia

<sup>2</sup> Medical University «Reaviz», Samara, Russia

<sup>3</sup> Centre of Medicine and Valeology «Little», Samara, Russia

**Цель исследования:** разработка критериев оценки эффективности лечения метастазов рака молочной железы в печень методом химиоэмболизации печеночной артерии, основанных на расчете изменения объема опухолевой ткани в метастатических очагах, и сравнение полученных критериев с критериями RECIST.

**Материал и методы.** Проанализированы данные компьютерной томографии, проведенной до и после лечения у 21 больной с метастатическим поражением печени. Результаты лечения оценивались для каждого пациента согласно критериям RECIST и показателю кинетики роста опухоли (величина, обратная времени удвоения, RDT). Проводился сравнительный анализ данных объективного ответа, определенного двумя названными способами.

**Результаты.** Отмечены статистически значимые лучшие показатели общей и безрецидивной выживаемости в группе пациентов с объективным ответом по показателю RDT. Полученные результаты свидетельствуют о том, что применение критериев RECIST может привести к недооценке объективного ответа на лечение.

**Выводы.** Предложенные критерии ответа, основанные на показателях кинетики роста опухоли, представляются более точными и адекватно отвечающими как характеру морфологических изменений в очаге, так и динамике развития заболевания.

**Ключевые слова:** рак молочной железы, метастазы в печень, химиоэмболизация печеночной артерии, компьютерная томография, RECIST.

**Objective:** to evaluate the effect of transarterial chemoembolization (TACE) of breast cancer hepatic metastases,

based on the calculation of changes in the volume of tumor tissue in metastatic lesions, and comparing this criteria with the RECIST criteria.

**Materials and methods.** CT data of 21 patients with breast cancer metastatic liver lesions before and after treatment was analyzed. Evaluation of the treatment results was made separately for each patient according to RECIST criteria and according to criteria based on the indicator of tumor growth kinetics (reciprocal of doubling time, RDT). Comparative analysis of different criteria was conducted.

**Results.** There was a statistically significant better performance of overall and disease-free survival in patients with an objective response by RDT indicator. The results indicate that the use of RECIST criteria may underestimate the objective response to treatment.

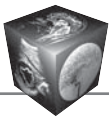
**Conclusion.** The proposed tumor response evaluation criteria, based on the analysis of tumor growth kinetics, proves to be more accurate and respond adequately to the nature of morphological changes in the lesion and to the disease dynamics as well.

**Key words:** breast cancer, hepatic metastases, transarterial hepatic chemoembolization, computed tomography, RECIST.

\*\*\*

### Введение

Метастатический рак молочной железы в настоящее время считается неизлечимым заболеванием. Печеночные метастазы развиваются у 40–



50% больных, при этом изолированное поражение печени наблюдается у 5% пациентов [1]. Средняя выживаемость пациентов с метастатическим раком молочной железы невысока и колеблется в диапазоне от 18 до 30 мес [2–4]. Результаты хирургического лечения метастазов рака молочной железы в печень остаются противоречивыми ввиду высокого риска осложнений и нечетко определенных критериев отбора пациентов [5]. Системная химиотерапия широко применяется для лечения указанной категории больных, но со временем болезнь становится резистентной к данному виду лечения. При прогрессировании заболевания на фоне химиотерапии возможно проведение трансартериальной химиоэмболизации печеночной артерии (ХЭПА). ХЭПА позволяет облегчить клинические симптомы поражения печени, добиться объективного ответа на лечение в большинстве наблюдений и повысить медиану выживаемости до 25 мес, а среднюю выживаемость – до 35 мес [6–9].

Самым распространенным диагностическим методом, на основе которого проводится оценка объективного ответа злокачественной опухоли на лечение, остается компьютерная томография (КТ) [10]. В настоящее время в клинических исследованиях с участием пациентов с метастатическим раком молочной железы широко используются обновленные критерии RECIST в версии 1.1, основанные на оценке изменений диаметра опухолевого очага в площади его максимального поперечного сечения [11, 12]. Тем не менее данные критерии оценки имеют объективные недостатки. Не все опухолевые очаги имеют сферическую форму, и изменение размера очага не всегда напрямую соответствует изменению его объема [13, 14]. Также не учитывается влияние на формирование опухолевого ответа некроза опухоли, неизменно возникающего как результат проведения любой локорегионарной терапии, и таким образом недооценивается объективный ответ на лечение [15, 16].

Современное программное оборудование позволяет с высокой степенью точности вычислить

объем опухолевого очага в печени на основании построения трехмерных (3D) изображений, а также оценить динамику роста объема опухоли до и после лечения [17]. Показано, что объективный ответ на лечение может быть точнее определен путем использования данных об истинном объеме опухоли и расчета кинетики роста опухоли, чем путем использования традиционных критериев RECIST [18].

В настоящее время установлено, что прямыми КТ-признаками некроза опухолевого узла после проведения ХЭПА являются участки, не накапливающие контрастное вещество, а также зоны скопления эмболизата высокой плотности [19, 20]. Таким образом, появляется возможность вычислить объем некроза опухолевого узла по данным КТ, оценить кинетику роста остаточной жизнеспособной опухолевой ткани после проведения ХЭПА и, следовательно, определить объективный ответ на лечение.

### Цель исследования

Разработка критериев оценки эффективности лечения метастазов рака молочной железы в печень методом ХЭПА, основанных на динамике изменения объема опухолевой ткани в очагах и сравнение полученных критериев с критериями RECIST 1.1.

### Материал и методы

**Отбор пациентов.** Материалом для работы послужил ретроспективный анализ клинических наблюдений 21 больной раком молочной железы с неоперабельными метастазами в печень. Все больные были женского пола в возрасте на момент начала лечения от 33 до 67 лет (в среднем 51 год). 16 женщин имели в анамнезе хирургическое лечение рака молочной железы (радикальная мастэктомия по Маддену). У 5 больных метастатическое поражение печени было выявлено к моменту постановки первичного диагноза, и вследствие этого операция не выполнялась. На момент начала лечения методом ХЭПА у больных была зафиксирована прогрессия метастатического процесса

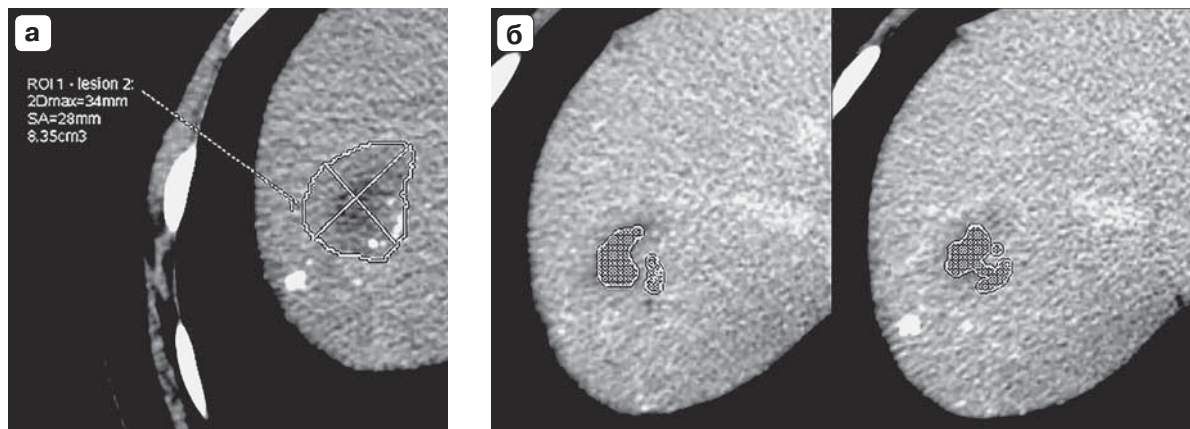
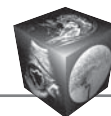
---

**Для корреспонденции:** Попов Андрей Александрович – 443110 Самара, ул. Солнечная, д. 50. ГБУЗ «Самарский областной клинический онкологический диспансер». Тел.: 8-846-994-68-52, 8-917-112-68-73. E-mail: dronetz@yandex.ru

**Попов Андрей Александрович** – врач-рентгенолог отделения компьютерной и магнитно-резонансной томографии Самарского областного клинического онкологического диспансера, Самара; **Поляруш Наталья Федоровна** – доктор мед. наук, профессор, заведующая кафедрой клинической медицины последипломного образования Медицинского университета «Реавиз», Самара; **Козупица Геннадий Степанович** – доктор биол. наук, профессор, директор Центра медицины и валеологии «Литтл», Самара.

**Contact:** Popov Andrey Alexandrovich – 443110 Samara, Solnechnaya str., 50. Samara Regional Clinical Oncology Centre. Phone: +7-846-994-68-52, +7-917-112-68-73. E-mail: dronetz@yandex.ru

**Popov Andrey Aleksandrovich** – radiologist of the CT and MRI Department of the Samara Regional Clinical Oncology Centre, Samara; **Polyarush Natalya Fedorovna** – doct. of med. sci., professor, Head of the Department of Clinical Medicine Graduate Education of the Medical University «Reaviz», Samara; **Kozupitsa Gennady Stepanovich** – doct. of boil. sci., professor, Head of the Center of Medicine and Valeology «Little», Samara.



**Рис. 1.** Анализ КТ-изображений метастатических очагов в печени. а – измерение размеров очага в площади наибольшего поперечного сечения и объема очага с помощью инструмента Auto Contour; б – вычисление объема некротической ткани в очаге с помощью инструмента Quick Paint (два скана на различных уровнях одного и того же очага).

после проведения системной химиотерапии (значительное увеличение размеров печеночных очагов и/или появление новых очагов).

У большинства пациенток ( $n = 15$ ) метастатическое поражение печени было представлено множественными очагами в обеих долях. У 14 больных печень была единственным пораженным органом-мишенью, и у 7 женщин наблюдалось также метастатическое поражение других органов (легкие, кости и лимфатические узлы).

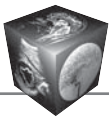
Во всех наблюдениях имела места морфологическая верификация метастатических очагов, проводимая путем пункционной биопсии и последующего цитологического анализа.

**Процедура ХЭПА.** Лечение проводилось под местной анестезией и внутривенной седацией под контролем ангиографической установки Innova 4100 (GE, США). По стандартной методике выполняли ангиографическое исследование сосудов печени. Производили оценку источников кровоснабжения метастатических очагов. Затем выполнялась селективная катетеризация питающих сосудов опухоли и их эмболизация. Во всех случаях эмболизация печеночной артерии проводилась смесью жирорастворимого контраста липидолаультрафлюида и водного раствора доксорубицина. Доза доксорубицина варьировала от 50 до 150 мг в зависимости от объема пораженной паренхимы печени. Один цикл химиоэмболизации был выполнен 8 пациенткам, два цикла (с месячным интервалом между курсами) – 13 пациенткам.

**Протокол КТ.** Перед началом лечения с целью точной оценки распространенности метастатического процесса больным выполняли КТ органов брюшной полости и грудной полости (средний срок от исследования до начала лечения 31 день). Использовали спиральный 16-срезовый томограф

GE LightSpeed (США). Толщина реконструируемого среза составляла 2,5 мм, интервал между срезами – 2,5 мм. Применяли болюсное контрастное усиление иньектором Nemoto с введением в периферическую вену от 80 до 100 мл неионного контрастного вещества (Омнипак-350 либо Ультравист-370) со скоростью 3 мл/с. Сканирование выполняли в нативную фазу, а также в артериальную и венозную фазы контрастирования. Контрольное исследование органов брюшной полости проводили после лечения по аналогичной трехфазной методике (средний срок от окончания лечения до исследования 57 дней).

**Оценка результатов лечения согласно критериям RECIST.** Для анализа выбирали метастатические очаги в печени, достоверно измеряемые в двух взаимно перпендикулярных направлениях в площади наибольшего поперечного сечения с наибольшим размером  $\geq 15$  мм (соответствующие определению маркерного очага). Помимо прочего, выбранные очаги достоверно накапливали контрастный препарат во всем своем объеме, при этом нами постулировалось, что очаг до лечения не содержит участков некроза и целиком представлен опухолевой тканью. Всего для последующего анализа было отобрано 58 очагов (от 1 до 5 на каждого пациента и до 3 в каждой доле печени). Измерение каждого маркерного очага проводилось с помощью инструмента Auto Contour, который позволял автоматически установить уровень среза с наибольшим по размеру сечением очага (рис. 1, а). Размеры очагов каждого пациента суммировали, и объективный ответ определяли для каждого пациента отдельно. Исчезновение очагов при контрольном исследовании классифицировали как полный ответ (complete response, CR). Уменьшение суммы максимальных размеров



маркерных очагов на 30% и более по сравнению с первичным исследованием указывало на частичный ответ (partial response, PR). Увеличение того же показателя на 20% и более оценивалось как прогрессия заболевания (progressive disease, PD). Все другие случаи классифицировались как стабилизация (stable disease, SD). Пациенты с CR и PR получали наименование “респондеры”, а с SD и PD – “нереспондеры”.

**Волюметрический анализ очагов и оценка результатов лечения согласно показателям кинетики роста опухоли.** Измерение объема опухолевых очагов проводили на рабочей станции Advantage Workstation 4.6 (GE Medical Systems, США). С помощью инструмента Auto Contour вычисляли объем каждого маркерного очага (в миллилитрах) как при первичном исследовании до лечения, так и при контрольном исследовании после лечения. Далее в каждом очаге после лечения с помощью инструмента Quick Paint вычисляли объем некротической ткани (рис. 1, б). Некротической тканью считали участки скопления эмболизата высокой плотности, а также участки с отсутствием накопления контрастного вещества. Ткань в опухолевом узле, не содержащая плотного эмболизата и накапливающая контрастное вещество, считали жизнеспособной (остаточной) опухолевой тканью. Объем остаточной ткани опухоли вычисляли для каждого очага путем вычитания объема некротической ткани из общего объема очага после лечения. Вычисляли процентные соотношения: а) между объемом некротической ткани в очаге после лечения и общим объемом очага после лечения и б) между объемом остаточной опухолевой ткани в очаге после лечения и объемом очага до лечения.

Далее для каждого пациента определяли время удвоения опухолевой ткани в его маркерных очагах (doubling time, DT), для этого нами использовалось уравнение M.A. Schwartz [21]:

$$DT = \Delta t \log 2 / (\log V_2 - \log V_1),$$

где  $V_1$  – суммарный объем маркерных очагов при первичном исследовании (КТ до лечения),  $V_2$  – суммарный объем остаточной опухолевой ткани в маркерных очагах при контрольном исследовании (КТ после лечения),  $\Delta t$  – интервал между исследованиями в днях. Затем проводили расчет величины, обратной времени удвоения (reciprocal of doubling time, RDT), по формуле:

$$RDT = 365/DT,$$

чем обеспечивали линейное представление о скорости роста опухолевой ткани. Показатель RDT является безразмерной величиной и обозначает

количество раз удвоения объема опухоли в год. Значение RDT, равное нулю, указывает на отсутствие изменения объема опухолевого очага, отрицательное значение указывает на регресс объема опухоли, а положительное значение означает рост опухоли [22].

Оценку объективного ответа по показателю RDT осуществляли с учетом величины средней абсолютной погрешности. Как известно, пороговые значения для оценки ответа, используемые в критериях RECIST, основаны на измерениях частоты ошибок с учетом погрешности наблюдателей; “пороговые рамки” ответа на лечение созданы таким образом, чтобы свести к минимуму ошибочную категоризацию ответа вследствие неточности измерений. Используя схожий подход, для определения границ ошибки в волюметрии мы использовали среднюю абсолютную процентную погрешность. В работе S. Keil и соавт. показано, что при измерениях объема печеночных очагов на фантоме средняя абсолютная процентная погрешность составляет 7,87% [23].

Погрешность измерения для очагов каждого пациента ( $\Delta V$ ) является случайной и независимой и определяется как разница между измеренным объемом очагов  $V$  и истинным объемом очагов  $V_t$ :

$$\Delta V = V - V_t.$$

Абсолютная процентная погрешность ( $p$ ) может быть использована для расчета погрешности измерения объема очагов при базовом исследовании ( $\Delta V_1 = pV_1$ ) и последующем контрольном исследовании ( $\Delta V_2 = pV_2$ ). Таким образом, погрешность сочетанных измерений выглядит следующим образом:

$$\Delta V = \sqrt{(\Delta V_1)^2 + (\Delta V_2)^2}. \quad (1)$$

С заменой значений  $\Delta V_1$  и  $\Delta V_2$  уравнение (1) может быть записано в виде:

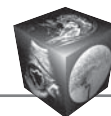
$$100\% \Delta V = p \sqrt{(V_1)^2 + (V_2)^2}. \quad (2)$$

Таким образом, с помощью уравнения (2) мы можем записать условия точности измерений ( $V_1 - V_2 > \Delta V$ ) как:

$$100\% \frac{|V_1 - V_2|}{p \sqrt{(V_1)^2 + (V_2)^2}} > p, \quad (3)$$

где  $p = 7,87\%$  и определяет границы стабилизации заболевания (SD).

Уравнение (3) решалось для каждого пациента. Если полученное значение средней абсолютной процентной погрешности было меньше, чем 7,87%, то разница в изменении объема опухолевой ткани между первичным и контрольным исследованиями списывалась на погрешность измерений. Такие

**Таблица 1.** Оценка результатов лечения на основе значения RDT

Очаг при контрольной КТ	RDT	Погрешность $p$ , уравнение (3)	Ответ	
Отсутствие	–	–	Полный ответ, CR	Респондеры
Присутствие	<0	>7,87%	Частичный ответ, PR	
Присутствие	0	Любой	Стабилизация, SD	Нереспондеры
Присутствие	Любой	<7,87%	Стабилизация, SD	
Присутствие	>0	>7,87%	Прогрессия, PD	

наблюдения были классифицированы как стабилизация заболевания (SD). В свою очередь если результирующее значение было больше, чем 7,87%, то изменение объема было вне диапазона ошибок и было рассмотрено как истинное изменение. Для этих наблюдений о подлинном изменении скорости роста и соответственно о наличии объективного опухолевого ответа свидетельствовал показатель RDT. Очаг с отрицательным RDT классифицировали как частичный ответ (PR), а очаг с положительным RDT – как прогрессия заболевания (PD). Полное исчезновение очага классифицировали как полный ответ (CR). Пациенты с CR и PR получали наименование “респондеры”, а с SD и PD – “нереспондеры”. Принципы формирования опухолевого ответа в зависимости от показателя RDT приведены в табл. 1.

**Статистический анализ.** В зависимости от плана, цели и задач исследования рассчитывали среднее арифметическое, стандартное отклонение, медиану, минимальное и максимальное значения в выборке, ранговый коэффициент корреляции Спирмена ( $r$ ). Осуществляли проверку выборок на подчинение нормальному закону распределения. С учетом этого применяли либо параметрические, либо непараметрические методы статистического исследования. Статистическую значимость различий оценивали при помощи критерия Вилкоксона при уровне значимости  $p \leq 0,05$ .

Для оценки эффективности предложенных критериев оценки объективного ответа сравнивались показатели безрецидивной и общей выживаемости респондеров и нереспондеров по показателю RDT путем построения кривых по методике Каплана–Мейера, при этом учитывали как цензурированные, так и нецензурированные наблюдения. Статистическую значимость различий показателей выживаемости оценивали с помощью критерия Гехана–Вилкоксона при уровне значимости  $p \leq 0,05$ .

## Результаты

Проанализировано 58 метастатических очагов в печени. Полученные данные свидетельствуют о том, что размеры опухолевых очагов после лечения принципиально не отличались от таковых

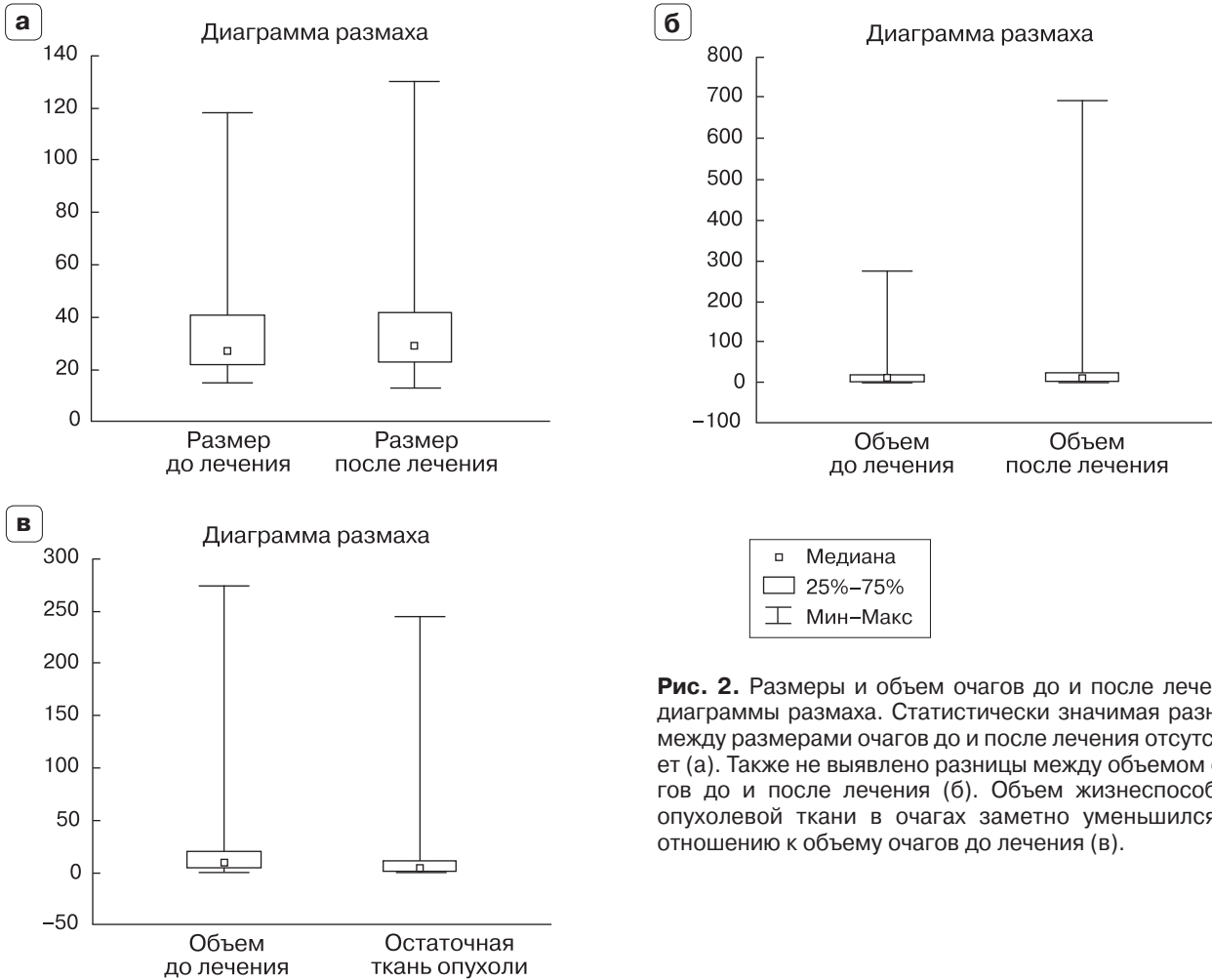
до лечения ( $p = 0,957$ ). Также не было выявлено статистически значимой разницы между объемом очагов после лечения и таковым до лечения ( $p = 0,662$ ).

Вычисленный объем некротической ткани в очагах после лечения составлял в среднем 52,8% от общего объема. Объем остаточной опухолевой ткани в очагах, подвергшихся лечению, варьировал от 2,23 до 244,68 мл. Медиана соотношения объема жизнеспособной опухолевой ткани в очаге и объема очага до лечения составляла 27,7%, то есть в целом наблюдалось заметное уменьшение содержания опухолевой ткани в очагах. При этом объем опухолевой ткани в очагах статистически значимо уменьшался по отношению к объему очагов до лечения ( $p = 0,0004$ ). Диаграммы, иллюстрирующие полученные данные, представлены на рис. 2.

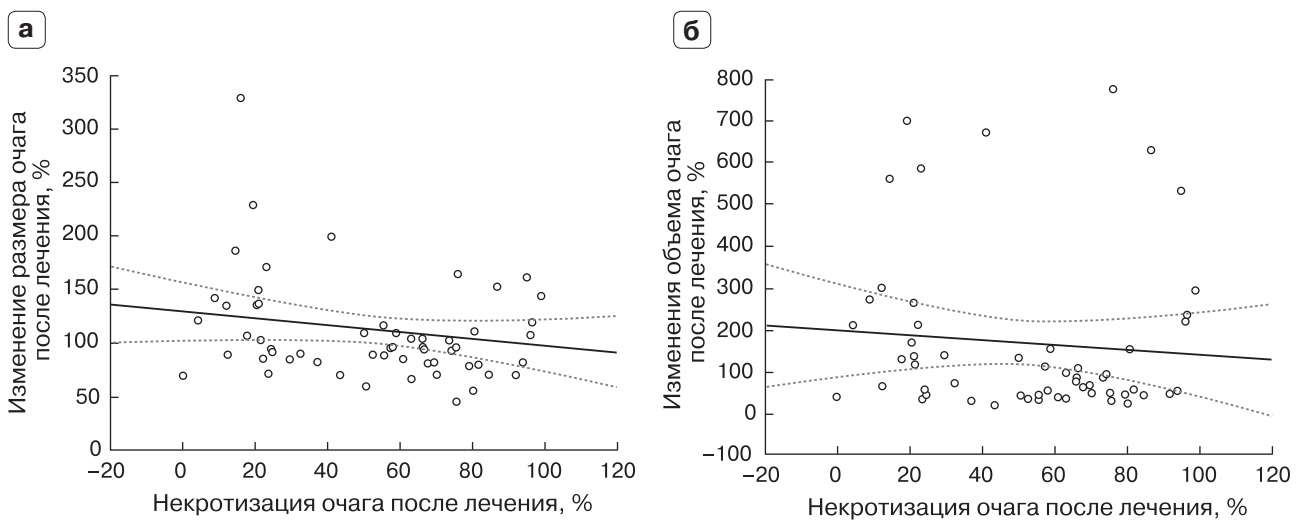
В проведенном исследовании не было выявлено корреляции между степенью некротизации метастатического очага в результате лечения (процентом некроза очага) и степенью изменения его размера в процентах после лечения ( $r = -0,17$ ,  $p = 0,201$ ). Аналогичным образом отсутствовала корреляция между степенью некротизации метастатического очага и степенью изменения его объема ( $r = -0,11$ ,  $p = 0,422$ ). Диаграммы, иллюстрирующие полученные соотношения величин, представлены на рис. 3.

На основании критериев RECIST полного ответа на лечение (complete response, CR) и частичного ответа (partial response, PR) не было зафиксировано ни в одном из 21 наблюдения. Прогрессия заболевания (progression disease, PD) наблюдалась в 5 (23,8%) наблюдениях из 21. Остальные 16 (76,2%) наблюдений были классифицированы как стабилизация заболевания (stable disease, SD). Таким образом, все пациенты были отнесены к нереспондерам.

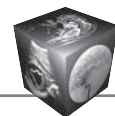
Временной диапазон между первичным и контрольным исследованиями ( $\Delta t$ ) варьировал от 41 до 163 дней и составлял в среднем 110 дней. Диапазон времени удвоения опухолевой ткани в маркерных очагах (DT) составлял от –364 до 454 дней. Величина, обратная времени удвоения (RDT), составляла в среднем –4,36 и варьировала



**Рис. 2.** Размеры и объем очагов до и после лечения, диаграммы размаха. Статистически значимая разница между размерами очагов до и после лечения отсутствует (а). Также не выявлено разницы между объемом очагов до и после лечения (б). Объем жизнеспособной опухолевой ткани в очагах заметно уменьшился по отношению к объему очагов до лечения (в).



**Рис. 3.** Диаграммы рассеяния наблюдений по переменным “некротизация очага после лечения” и “процент изменения размера очага” (а), “некротизация очага после лечения” и “процент изменения объема очага” (б). Точки – наблюдения, сплошная линия – линия регрессии, прерывистые линии –  $\pm 95\%$  доверительный интервал. Корреляции между степенью некротизации очагов и степенью изменения их размера и объема не выявлено.

**Таблица 2.** Объективный ответ по критериям RECIST и RDT

Пациент, возраст	$\Delta t$	Изменение размера очагов, %	Изменение объема опухолевой ткани в очагах, %	DT	RDT	$\rho$	Ответ по RDT	Ответ по RECIST
С., 59 лет	64	108	9	-18,08	-20,19	91,06817	PR	SD
Б., 52 года	167	82	23	-32,76	-11,14	97,03828	PR	SD
У., 48 лет	98	71	19	-41,36	-8,82	79,17874	PR	SD
Б., 50 лет	91	91	24	-43,56	-8,38	74,47129	PR	SD
К., 52 года	100	119	21	-43,83	-8,33	77,80692	PR	SD
Ч., 54 года	115	97	22	-52,49	-6,95	76,29151	PR	SD
Ш., 51 год	41	93	59	-53,13	-6,87	35,74802	PR	SD
Ч., 63 года	153	71	17	-59,52	-6,13	82,01046	PR	SD
Ю., 40 лет	99	110	38	-70,70	-5,16	58,08822	PR	SD
Т., 52 года	191	89	16	-71,25	-5,12	83,3967	PR	SD
У., 41 год	84	96	47	-76,82	-4,75	48,11279	PR	SD
Л., 41 год	96	157	49	-92,05	-3,97	46,29932	PR	PD
Б., 56 лет	163	92	33	-102,84	-3,55	63,24555	PR	SD
Б., 61 год	124	102	44	-105,81	-3,45	50,83543	PR	SD
М., 62 года	153	116	42	-121,14	-3,01	53,84615	PR	SD
Б., 45 лет	87	142	84	-350,57	-1,04	12,08922	PR	PD
А., 33 года	99	90	83	-364,10	-1,00	13,22913	PR	SD
А., 59 лет	132	122	122	453,98	0,80	-14,1318	PD	PD
Б., 61 год	44	78	125	136,50	2,67	-15,6373	PD	SD
Ш., 67 лет	153	132	225	131,02	2,79	-50,695	PD	PD
П., 35 лет	60	162	315	36,29	10,06	-65,0088	PD	PD

*Примечание.*  $\Delta t$  – интервал между первичным и контрольным исследованиями, дни; DT – время удвоение опухоли; RDT – величина, обратная времени удвоения;  $\rho$  – абсолютная процентная погрешность; PR – partial response, частичный ответ; SD – stable disease, стабилизация заболевания; PD – progressive disease, прогрессия заболевания.

в диапазоне от -20,19 до 10,06. На основании показателя RDT, а также вычисленной для каждого пациента величины процентной погрешности  $\rho$  был определен объективный ответ на лечение. 17 (81,0%) наблюдений были классифицированы как частичный ответ (PR) и 4 (19,0%) наблюдения были классифицированы как прогрессия заболевания (PD). Полного ответа (CR) и стабилизации заболевания (SD) зафиксировано не было. В табл. 2 приведены данные величин, свидетельствующие об изменении размера, объема очагов, динамики роста опухолевой ткани и их влиянии на формирование объективного ответа по критериям RECIST и RDT.

Из 16 наблюдений, в которых по критериям RECIST была продемонстрирована стабилизация, в 15 случаях на основе значения RDT был выявлен частичный ответ и в 1 случае – прогрессия процесса. Из 5 пациенток с прогрессией по критериям RECIST, прогрессию на основе данных RDT продемонстрировали только 3 пациентки, в то время как 2 случая по RDT были классифицированы как частичный ответ. В целом категоризация ответа по критерием RECIST совпала с таковой по RDT только для 3 (14,3%) из 21 случая. В 17 (80,1%) случаях категория объективного ответа по показателю RDT была более высокой, чем по критериям

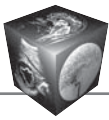
RECIST. Среднее значение показателя RDT для пациентов с прогрессией процесса составляло -6,35, а для пациентов с частичным ответом 4,08. Данное различие было статистически значимым ( $p = 0,002$ ).

Сводная характеристика частоты различных ответов на лечение по критериям RECIST и RDT представлена в табл. 3. Различия частот ответов на лечение с применением данных критериев были статистически значимыми ( $p = 0,000$ ).

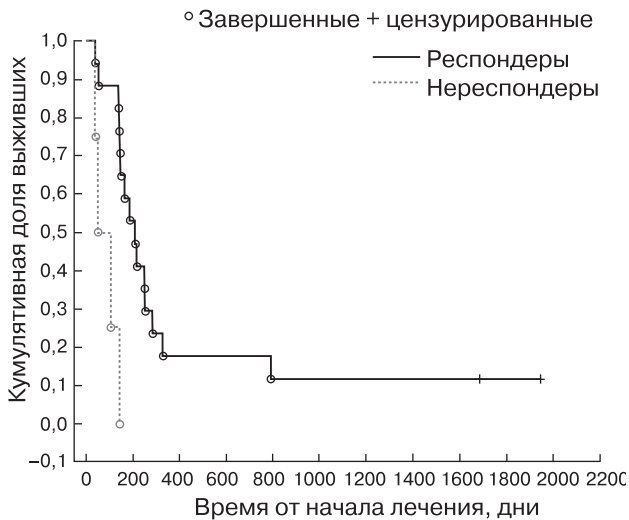
**Таблица 3.** Частота различных ответов на лечение по критериям RECIST и RDT

Ответ	Критерии RECIST		Критерии RDT	
	частота	%	частота	%
Полный ответ, CR	0	0	0	0
Частичный ответ, PR	17	81,0	0	0
Респондеры	17	81,0	0	0
Стабилизация, SD	0	0	16	76,2
Прогрессия, PD	4	19,0	5	23,8
Нереспондеры	4	19,0	21	100

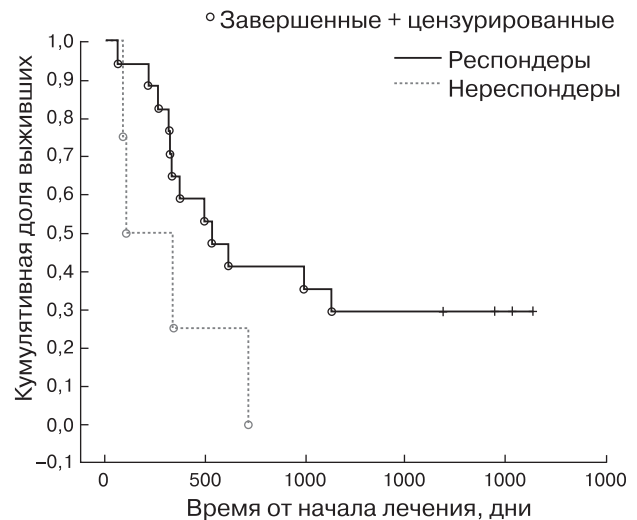
*Примечание.* PR – partial response, частичный ответ; SD – stable disease, стабилизация заболевания; PD – progressive disease, прогрессия заболевания.



**а** Безрецидивная выживаемость (Kaplan–Meier)



**б** Общая выживаемость (Kaplan–Meier)



**Рис. 4.** Выживаемость пациентов (кривые Каплана–Мейера). а – безрецидивная выживаемость; б – общая выживаемость. Выявлена статистически значимая разница обоих показателей между респондерами и нереспондерами.

17 пациентов согласно показателю RDT были отнесены к группе респондеров, 4 – к группе нереспондеров. Респондеры продемонстрировали лучшую безрецидивную выживаемость, чем нереспондеры ( $p = 0,022$ ). Аналогичным образом среди респондеров была зафиксирована лучшая общая выживаемость ( $p = 0,038$ ). Медиана безрецидивной выживаемости для респондеров составила 208 дней, а для нереспондеров – 76 дней. Медиана общей выживаемости для респондеров составила 531 день, а для нереспондеров – 219 дней. Диаграммы выживаемости, иллюстрирующие полученные результаты, представлены на рис. 4.

## Обсуждение

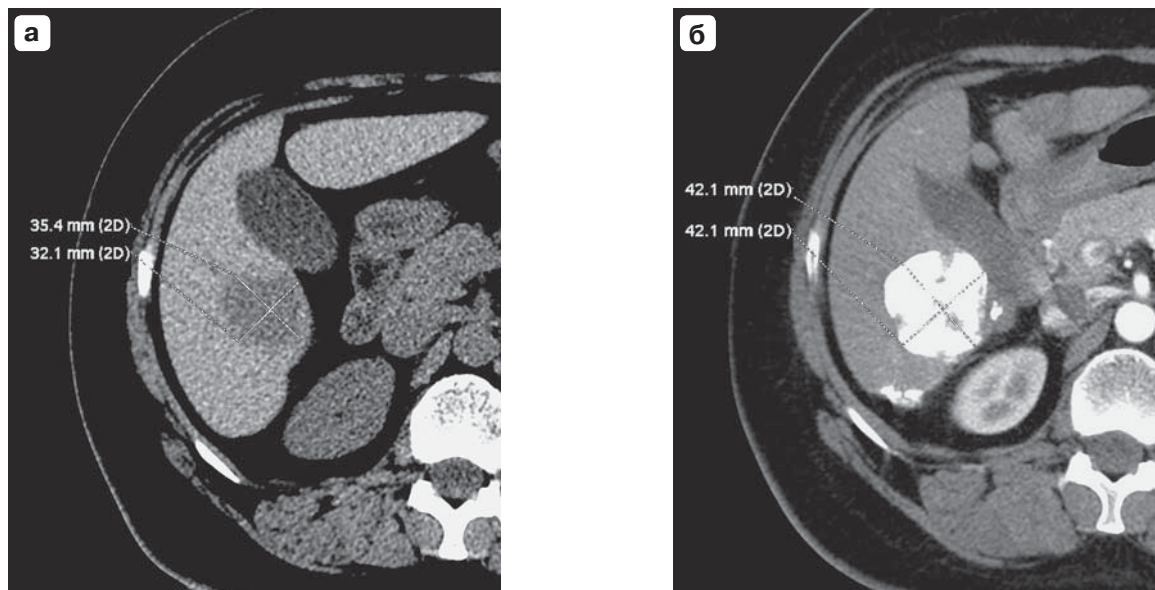
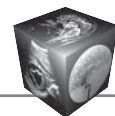
Оценка объективного ответа метастатической опухоли печени на локорегионарную терапию имеет важное значение для определения эффективности паллиативной процедуры и для выбора тактики дальнейшего лечения с учетом необходимости предотвращения ненужных вмешательств [24].

Существенным недостатком критериев RECIST и RECIST 1.1 в новой редакции [11, 25] является отсутствие влияния на формирование опухолевого ответа некроза, неизбежно возникающего в результате накопления эмболизата в толще опухоли. Ввиду того что изменение размеров опухолевого узла после проведения эмболизирующей процедуры может плохо коррелировать со степенью его некротизации, метод оценки объективного ответа должен по возможности базироваться не столько на оценке размеров опухоли, сколько на прямом выявлении самого некроза.

Линейный размер опухолевого очага не тождественен его объему; отсюда вытекает второй очевидный недостаток методики RECIST, базирующейся на упрощенном предположении о сферической форме опухоли. Применение современных методов волюметрического анализа различных опухолей позволяет точнее оценить степень поражения органа, нежели простое вычисление размеров двумерного среза опухолевого очага [26]. Также оценка изменения объема опухолевых узлов после лечения точнее отражает динамику их роста [27]. Показано, что волюметрический анализ опухолевых очагов до и после лечения позволяет добиться лучшей корреляции с данными гистологических исследований и с показателями выживаемости [28, 29].

В литературе мы не встретили работ, в которых оценка результатов лечения метастазов рака молочной железы в печень методом ХЭПА основывалась на показателях волюметрической оценки опухолевых очагов. В работе A.R. Seyal и соавт. [30] предлагается оригинальная методика оценки эффекта лечения печеночных метастазов рака молочной железы методом радиоэмболизации иттрием-90. За критерий объективного ответа при этом берется величина, обратная времени удвоения опухоли (reciprocal of doubling time, RDT), для расчета которой используется объем опухоли до и после лечения и временной интервал между первичным и контрольным исследованиями. Между тем в своих расчетах авторы исходят из объема всего опухолевого узла как до лечения, так и после него, не принимая при этом во внима-





**Рис. 5.** Анализ КТ-изображений метастатических очагов в печени. а – исследование до лечения. Наибольший размер выбранного очага 35 мм, объем очага 16,30 мл; б – исследование после лечения. Наибольший размер очага увеличился до 42 мм (120%), объем вырос до 37,92 мл (233%), однако ткань очага субтотально заполнена плотным эмболизатом, что свидетельствует о почти полной его некротизации (97% объема). Согласно критериям RECIST – стабилизация (SD), согласно показателю RDT – частичный ответ (PR).

ние морфологические изменения ткани опухоли, возникающие в результате эмболизации.

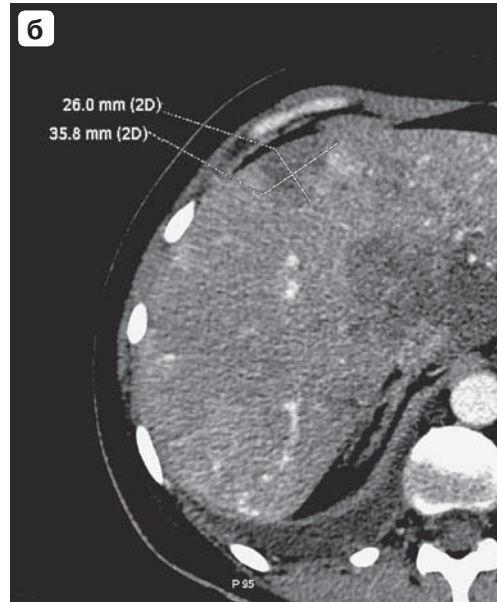
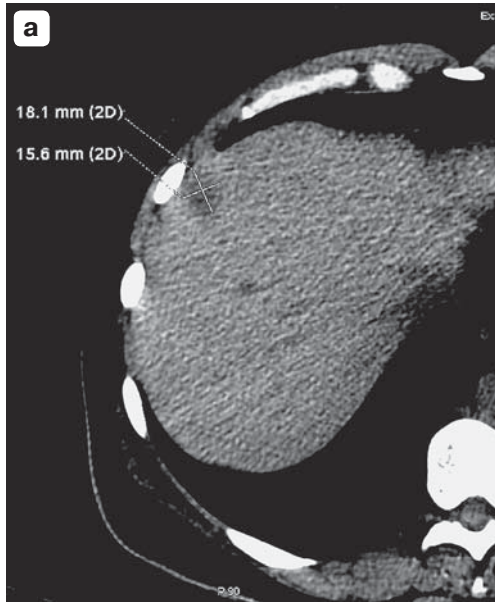
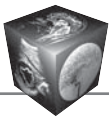
Предложенная нами методика использует схожие параметры оценки, но с важным добавлением: расчету подлежит не только объем всего очага, но и объем некротической и остаточной опухолевой ткани в очаге, подвергшемся лечению. Признаками некроза в очаге являются участки скопления жирорастворимого эмболизата (липиодола) и зоны, не повышающие свою плотность после контрастного усиления; показана высокая степень корреляции их размеров с размерами некротических участков по данным гистологических исследований [19, 20]. С учетом того, что липиодол отличается высокой плотностью и легко различим на КТ-сканах, разграничить остаточную жизнеспособную ткань в очаге и участки некроза, “заполненные” эмболизатом и не накапливающие контрастное вещество, представляется выполнимой задачей.

Полученные нами данные и их статистический анализ свидетельствуют об отсутствии корреляции между степенью изменения размера и объема метастатических очагов после проведенного лечения и степенью их некротизации. Отсюда можно заключить, что изменения размера и объема очага не отражают истинной картины морфологических изменений в очаге и не могут служить иллюстрацией истинной динамики опухолевого роста. Опухоль после лечения может быть в значитель-

ной мере заполнена плотным эмболизатом или состоять из участков, не накапливающих контрастный препарат, что будет свидетельствовать о содержании в нем некроза; однако размеры и объем очага при этом могут оставаться стабильными или даже быть несколько увеличенными.

Расчет величины RDT дает возможность получить представление о скорости роста метастатического очага в динамике. Категоризация объективного ответа по данному показателю заметно отличается от таковой по критериям RECIST. Так, среди 16 наблюдений в нашем исследовании, которые согласно RECIST были расценены как стабилизация, подавляющее большинство ( $n = 15$ ) продемонстрировали уменьшение содержания опухолевой ткани, отрицательные значения показателя RDT и соответственно отнесены к категории “частичный ответ” (рис. 5). И, напротив, в 1 наблюдении, несмотря на стабильные размеры очагов при RECIST, имела место отрицательная динамика роста опухолевой ткани в очагах и, таким образом, согласно показателю RDT была зафиксирована прогрессия процесса. Следовательно, мы наблюдали значительную недооценку объективного ответа критериями RECIST как в положительную, так и в отрицательную сторону.

Совпадение ответов согласно двум различным критериям оценки ответа отмечалось в 3 наблюдениях, и это касалось только прогрессии опухоле-



**Рис. 6.** Анализ КТ-изображений метастатических очагов в печени. а – исследование до лечения. Наибольший размер выбранного очага 18 мм, объем очага 2,07 мл; б – исследование после лечения. Наибольший размер увеличился до 36 мм (200%), объем увеличился до 13,9 мл (672%). Выраженной некротизации очага не наблюдается, объем жизнеспособной опухолевой ткани в очаге вырос до 8,18 мл. Согласно критериям RECIST и согласно показателю RDT – прогрессия процесса (PD).

вого процесса. В данных наблюдениях при контрольном исследовании регистрировалось как заметное увеличение размеров и объема очагов, так и увеличение содержания в нем жизнеспособной опухолевой ткани (рис. 6).

Данные литературы свидетельствуют о том, что пациенты с положительным ответом на лечение, зафиксированным по методикам морфологического анализа опухолевых очагов в печени, демонстрируют лучшие показатели выживаемости [24, 31]. Проведенное нами исследование подтверждает данное положение: лучшая медиана выживаемости, лучшая безрецидивная и общая выживаемость у респондеров по сравнению с нереспондерами позволяют заключить, что оценка опухолевого ответа по предложенным критериям адекватно отражает динамику развития онкологического заболевания.

### Выводы

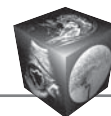
1. Критерии RECIST не отражают истинной динамики роста опухолевой ткани в метастатическом очаге, подвергшемся лечению методом ХЭПА; их применение приводит к недооценке объемного ответа очага на лечение.

2. Предложенный нами метод оценки эффективности лечения, основанный на показателях кинетики роста опухолевой ткани, представляется более точным и адекватно отвечающим как харак-

теру морфологических изменений в очаге, так и динамике развития онкозаболевания.

### Список литературы / References

1. Аксель Е.М., Михайлов Э.А. Статистика рака молочной железы в Москве. Вопросы онкологии. 2005; 51 (6): 656–658.  
Aksel E.M., Mikhailov E.A. Breast Cancer Statistics in Moscow. Voprosy Oncologii. 2005; 51 (6): 656–658. (In Russian)
2. Elias D., Lasser P., Spielmann M. et al. Surgical and chemotherapeutic treatment of hepatic metastases from carcinoma of the breast. Surg. Gynecol. Obstet. 1991; 172 (6): 461–464.
3. Diaz R., Santaballa A., Munarriz B. et al. Hepatic resection in breast cancer metastases: should it be considered standard treatment? Breast. 2004; 13 (3): 254–258.
4. Аксель Е.М. Смертность населения России и стран СНГ от злокачественных новообразований в 2008 году. Вестник РОНЦ им. Н.Н. Блохина. 2011; 22 (3): 93–123.  
Aksel E.M. Population Mortality in Russia and CIS Countries of Malignant Neoplasms. Vestnik ROSC im. N.N. Blokhin. 2011; 22 (3): 93–123. (In Russian)
5. Kostov D.V., Kobakov G.L., Yankov D.V. Prognostic factors related to surgical outcome of liver metastases of breast cancer. J. Breast. Cancer. 2013; 16 (2): 184–192.
6. Giroux M.F., Baum R.A., Soulen M.C. Chemoembolization of liver metastasis from breast carcinoma. J. Vasc. Interv. Radiol. 2004; 15 (3): 289–291.
7. Buijs M., Kamel I.R., Vossen J.A. et al. Assessment of metastatic breast cancer response to chemoembolization with contrast agent enhanced and diffusion-weighted MR imaging. J. Vasc. Interv. Radiol. 2007; 18 (8): 957–963.



8. Vogl T.J., Naguib N.N., Nour-Eldin N.E. et al. Transarterial chemoembolization (TACE) with mitomycin C and gemcitabine for liver metastases in breast cancer. *Eur. Radiol.* 2010; 20 (1): 173–180.
9. Vogl T.J., Naguib N.N., Nour-Eldin N.E. et al. Repeated chemoembolization followed by laser-induced thermotherapy for liver metastasis of breast cancer. *Am. J. Roentgenol.* 2011; 196 (1): 66–72.
10. Силантьева Н.К., Агабабян Т.А., Березовская Т.П. и др. КТ-оценка эффектов химио- и лучевой терапии злокачественных опухолей. *Медицинская визуализация.* 2014; 6: 59–74.
11. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: revised RECIST guideline (version 1.1). *Eur. J. Cancer.* 2009; 45 (2): 228–247.
12. Suzuki C., Blomqvist L., Hatschek T. et al. Impact of the first tumor response at eight weeks on overall survival in metastatic breast cancer patients treated with first-line combination chemotherapy. *Med. Oncol.* 2013; 30 (1): 415.
13. Rezaei P., Mulcahy M.F., Tochetto S.M. et al. Morphological analysis of pancreatic adenocarcinoma on multidetector row computed tomography: implications for treatment response evaluation. *Pancreas.* 2009; 38 (7): 799–803.
14. Galizia M.S., Töre H.G., Chalian H. et al. Evaluation of hepatocellular carcinoma size using two-dimensional and volumetric analysis: effect on liver transplantation eligibility. *Acad. Radiol.* 2011; 18 (12): 1555–1560.
15. Michaelis L.C., Ratain M.J. Measuring response in a post-RECIST world: from black and white to shades of grey. *Nat. Rev. Cancer.* 2006; 6 (5): 409–414.
16. Forner A., Ayuso C., Varela M. et al. Evaluation of tumor response after locoregional therapies in hepatocellular carcinoma: are response evaluation criteria in solid tumors reliable? *Cancer.* 2009; 115 (3): 616–623.
17. Mehrara E., Forssell-Aronsson E., Ahlman H. et al. Quantitative analysis of tumor growth rate and changes in tumor marker level: specific growth rate versus doubling time. *Acta. Oncol.* 2009; 48 (4): 591–597.
18. Rezaei P., Yaghmai V., Tochetto S.M. et al. Change in the growth rate of localized pancreatic adenocarcinoma in response to gemcitabine, bevacizumab, and radiation therapy on MDCT. *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2011; 81 (2): 452–459.
19. Takayasu K., Moriyama N., Muramatsu Y. et al. Hepatic arterial embolization for hepatocellular carcinoma. Comparison of CT scans and resected specimens. *Radiology.* 1984; 150 (3): 661–665.
20. Takayasu K., Arii S., Matsuo N. et al. Comparison of CT findings with resected specimens after chemoembolization with iodized oil for hepatocellular carcinoma. *Am. J. Roentgenol.* 2000; 175 (3): 699–704.
21. Schwartz M. A biomathematical approach to clinical tumor growth. *Cancer.* 1961; 14: 1272–1294.
22. Zhang J., Kang S.K., Wang L. et al. Distribution of renal tumor growth rates determined by using serial volumetric CT measurements. *Radiology.* 2009; 250 (1): 137–144.
23. Keil S., Plumhans C., Behrendt F.F. et al. Semi-automated quantification of hepatic lesions in a phantom. *Invest. Radiol.* 2009; 44 (2): 82–88.
24. Gonzalez-Guindalini F.D., Botelho M.P. et al. Assessment of liver tumor response to therapy: role of quantitative imaging. *Radiographics.* 2013; 33 (6): 1781–1800.
25. Therasse P., Arbuck S.G., Eisenhauer E.A. et al. New guidelines to evaluate the response to treatment in solid tumors. European Organization for Research and Treatment of Cancer, National Cancer Institute of the United States, National Cancer Institute of Canada. *J. Natl. Cancer. Inst.* 2000; 92 (3): 205–216.
26. Tran L.N., Brown M.S., Goldin J.G. et al. Comparison of treatment response classifications between unidimensional, bidimensional, and volumetric measurements of metastatic lung lesions on chest computed tomography. *Acad. Radiol.* 2004; 11 (12): 1355–1360.
27. Heussel C.P., Meier S., Wittelsberger S. et al. Follow-up CT measurement of liver malignoma according to RECIST and WHO vs. volumetry. *Röfo.* 2007; 179 (9): 958–964.
28. Baghi M., Bisdas S., Engels K. et al. Prognostic relevance of volumetric analysis in tumour specimens of hypopharyngeal cancer. *Clin. Otolaryngol.* 2007; 32 (5): 372–377.
29. Lee S.M., Kim S.H., Lee J.M. et al. Usefulness of CT volumetry for primary gastric lesions in predicting pathologic response to neoadjuvant chemotherapy in advanced gastric cancer. *Abdom. Imaging.* 2009; 34 (4): 430–440.
30. Seyal A.R., Parekh K., Velichko Y.S. et al. Tumor growth kinetics versus RECIST to assess response to locoregional therapy in breast cancer liver metastases. *Acad. Radiol.* 2014; 21 (8): 950–957.
31. Ebied O.M., Federle M.P., Carr B.I. et al. Evaluation of responses to chemoembolization in patients with unresectable hepatocellular carcinoma. *Cancer.* 2003; 97 (4): 1042–1050.