

Оцінка радіохірургічного лікування метастатичних утворень печінки по даним первинного МСКТ та МРТ аналізу з прогнозуванням локальної відповіді

Т.М.Бабкіна¹,
О.В.Дзигар^{1,2}, Н.Ю.Спіженко²

Національна медична академія
післядипломної освіти
імені П.Л.Шупика¹
Онкологічний центр
«Кібер клініка «Спіженко»²

За останні роки, згідно даних Національного канцер-реєстру України, визначається значний приріст новоутворень печінки різного генезу, що потребує своєчасної діагностики та лікування [2]. Рання діагностика метастатичного захворювання у виявленні хворих із олігометастатичним перебігом значно покращилась, що, в свою чергу, підвищило показники виживаності внаслідок операбельності таких хворих [1, 5, 6]. Проте, 70-90 % хворих із метастатичним ураженням в печінці є неоперабельними, що викликає необхідність в ефективному та відносно безпечному варіанті лікування для такої когорти пацієнтів [1, 4, 10, 11]. Стереотаксична радіохірургія (СРХ) передбачає точну доставку високої дози за одну або кілька фракцій (від 1 до 6 фракцій) при максимально щадному режимі до нормальної тканини печінки, що є альтернативою для пацієнтів вище вказаної когорти [7-9].

Мета – оцінити первинні результати СРХ метастатичних утворень печінки та провести їх статистичний аналіз.

Матеріал та методи дослідження

В період з 2014 по 2017 рр. обстежено та проліковано методом СРХ 70 пацієнта із метастатичними утвореннями печінки, з них 36 (51 %) чоловіків та 34 (49 %) жінки. Загальний стан пацієнтів та функція печінки оцінювались за допомогою індексу Карновського та біохімічного обстеження сироватки крові. Загальний стан пацієнтів в більшості випадків – 51 % та 46 % мали 60 та 70 балів відповідно із нормальною функцією печінки згідно біохімічних показників крові (у 95 %). Відсоткове співвідношення первинної локалізації нео-

пластичного процесу у пацієнтів із метастатичним ураженням печінки склали: товстий кишечник – 25 %, підшлункова залоза та жовчовивідні шляхи – 18 %, молочна залоза – 14 %, легені – 13 %, яєчники – 11 %, нирки – 8 %, матка – 5 %. Ускладнення СРХ оцінювали за шкалою від 1 до 5 відповідно до загальних критеріїв побічних ефектів Національного інституту раку США (National Cancer Institute common terminology criteria for adverse events v 4.0) [3]. Причини ускладнень, в основному, пов'язані із розміщенням рентгеноконтрастних маркерів; в 10 % (7 випадків) визначались помірні печінкові кровотечі, що проявлялись субкапсулярними гематомами, за градаціями СТСАЕ мали 1-2 бали та не потребували невідкладної допомоги.

Первинний локальний контроль проводився через 3 місяця після СРХ за допомогою МСКТ «Toshiba «Activion» TSX-031A» та МРТ Toshiba 1,5T VantageAtlas за стандартним протоколом болюсного сканування з йодовмісними для МСКТ та гадолінійвмісними для МРТ контрастними засобами. Вимірювальний коефіцієнт дифузії (ВКД) визначався на робочій станції МРТ. Локальний контроль оцінювався із використанням моделі пропорційних ризиків Кокса.

Рівень статистичної значущості для перевірки статистичних гіпотез прийнятий на рівні 5%. Статистична обробка отриманих результатів виконана програмним забезпеченням STATISTICA 64 ver.10.0.1011.0 StatSoft Inc.

Результати та їх обговорення

Проведено аналіз МСКТ, МРТ зображень 129 метастатичних вогнищ до та після СРХ (табл. 1, 2).

Таблиця 1.

Медіана МСКТ/МРТ показників метастатичних вогнищ до СРХ у чоловіків та жінок.

Досліджувані показники	Чоловіки	Жінки	Загальне значення
Кількість вогнищ (n)	1 [1;2]	1 [1;2]	1 [1;2]
Об'єм вогнищ, см ³	3,65 [1,7;18,8]	6,3 [2,3;30,8]	4,85 [1,2;15,2]
ВКД (x10 ⁻³ с/мм ²)	0,73 [0,65;0,81]	0,83 [0,75;0,89]	0,77 [0,74;84]

Примітка. Медіана з 95% довірчими інтервалами.

Таблиця 2.

Медіана МСКТ/МРТ показників метастатичних вогнищ після СРХ у чоловіків та жінок.

Досліджувані показники	Чоловіки	Жінки	Загальне значення
Кількість вогнищ	1 [1;2]	1 [1;2]	1 [1;2]
Об'єм вогнищ (см ³)	2,6 [1,5;27,1]	3,8 [1,5;13,8]	3,1 [1,6;12,6]
ВКД (x10 ⁻³ с/мм ²)	1,10 [0,9;1,2]	1,15 [1;1,4]	1,10 [1;1,2]

Примітка. Медіана з 95% довірчими інтервалами.

При першому локальному контролі зміни розмірів (найбільший розмір в аксіальній площині) метастатичних вогнищ в більшості випадків (64 %) мали стабільну картину, тобто визначалось зменшення або збільшення розмірів в межах 20 % (рис. 1).

При оцінці об'єму метастатичного вогнища визначалась тенденція до помірному збільшенню показників. Збільшення показників вимірюваль-

ного об'єму в межах 10 % інтерпретувалось як післяпроменеви набряк (рис. 2).

Медіана ВКД, що визначалась на МРТ зображеннях із застосуванням b-фактору – 800, складала до СРХ – 0,77x10⁻³ с/мм² [0,7; 0,8] (рис. 3), після СРХ – 1,1x10⁻³ с/мм² [1,0; 1,2] (рис. 4).

Для вивчення першої реакції вогнищ на СРХ впроваджено бінарну змінну «INDEX». Цей

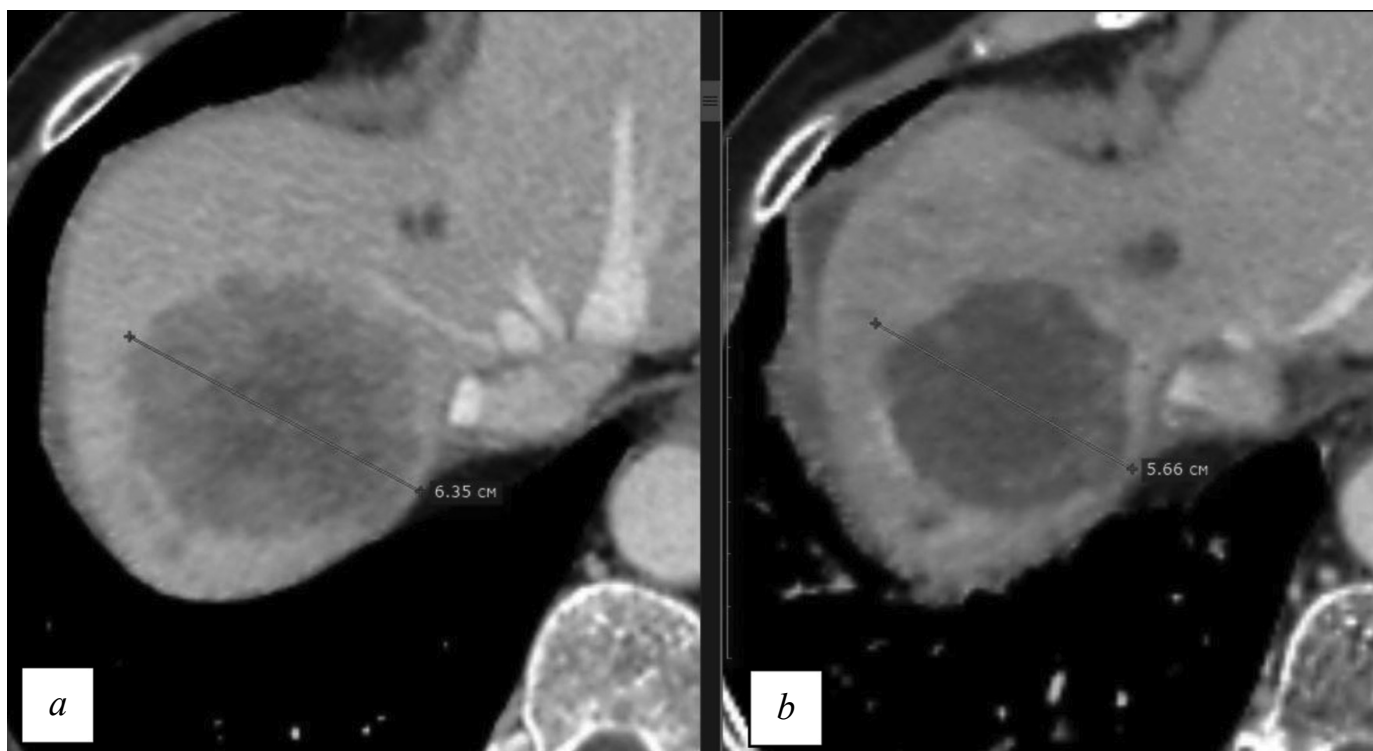


Рис. 1. Хворий Б. МСКТ печінки. Венозна фаза. В порівнянні із обстеженням до СРХ (а), визначається зменшення розмірів метастатичного вогнища 7 сегмента печінки в межах 10% після СРХ (b).

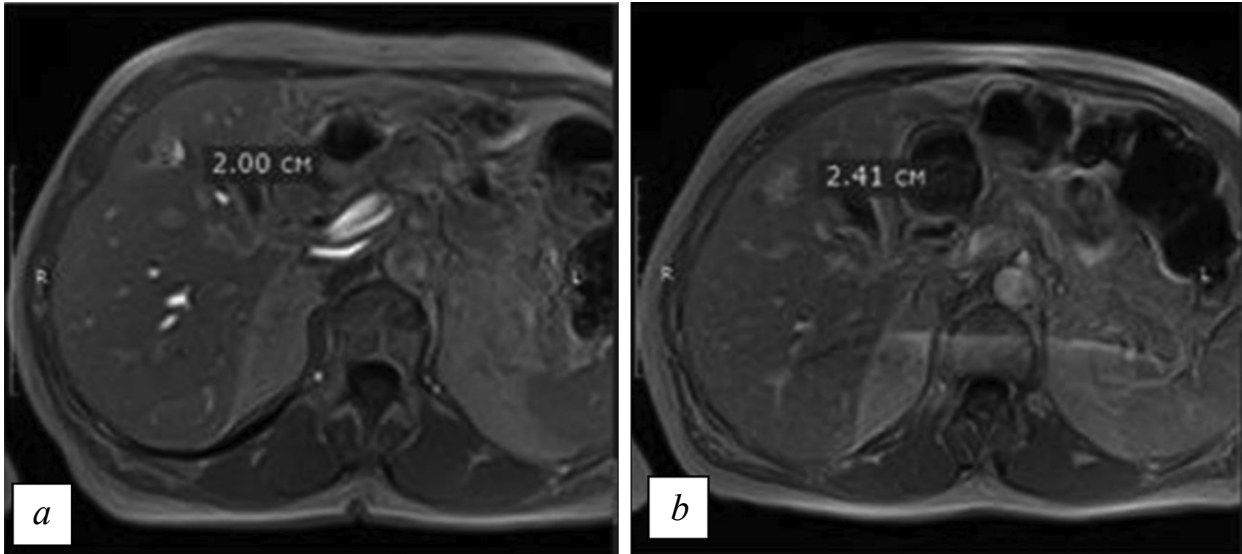


Рис 2. Хворий В. МРТ печінки. Венозна фаза. В порівнянні із обстеженням до СРХ (а), збільшення розмірів вогнища 4 сегмента печінки після СРХ в межах 10% (b).

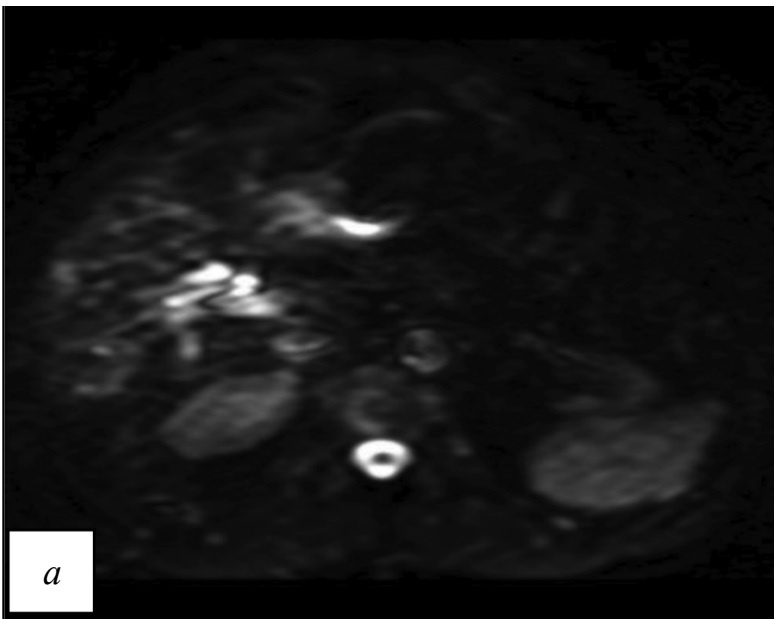
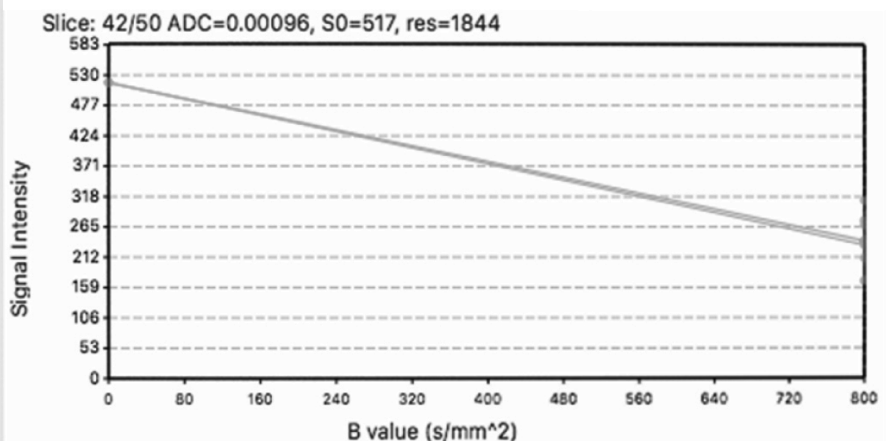


Рис. 3. Розрахунок ВДК метастатичного вогнища 6/7 сегмента печінки до СРХ (а). Вогнище із ознаками обмеження дифузії, ВКД складає - $0,96 \times 10^{-3}$ с/мм² (b).

ADC Map Control
Image B-values (set <0 to ignore)

Index	B value (s/mm ²)
1	0
2	800
3	800
4	800
5	800
6	800
7	800



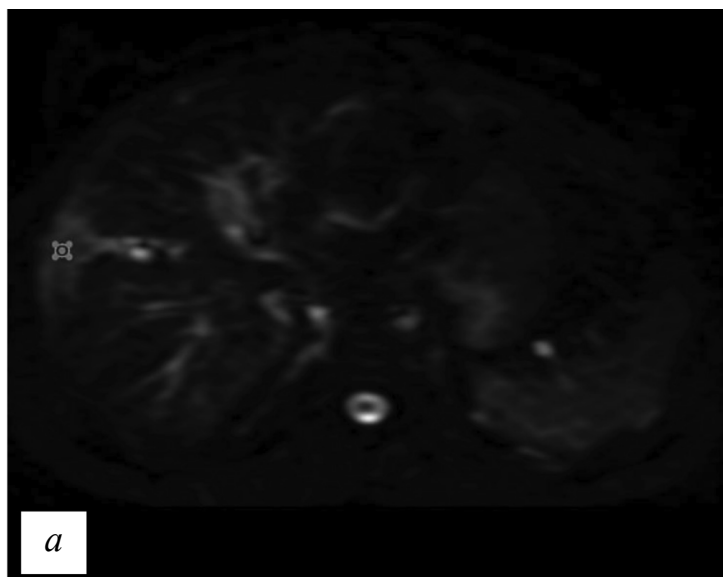
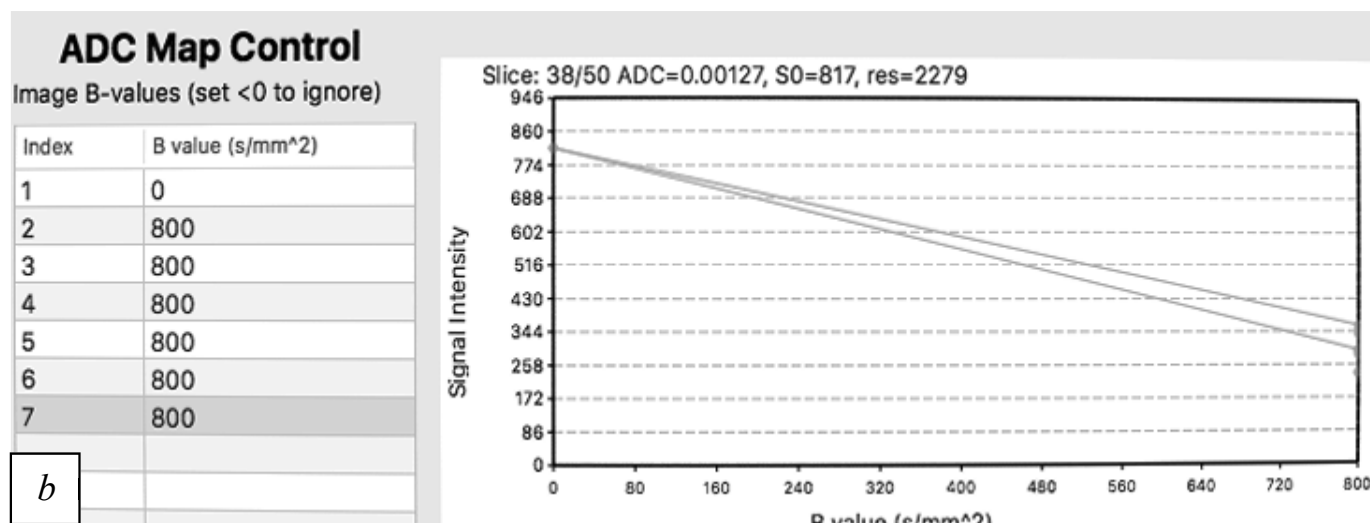


Рис. 4. Розрахунок ВКД метастатичного вогнища 6/7 сегмента печінки після СРХ (а). Вогнище із ознаками обмеження дифузії, ВКД складає $-1,2 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ (b).



Таблиця 3.

Результати моделювання впливу коваріат на первинний локальний контроль за методом Кокса.

Показники	Оцінка параметрів	Стандартна помилка	Критерій хі-квадранта	р-значення	95 % нижня довірча межа	95 % верхня довірча межа	відношення ризиків (HR)	95 % нижня довірча межа відношення ризиків	95 % верхня довірча межа відношення ризиків
об'єм вогнища	0,008	0,003	6,742	0,009	0,002	0,015	1,008	1,002	1,015
кількість вогнищ	-0,274	0,130	4,420	0,035	-0,529	-0,018	0,760	0,588	0,981
ВКД	1,172	0,542	4,668	0,030	0,108	2,236	3,231	1,115	9,364

показник використовувався з метою виключення із розрахунку рівня локального контролю випадків відповіді пухлини невизначеного характеру на проведені СРХ. До таких випадків відносяться стабільні розміри метастатичного вогнища після СРХ і збільшення їх розмірів за даними післяпроменевого контролю. В таких ситуаціях існує ймовірний ризик виникнення псевдопрогресії з наступним регресом пухлини і прогресії метастатичного вогнища. Тому стабільні розміри та об'єм метастатичних вогнищ при першому локальному контролі розцінювались як такі, що знаходяться під ризиком подальшої прогресії. Відповідно, стабільні пухлини не вважались як позитивний результат проведені СРХ та виключались із розрахунку показника «INDEX». В таких випадках показник «INDEX» відповідає значенню «INDEX=0». Виявлений строгий регрес пухлини розглядається як подія, яка може бути зареєстрована як позитивний результат СРХ, та описується показником «INDEX», який буде рівнятися «1», яка відображає ймовірність настання протягом періоду першого локального контролю події, як регрес пухлини.

Для визначення впливу показників, що представлені в таблицях 1 та 2 (кількості, об'єму та ВКД на первинний локальний контроль), застосований метод пропорційних ризиків Кокса (табл. 3).

Встановлено статистично значущий вплив на подію первинного локального контролю показників: ВКД ($P=0,030$), кількості вогнищ ($P=0,035$) та об'єму метастатичних вогнищ ($P=0,009$). Згідно розрахунків встановлено наступні залежності: зменшення на одиницю об'єму вогнища призводить до збільшення інтенсивності регресії пухлини в середньому в 1,008 разів [1,00; 1,02]; збільшення на одиницю у кількості вогнищ призводить до зменшення інтенсивності регресії пухлини в середньому в 0,76 разів [0,59; 0,98]; збільшення на одиницю ВКД призводить до дуже суттєвого збільшення інтенсивності регресії пухлини в середньому в 3,23 рази [1,12; 9,34].

Для визначення прогнозу очікуваних результатів – регрес метастатичних утворень після СРХ – побудовані криві Каплана-Мейєра (Бреслоу). Криві Каплана-Мейєра в момент часу характеризують ту частку пацієнтів, які до моменту першого локального контролю не мають доказового регресу пухлин, тобто мають прогресування хвороби.

Проведено розрахунки впливу коваріат: ВКД, об'єму вогнища та кількості вогнищ на первинний регрес метастатичних вогнищ після СРХ.

Результати розрахунків ілюструють вплив показника ВКД на первинний регрес метастатичних вогнищ (рис.5, см. 3 сторінку обложки).

Порівняльний аналіз наведених кривих локального контролю Каплана-Мейєра (Бреслоу) показує, що частка когорти пацієнтів, для яких не був зареєстрований регрес пухлини, найбільша для відносно низьких значень дифузії – $0,9 \times 10^{-3}$ с/мм² (медіана Каплана-Мейєра більша за 150 днів). Проте для високих показників дифузії – $2,5 \times 10^{-3}$ с/мм² – ця частка суттєво менша (медіана Каплана-Мейєра близько 100 днів).

Результати розрахунків ілюструють вплив показника об'єму на первинний регрес метастатичних вогнищ (рис.6, см. 3 сторінку обложки).

Згідно графіку, що представлено на рисунку 6, встановлено, що у 60 % досліджуваної когорти пацієнтів з метастатичними вогнищами із найбільшим об'ємом при першому локальному контролі після СРХ продемонстрували регрес метастатичних вогнищ.

Наступна, очікувана залежність, що була підтверджена статистично – вплив кількості вогнищ на первинну відповідь на СРХ (рис.7, см. 3 сторінку обложки).

Встановлено, що 70 % досліджуваної когорти пацієнтів з метастатичними вогнищами із найменшою кількістю метастатичних вогнищ при першому локальному контролі після СРХ продемонстрували регрес метастатичних вогнищ.

Висновок

Встановлено, що такі фактори ризику як ВКД, об'єм вогнищ та кількість вогнищ мали статистично значущий вплив на першу відповідь метастатичних вогнищ після СРХ. У порівнянні з такими факторами ризику як кількість та об'єм вогнищ, ВКД мав найсуттєвіший вплив на першу відповідь пухлини після СРХ (Hazard Ratio = 0,030 [1,12; 9,34]).

Література

1. Бондар Г. В. Онкологія / Бондар Г. В., Думанський Ю. В., Попович Ю. П. – Київ : Медицина, 2013. – 544 с.

2. Рак в Україні, 2016-2017 захворюваність, смертність, показники діяльності онкологічної служби / Федоренко З. П., Гулак Л. О., Михайлович Ю. Й. та ін. [Електронний ресурс]: Бюлетень 19 / Київ НІР України – Електрон. дан. 30-31 с. – Режим доступу: www.ncru.inf.ua/publications/BULL_19/PDF/30-31-pech.pdf

3. Common terminology criteria for adverse events (CTCAE) [Electronic resource] // U.S. Department Of Health and Human Services, June 14, 2010 – Mode of access: www.eortc.be/services/doc/ctc/CTCAE_4.03_2010-06-14_QuickReference_5x7.pdf. - Last access: 2010

4. Correa R. J. M. Stereotactic body radiotherapy for oligometastasis: opportunities for biology to guide clinical management / R. J. M. Correa, J. K. Salama, M. T. Milano // *Cancer Journal (Sudbury, Mass.)*. – 2016. – Vol. 22, No. 4. – P. 247-256.

5. Frączek M. Robotic stereotactic body radiation therapy for liver-limited malignant tumors / M. Frączek, J. Sobocki, K. Pędziwiatr // *Wideochirurgia i inne techniki małoinwazyjne*. – 2014. – Vol. 9, No. 4. – P. 511-516.

6. Cyberknife stereotactic body radiation therapy for nonresectable tumors of the liver: preliminary results / K. Goyal, D. Einstein, M. Yao // *HPB Surgery*. – 2010. – Vol. 2010. – P. 97-103.

7. Kurup G. CyberKnife: a new paradigm in radiotherapy / G. Kurup // *Journal of Medical Physics / Association of Medical Physicists of India*. – 2010. – Vol. 35, No. 2. P. 63-64.

8. Peiffert D. Treatment of hepatic metastases of colorectal cancer by robotic stereotactic radiation (cyberknife®) / D. Peiffert, A.-S. Baumann, V. Marchesi // *Journal of Visceral Surgery*. – 2014. – Vol. 151 Suppl 1. – P. 45-49.

9. Robotic radiosurgery for the treatment of liver metastases / R. García, I. Santa-Olalla, J. L. Lopez Guerra [et al.] // *Reports of Practical Oncology and Radiotherapy: Journal of Great Poland Cancer Center in Poznan and Polish Society of Radiation Oncology*. – 2017. – Vol. 22, No. 2. – P. 111-117.

10. Stereotactic body radiotherapy for oligometastasis: opportunities for biology to guide clinical management / R. J. M. Correa, J. K. Salama, M. T. Milano, D. A. Palma // *Cancer Journal (Sudbury, Mass.)*. – 2016. – Vol. 22, No. 4. – P. 247-256.

11. Yuan Z. Y. Stereotactic body radiation therapy using the cyberknife® system for pa-

tients with liver metastases / Z.-Y. Yuan, M.-B. Meng, C.-L. Liu // *OncoTargets and therapy*. – 2014. – Vol. 7. – P. 915-923.

ОЦІНКА РАДІОХІРУРГІЧНОГО ЛІКУВАННЯ МЕТАСТАТИЧНИХ УРАЖЕНЬ ПЕЧІНКИ ПО ДАНИМ ПЕРВИННОГО МСКТ ТА МРТ АНАЛІЗУ З ПРОГНОЗУВАННЯМ ЛОКАЛЬНОЇ ВІДПОВІДІ

*Т.М. Бабкіна, О.В. Дзигар,
Н.Ю. Спіженко*

Стереотаксична радіохірургія (СРХ) – передбачає точну доставку високої дози за одну або кілька фракцій (від 1 до 6 фракцій) та максимальним щадним режимом до нормальної тканини печінки, що є альтернативою для неоперабельних пацієнтів.

Мета – оцінити та провести статистичний аналіз первинних результатів радіохірургічного лікування метастатичних утворень печінки.

Матеріали та методи. В період з 2014 по 2017рр. було обстежено та проліковано радіохірургічним методом 70 пацієнтів із метастатичними ураженнями печінки.

Впливи визначених факторів (ВКД, об'єм та кількість вогнищ) на подію локального контролю (регресу пухлини) досліджувалося із застосуванням моделі пропорційних ризиків Кокса.

Результати. Перевірена гіпотеза щодо наявності впливу на локальний контроль таких факторів як, об'єм вогнища, кількість вогнищ, ВКД. Визначені показники ризику (Hazard Ratio), що дозволяє оцінити зміну інтенсивності подій першого регресу пухлини після СРХ під впливом вказаних факторів: об'єм вогнища – HR=1,01 CL 95 % [1,00; 1,02], p=0,009; кількість вогнищ – HR= 0,76, CL 95 % [0,59; 0,98], p=0,036; ВКД (с/мм²) – HR =3,23 CL 95 % [1,11; 9,36], p=0,031.

Висновок. Встановлено статистично значущий вплив досліджуваних факторів (ВКД, об'єм вогнищ та кількість вогнищ) на першу відповідь метастатичних утворень після СРХ. Показник ВКД найбільш суттєво впливає на ризику першої відповіді пухлини на СРХ у порівнянні з такими факторами як кількість та об'єм вогнищ.

**ОЦЕНКА РАДИОХИРУРГИЧЕСКОГО
ЛЕЧЕНИЯ МЕТАСТАТИЧЕСКИХ
ПОРАЖЕНИЙ ПЕЧЕНИ
ПО ДАННЫМ ПЕРВИЧНОГО МСКТ
И МРТ АНАЛИЗА
С ПРОГНОЗИРОВАНИЕМ
ЛОКАЛЬНОГО ОТВЕТА**

*Т.М. Бабкина,
А.В. Дзигар,
Н.Ю. Спиженко*

Стереотаксическая радиохирurgia (СРХ) – предполагает точную доставку высокой дозы за одну или несколько фракций (от 1 до 6 фракций) и максимальным щадящим режимом до нормальной ткани печени, является альтернативой для неоперабельных пациентов.

Цель – оценить и провести статистический анализ первичных результатов радиохирurgicalического лечения метастатических образований печени.

Материалы и методы. В период с 2014 по 2017 гг., было обследовано и пролечено радиохирurgicalическим методом 70 пациентов с метастатическим поражением печени.

Влияния определенных факторов (ИКД, объем и количество очагов) на событие локального контроля (регресса опухоли) исследовалось с применением модели пропорциональных рисков Кокса.

Результаты. Проверена гипотеза о наличии влияния на локальный контроль таких факторов как: объем очага, количество очагов, ИКД. Определены показатели риска (Hazard Ratio), что позволяет оценить изменение интенсивности событий первого регресса опухоли после СРХ под влиянием указанных факторов: объем очага – HR = 1,01 CL 95 % [1,00; 1,02], p = 0,009; количества очагов – HR = 0,76, CL 95 % [0,59; 0,98], p = 0,036; ИКД (с / мм²) – HR = 3,23 CL 95 % [1,11; 9,36], p = 0,031.

Вывод. Установлено статистически значимое влияние исследуемых факторов (ИКД, объем очагов, количество очагов) на первый ответ метастатических образований после СРХ. Показатель ИКД наиболее существенно влияет на риски первого ответа опухоли на СРХ по сравнению с такими факторами как количество и объем очагов.

**EVALUATION
OF RADIOSURGICAL TREATMENT
OF METASTATIC LIVER
DAMAGE ACCORDING
TO PRIMARY CT
AND MRI ANALYSIS WITH
PREDICTIONS
THE LOCAL RESPONSE**

*T.M. Babkina,
O.V. Dzyhar,
N. Yu. Spizhenko*

Stereotactic Radiosurgery (SRS) involves the exact delivery of a high dose for one or more fractions (1 to 6 fractions) and the maximum gentle regimen to normal liver tissue, is an alternative for inoperable patients.

Purpose – to evaluate and analyze statistically primary results of SRS of metastatic liver lesions.

Materials and methods. On the basis of «Cyber Clinic» Spizhenko «in the period 2014-2017 70 patients with secondary tumor liver lesions were examined and treated with SRS.

Influences of certain factors (ADC, volume and number of lesions) on the event of local control (tumor regression) were investigated using the Cox proportional hazards model.

Results. The hypothesis of the presence of influence on local control of such factors as: the volume of the lesions, the number of lesions, the ADC is checked. The risk indices (Hazard Ratio) were determined, which makes it possible to estimate the change in the intensity of the events of the first tumor regression after SRS under the influence of these factors: the volume of the lesions was HR = 1.01 CL 95 % [1,00; 1,02], p = 0.009; number of lesions – HR = 0,76, CL 95 % [0,59; 0,98], p = 0,036; ADC (s / mm²) – HR = 3,23 CL 95 % [1,11; 9,36], p = 0.031.

Conclusion. The statistically significant influence of the investigated factors was determined: the ADC, the volume of the lesions, the number of lesions on the first response of metastatic formations after SRS. The ADC index most significantly affects the risks of the first tumor response to SRS in comparison with such factors as the number and volume of lesions.