

Оценка изменений структуры метастазов нейроэндокринных опухолей в печени после трансартериальной химиоэмболизации с помощью магнитно-резонансной томографии

М. Г. Лаптева*, О. Н. Сергеева, М. А. Шориков, Д. Ю. Францев,
Е. А. Колосов, Э. Р. Виршке, Б. И. Долгушин

НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии
им. Н. Н. Блохина» Минздрава России

Magnetic Resonance Imaging Assessment of Metastatic Neuroendocrine Tumor Textural Changes after Liver Transarterial Chemoembolization

M. G. Lapteva*, O. N. Sergeeva, M. A. Shorikov, D. Yu. Frantsev,
E. A. Kolosov, E. R. Virshke, B. I. Dolgushin

Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, N. N. Blokhin Russian Cancer
Research Center, Ministry of Healthcare of Russia

Реферат

Целью исследования являлись определение МРТ-параметров, отражающих изменения структуры метастазов нейроэндокринных опухолей (НЭО) в печени после трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ), и оценка их связи со временем жизни пациента до прогрессирования.

В исследование включен 31 пациент, страдающий метастазами НЭО в печени, которым выполнен 61 сеанс ТАХЭ. Проанализированы данные 108 парных МРТ-исследований, выполненных до и после процедуры. В солидной части целевых очагов до и после ТАХЭ количественно оценивали следующие показатели: измеряемый коэффициент диффузии (ИКД) и его неоднородность (стандартное отклонение – СО), интенсивность сигнала (ИС) на T1-взвешенных изображениях (T1-ВИ) до и после введения МР-контрастного средства (МРКС) и СО ИС на T1-ВИ в портовонозную фазу контрастного усиления.

В солидной части целевых очагов после ТАХЭ выявлено повышение ИКД ($p = 0,002$) и его СО ($p = 0,006$), уменьшение степени накопления МРКС в артериальную ($p = 0,016$) и портовонозную ($p = 0,004$) фазы, увеличение скорости вымывания МРКС ($p = 0,016$) и СО ИС на T1-ВИ в пор-

* Лаптева Мария Георгиевна, аспирант, врач-рентгенолог НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.

Адрес: 115448, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.

Тел.: +7 (915) 033-01-31. Электронная почта: mglapteva@inbox.ru

Lapteva Mariya Georgiyevna, Postgraduate, Radiologist, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, the N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Healthcare of Russia.

Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115448, Russia.

Phone number: +7 (915) 033-01-31. E-mail: mglapteva@inbox.ru

товенозную фазу контрастирования ($p = 0,026$). Положительными прогностическими факторами, связанными со временем до прогрессирования, оказались повышение ИКД и его СО, снижение накопления МРКС в портовоенозную фазу.

Использование МРТ-параметров, характеризующих изменение структуры солидного компонента метастазов НЭО в печени после ТАХЭ (ИКД и накопление МРКС), позволяет более точно спрогнозировать время до прогрессирования заболевания и персонализировано подойти к определению интервалов наблюдения за пациентами.

Ключевые слова: трансартериальная химиоэмболизация, метастазы в печени, оценка эффективности лечения, нейроэндокринные опухоли.

Abstract

Purpose — to identify MRI parameters suitable for assessment of metastatic neuroendocrine tumor (mNET) textural changes after liver transarterial chemoembolization (TACE) and their relationship with the progression-free survival.

Thirty one hepatic mNET patients undergone 61 TACE procedures were enrolled in the study. One hundred eight pairwise (pre- and post-TACE) MRI studies were analyzed. Before and after TACE we measured apparent diffusion coefficient (ADC) and its standard deviation (SD), MR contrast agent (MRCA) uptake dynamics and signal intensity (SI) SD on portal phase T1 WI in the tumor solid component.

The solid portions of target mNET demonstrate the following MRI changes after TACE: increase of ADC values ($p = 0,002$) and its SD ($p = 0,006$), decrease of MRCA accumulation on arterial ($p = 0,016$) and portal ($p = 0,004$) phases, increase of both MRCA wash-out time ($p = 0,016$) and SI SD on portal phase T1-WI ($p = 0,026$). The increase of ADC values and its SD and decrease in MRCA accumulation on portal phase were significantly associated with increase to progression free survival.

Assessment of MRI parameters (ADC and MRCA accumulation) reflecting NET textural changes after liver TACE may be useful for accurate prediction of time to disease progression and personalization of MRI follow-up schedule.

Key words: Transarterial Chemoembolization, Liver Metastases, Evaluation of Treatment Effect, Neuroendocrine Tumors.

Актуальность

НЭО — это гетерогенная группа новообразований, развивающихся из клеток диффузной эндокринной системы. Заболеваемость НЭО составляет до 5,25 пациента на 100 тысяч населения в год и имеет тенденцию к росту. Большая часть (до 75 %) больных к моменту установления диагноза имеет метастазы в печени, причем преобладающим паттерном поражения являются множественные билобарные очаги (до 85 % наблюдений), что резко ограничивает показания к резекционной хирургии при данной нозологии. Чаще всего у этих пациентов применяется

лекарственная терапия (биотерапия, химиотерапия, таргетная терапия) и/или локорегионарное лечение, к которому относятся внутрисосудистые вмешательства (эмболизация, химиоэмболизация, радиоэмболизация печеночных артерий, питающих опухоль) и методы локальной деструкции. ТАХЭ это эффективный рентгенохирургический метод лечения неоперабельных больных с печеночными метастазами НЭО, основанный на снижении притока артериальной крови из бассейна печеночной артерии к метастазу за счет внутрисосудистого введения эмболи-

зирующих материалов, а также местном воздействии цитостатиков [1].

Одним из наиболее интересных последствий ТАХЭ печени при метастазах НЭО является то, что, по данным ряда авторов, клиническое улучшение у пациентов наступает значительно чаще, чем отмечается объективный ответ. Кроме того, было показано, что стандартные визуализационные методы оценки эффективности ТАХЭ, базирующиеся на размерах очагов и некротических зон, не обладают достаточной чувствительностью и прогностической ценностью в отношении продолжительности жизни до прогрессирования [8].

Причина такого несоответствия между инструментальными данными, состоянием и прогнозом жизни пациента может заключаться в том, что для оценки эффективности ТАХЭ при этой патологии используются исходно разработанные для гепатоцеллюлярного рака (ГЦР) и неадаптированно перенесенные КТ-критерии. При этом упускается из виду значительное отличие как визуализационной семиотики, так и клинического течения метастазов НЭО от других, более часто встречающихся первичных и вторичных злокачественных новообразований печени. Вероятно, метастазы НЭО реагируют на ТАХЭ не столько макрофокальными сосудистыми некрозами, с их последующей резорбцией и уменьшением размеров очагов, что свойственно для ГЦР, сколько диффузными изменениями структуры опухолевой ткани, приводящими к уменьшению гормонопродукции и другим позитивным клиническим эффектам. МРТ представляется наиболее подходящим методом для проверки этой гипотезы в силу ее

высокого контраста в отношении мягких тканей и исходной мультимодальности.

В настоящий момент для наблюдения за пациентами после ТАХЭ чаще всего применяются произвольно принятые в конкретной клинике промежутки времени, которые могут являться недостаточными в случае наличия быстро растущих очагов и, наоборот, слишком частыми для больных с хорошим ответом. Своевременная и правильная оценка опухолевого ответа на ТАХЭ может изменить тактику ведения пациента и потенциально улучшить прогноз [8].

Цель: выявить МРТ-параметры, отражающие изменения структуры метастазов НЭО в печени после ТАХЭ, и оценить их связь со временем жизни пациента до прогрессирования.

Материалы и методы

В исследование был включен 31 пациент (8 мужчин и 23 женщины), страдающий нерезектабельными метастатическими НЭО печени в возрасте от 40 до 74 лет на момент первой ТАХЭ. Морфологическая верификация диагноза проводилась всем больным при анализе материала, полученного из первичной опухоли и/или метастазов печени при хирургических вмешательствах, щипцовой или сог-биопсии. Степень дифференцировки опухолевой ткани была оценена в соответствии с классификацией ВОЗ 2010 г. на основании индекса Ki-67 и митотического индекса, так как на момент установления диагноза пациентам, участвующим в исследовании, пересмотр классификации ВОЗ от 2017 г. еще не применялся [17]. Опухоли были определены как G1 в 12 наблюдениях, как G2 в 13 наблюдениях и как G3 в 4 наблюдениях. В 2 случаях степень дифферен-

цировки не была установлена. Уточнить локализацию первичного очага удалось у 26 (84 %) больных: поджелудочная железа (n = 12), тонкая кишка (n = 9), легкое (n = 2), толстая кишка (n = 1), желудок (n = 1), шейка матки (n = 1).

В рамках работы проведена оценка 61 сеанса ТАХЭ (от 1 до 5 процедур у больного), выполненных в период с 2010 г. по май 2018 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. 27 (44,3 %) интервенционных вмешательств выполнялись пациентам впервые, а 34 (54,7 %) являлись повторными. Методика ТАХЭ включала в себя выполнение селективной или суперселективной катетеризации печеночных артерий с последующим введением химиоэмболизирующих агентов, в качестве которых использовались смеси липиодола с цитостатиками (55 вмешательств), насыщаемые сферы Nерашере (5 вмешательств) или DC Bead (1 вмешательство) с адсорбированными на них цитостатическими препаратами.

Проанализированы данные 108 МРТ, выполненных на аппарате Magnetom Espree 1,5 T (Siemens, Германия) с использованием многоканальной 12-элементной приемной катушки «для тела» за 3–86 дней (медиана 26 дней) до ТАХЭ и через 17–108 дней (медиана 54 дня) после него. Время между МРТ составило от 24 до 182 дней (медиана 84 дня). Данные 63 (58,3 %) исследований были оценены ретроспективно. 45 (41,7 %) МРТ были выполнены проспективно.

При анализе данных исследований использованы следующие последовательности:

1. Диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) на основе эхопланарной импульсной последователь-

ности с подавлением сигнала от жировой ткани частотно селективным инвертирующим импульсом и построением ИКД-карт со следующими параметрами: поле зрения 380 мм, матрица изображения 128 × 128, толщина среза 6 мм, количество накоплений = 6, TR / TE = 2100 мс / 73 мс, β-фактор = 0, 50, 100, 400, 800 с/мм².

2. T1-ВИ на основе градиентного эха с помощью трехмерной (3D) импульсной последовательности VIBE с частотным подавлением сигнала от жировой ткани в аксиальной проекции до введения МРКС со следующими параметрами: поле зрения 300 мм, матрица изображения 134 × 256, толщина среза 3,5 мм, количество накоплений = 1, TR / TE / flip angle = 5,43 мс / 2,39 мс / 15°.
3. T1-ВИ 3D VIBE с частотным подавлением сигнала от жировой ткани в аксиальной проекции после введения МРКС с теми же параметрами, что и до контрастного усиления, выполненные в артериальную (через 5 с после появления МРКС в брюшном отделе аорты), портоинозную (через 40 с) и отсроченную (1 мин 50 с) фазы.

В области интереса (region of interest ROI), которая соответствовала округлому участку в солидной части целевых очагов в аксиальной проекции на ИКД-картах площадью примерно 0,3 см² (около 5 пикселей), измерялись количественные показатели значения ИКД и его неоднородности (СО). Для оценки изменений контрастного усиления аналогичным образом были выделены ROI на T1-ВИ VIBE на идентичном участке 0,3 см² (около 12 пикселей) до введения МРКС и во все фазы кон-

трастирования. Затем были построены графики зависимости ИС в процентном отношении к ИС на прекоонтрастном изображении от времени. Для нормировок использовались показатели отношения ИС, измеренные на участке около $0,3 \text{ см}^2$ (около 12 пикселей) в неизменной паренхиме печени в соответствующую фазу контрастирования к ИС на прекоонтрастном изображении. Также определяли СО ИС в солидной части метастаза в портоинозную фазу контрастирования.

При корреляционном анализе для оценки динамики размера солидного компонента узла в случае отсутствия в очаге зон некротических/фиброзных изменений, за которые принимались участки, не накапливающие МРКС в артериальную и портоинозную фазы контрастирования, измерялся максимальный диаметр метастаза в аксиальной проекции, а при наличии толщина солидного компонента по их периметру.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с использованием программы StatSoft Statistica 10. При анализе выживаемости пациентов без прогрессирования критериями прогрессирования заболевания было появление новых метастатических очагов в печени, увеличение размеров метастазов более чем на 30 % за счет роста солидного компонента или прогрессирование по клинико-биохимическим показателям. Регрессионный анализ данных осуществлялся в программе «Фактор — Наука — Медицина» — программа простого статистического и регрессионно-факторного анализа в области медицины (свидетельство Федеральной службы по интеллектуальной собственности, патентам и товарным знакам № 2006613750).

Результаты и их обсуждение

В проведенном исследовании было выявлено достоверное повышение ИКД в солидной части целевых очагов после ТАХЭ ($p = 0,0017$, $n = 47$, медиана изменений 17 %). Динамика ИКД имеет прямую корреляцию с временем до прогрессирования (в группе больных ($n = 22$), у которых зафиксировано прогрессирование, коэффициент Спирмена = 0,439) и обратную корреляцию с изменением размеров солидной части метастазов ($n = 47$, коэффициент Спирмена = $-0,514$).

Клинический пример

Пациентке Е., 53 года, страдающей метастазами НЭО головки поджелудочной железы, продуцирующими адренокортикотропный гормон (АКТГ), проведена ТАХЭ печени с выраженным положительным клиническим и лабораторным ответом (снижение уровня АКТГ и кортизола в крови, рис. 1, а) [14]. По данным МРТ через 1 мес после интервенционного вмешательства отмечалось некоторое увеличение диаметра таргетного очага (рис. 1, а, г). В то же время имело место выраженное уменьшение ИС опухолевой ткани на ДВИ при $b = 800$ (рис. 1, б, д) и повышение ИКД (рис. 1, в, е). Через 4 мес после процедуры клинико-биохимический ответ сохранялся, а на МР-изображениях целевые очаги практически перестали определяться (рис. 1, ж). Таким образом, в данном примере изменение ИКД оказалось более ранним показателем эффективности ТАХЭ, чем размеры метастаза.

СО ИКД в солидной части очагов также статистически достоверно возрастало после ТАХЭ ($p = 0,0059$, $n = 47$, медиана изменений 27 %). Выявлена обратная корреляция между динамикой этого показателя с изменением размеров солид-

ной части метастазов ($n = 47$, коэффициент Спирмена = $-0,521$). Увеличение СО

ИКД после ТАХЭ в солидной части таргетных очагов более 50 % является поло-

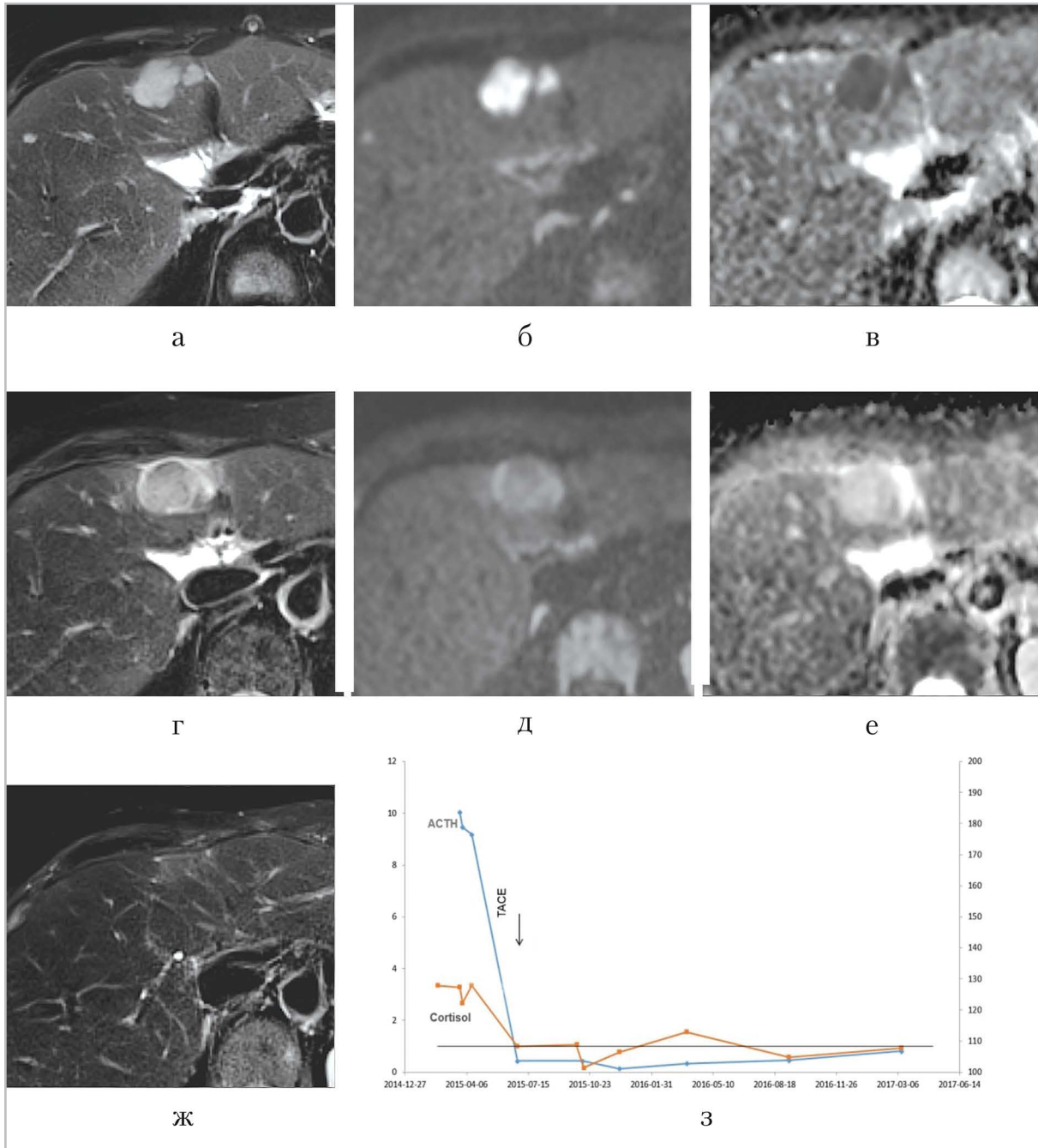


Рис. 1. МР-томограммы органов брюшной полости в аксиальной проекции до ТАХЭ: *а* – T2 BLADE FS; *б* – ДВИ ($b = 800$); *в* – ИКД-карта; МР-томограммы органов брюшной полости в аксиальной проекции через 1 мес после ТАХЭ; *г* – T2 BLADE FS; *д* – ДВИ ($b = 800$); *е* – ИКД-карта. МР-томограмма органов брюшной полости в аксиальной проекции, T2 BLADE FS через 4 мес после ТАХЭ (*ж*); график изменения уровня АКТГ и кортизола в крови (*з*)

жительным прогностическим фактором и связано с более длительным временем до прогрессирования заболевания ($n = 47$, $p = 0,009$; рис. 2). Отношение СО ИКД после ТАХЭ к СО ИКД до ТАХЭ в группе пациентов, имеющих прогрессирование в течение года, ниже, чем в группе случаев без прогрессирования.

Выявлено достоверное снижение накопления МРКС опухолевой тканью в артериальную фазу ($n = 52$, $p = 0,016$, медиана изменений 6,4 %). Отмечается прямая корреляция между динамикой этого показателя с изменением размеров солидной части метастазов ($n = 52$, коэффициент Спирмена = 0,333).

Накопление МРКС в портоvenозную фазу контрастирования статистически достоверно снижается после

ТАХЭ ($n = 54$, $p = 0,004$, медиана изменений 7,8 %; рис. 3, а, б). Уменьшение степени накопления МРКС в портоvenозную фазу контрастирования более чем на 8,4 % является положительным прогностическим фактором и связано с более длительным временем до прогрессирования заболевания ($n = 54$, $p = 0,032$; рис. 4).

В ходе проведенного исследования не обнаружено статистически достоверных изменений степени накопления МРКС в отсроченную фазу контрастирования после ТАХЭ и корреляцию данного параметра со временем жизни пациентов до прогрессирования.

Для оценки скорости вымывания МРКС из опухолевой ткани использовалось отношение ИС в отсроченную

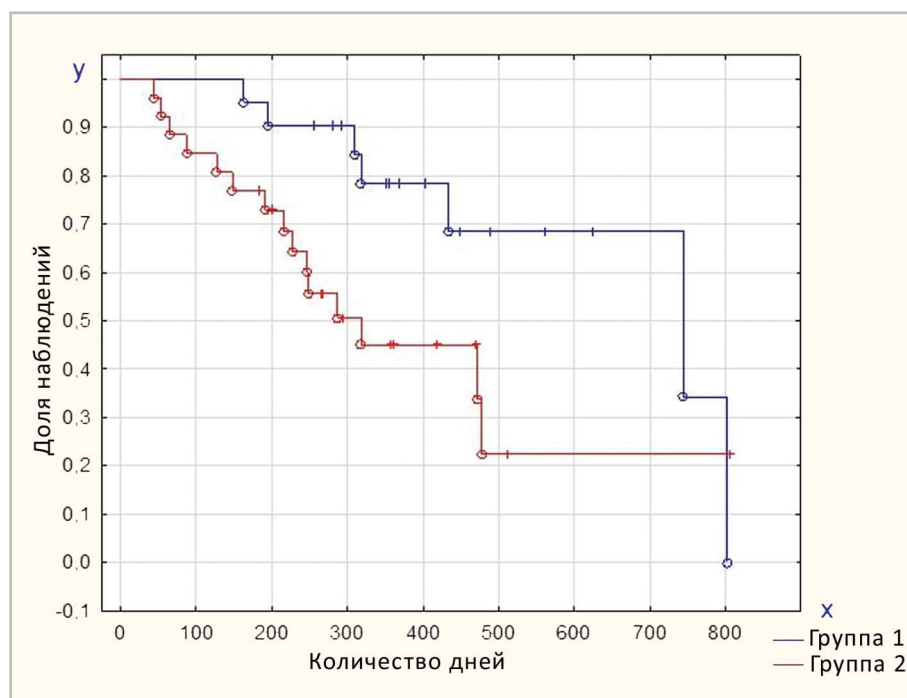


Рис. 2. Анализ выживаемости пациентов без прогрессирования по методике Каплана – Мейера. Группа 1 (синяя линия) – случаи повышения СО ИКД более 50 % в солидной части очага после ТАХЭ ($n = 21$); группа 2 (красная линия) – случаи повышения СО ИКД менее 50 % в солидной части очага после ТАХЭ или его снижения ($n = 26$). Ось x – количество дней (Complete (o) – время до прогрессирования заболевания, Censored (+) – время до последнего визита пациента в случае отсутствия прогрессирования); ось y – доля наблюдений

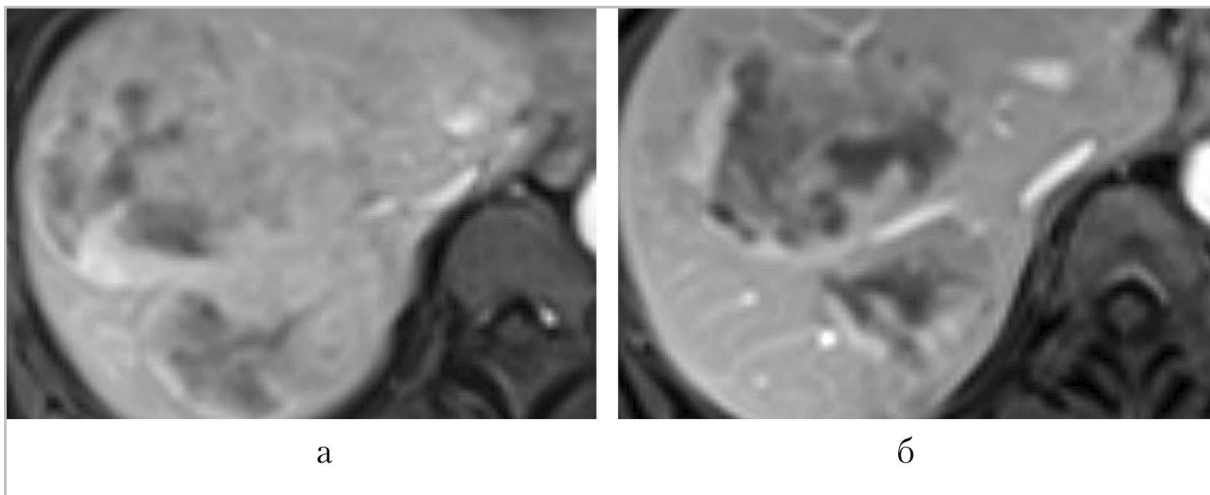


Рис. 3. МР-томограммы органов брюшной полости, T1 VIBE в портовоензную фазу контрастирования, аксиальная проекция: *а* – до ТАХЭ; *б* – после ТАХЭ

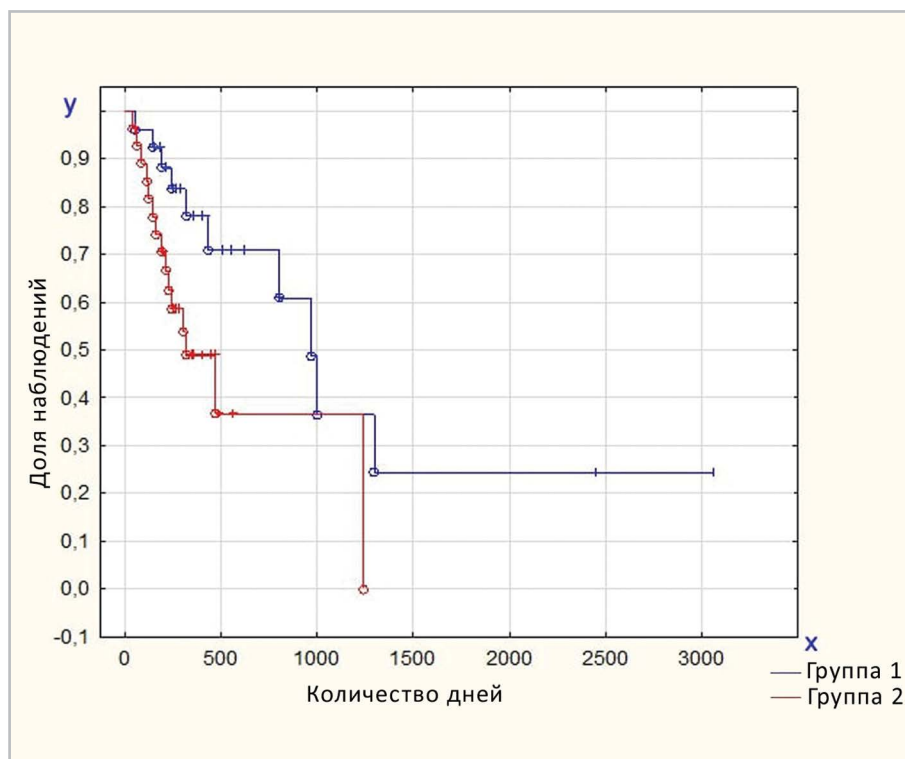


Рис. 4. Анализ выживаемости пациентов без прогрессирования по методике Каплана - Мейера в зависимости от изменения степени накопления МРКС в портовоензную фазу в солидной части очага после ТАХЭ. Группа 1 (*синяя линия*) – случаи уменьшения степени накопления МРКС в портовоензную фазу более 8,4 % в солидной части очага после ТАХЭ (n = 26); группа 2 (*красная линия*) – случаи уменьшения степени накопления МРКС менее 8,4 % в портовоензную фазу или его увеличения (n = 28). Ось *x* – количество дней (Complete (o) – время до прогрессирования заболевания, Censored (+) – время до последнего визита пациента в случае отсутствия прогрессирования); ось *y* – доля наблюдений

фазу контрастирования к ИС в портовенозную фазу. Данный показатель увеличивался после ТАХЭ ($n = 48$, $p = 0,016$, медиана изменений 6,5 %) и его динамика имела обратную корреляцию с динамикой размеров солидной части очагов ($n = 48$, коэффициент Спирмена = $-0,357$). В группе случаев, когда ТАХЭ проводилось впервые, изменения в очагах были более выражены, чем после повторных вмешательств.

СО ИС на Т1-ВИ в портовенозную фазу контрастирования увеличивалось после ТАХЭ ($n = 54$, $p = 0,026$, медиана изменений 21,6 %) и имело обратную корреляцию с изменением размеров солидного компонента очагов ($n = 54$, коэффициент Спирмена = $-0,357$).

Регрессионный анализ оценки значимости динамики ИКД, неоднородности на Т1-ВИ в портовенозную фазу контрастирования и на ИКД-картах, степени накопления и скорости вымывания МРКС по критерию «изменение размеров солидного компонента целевых очагов» позволяет получить весовую функцию высокой адекватности реальной зависимости ($F/F_{кр} = 0,528/1,5$), при $n = 38$ с ошибкой всего 32 % от критического значения ошибки по критерию Фишера. Наиболее значимыми факторами, связанными с уменьшением солидного компонента опухоли, оказались увеличение ИКД и снижение степени накопления МРКС в артериальную фазу контрастирования (рис. 5).

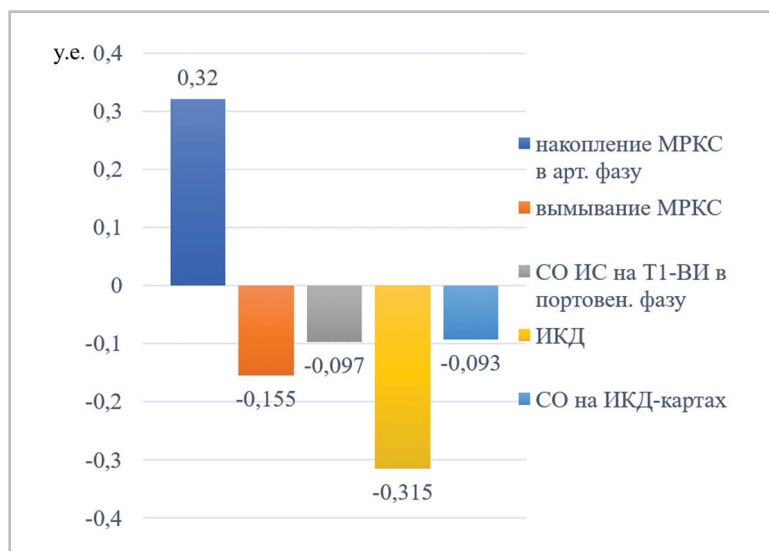


Рис. 5. Весовые вклады регрессионно-факторного анализа факторов динамики ИКД, неоднородности на Т1-ВИ в портовенозную фазу контрастирования и на ИКД-картах, степени накопления и скорости вымывания МРКС по критерию «изменение размеров солидного компонента целевых очагов» (адекватность реальной зависимости по критерию Фишера $F/F_{кр} = 0,528/1,5$ при $n = 38$). Вес (F) факторов: наибольший положительный вклад (+ 0,32 у.е.) приходится на фактор накопления МРКС в артериальную фазу; наибольший отрицательный вклад ($-0,315$ у.е.) приходится на значение ИКД; вклады факторов вымывания МРКС ($-0,155$ у.е.), СО на Т1-ВИ в портовенозную фазу ($-0,097$ у.е.) и СО на ИКД-картах ($-0,093$ у.е.) имеют отрицательный характер и не превышают 50 и 30 % соответственно от максимальных значений; у.е. — условные единицы, эквивалентные единицам размерности критерия

Для исключения влияния вероятных изменений паренхимы печени после ТАХЭ на результаты исследования был проведен анализ ее ИС до и после интервенционного вмешательства по отношению к ИС правых паравертебральных мышц. Результаты показали отсутствие каких-либо статистически значимых изменений ИС паренхимы печени.

Обсуждение

Рутинные методы оценки эффективности ТАХЭ методами лучевой диагностики, такие, как RECIST 1.1 [15], базируются на анатомической информации о размерах метастатических узлов до и после лечения. По данным литературы эффект ТАХЭ в подавляющем большинстве случаев (до 88,4 %) классифицируется по RECIST 1.1 как стабилизация заболевания (табл.), однако прогноз у пациентов в этой группе может существенно отличаться. Для учета изменений размеров жизнеспособной опухолевой ткани после лечения был предложен modified RECIST (mRECIST), изначально разработанный для ГЦР. Данные

критерии основаны на оценке наибольшего диаметра в аксиальной плоскости солидной части опухолевого узла, накапливающей МРКС в артериальную фазу, что позволяет дифференцировать жизнеспособную опухолевую ткань от нежизнеспособной [10]. Некоторые авторы отмечают, что оценка эффекта ТАХЭ у пациентов с печеночными метастазами НЭО в соответствии с RECIST 1.1 и mRECIST не коррелирует с выживаемостью [8, 13].

Описанные выше методы не принимают во внимание диффузные изменения, происходящие в солидной части метастазов, которые отражают динамику суммарной опухолевой нагрузки на организм, существенно влияющей на состояние пациента. Кроме того, уменьшение диаметра метастазов является поздним критерием оценки эффективности лечения из-за относительно медленного удаления макромолекулярных остатков опухолевой клетки из межклеточного пространства после ее гибели [6].

Значение ИКД зависит от многих факторов, включая вязкость жидкости,

Оценка ответа метастазов НЭО печени после ТАХЭ согласно RECIST 1.1

Исследование	n	Полный ответ	Частичный ответ, абс. (%)	Стабилизация заболевания, абс. (%)	Прогрессирование заболевания, абс. (%)
М. Г. Лаптева и соавт. [4]	61	0	3 (4,9)	54 (88,4)	4 (6,8)
Е. Liapi et al. [10]	26	0	6 (23,1)	19 (73,1)	1 (3,8)
Г. С. Козупица и соавт. [2]	14	0	1 (7,1)	11 (78,6)	3 (21,4)
V. G. Halappa et al. [8]	71	3 (4,2)		68 (95,8)	
S. Sahu et al. [13]	51	1 (2)		50 (98)	

объем внеклеточного пространства, целостность и проницаемость клеточных мембран [16]. Более низкие значения ИКД ассоциированы с высокой клеточностью ткани и небольшим объемом межклеточного пространства, что было продемонстрировано в исследованиях глиомы головного мозга и гепатоцеллюлярной карциномы [18]. Развитие некроза опухолевой ткани приводит к повреждению и разрушению клеточных мембран и характеризуется повышением ИКД. Возможность дифференцировать жизнеспособную и некротизированную ткань демонстрирует потенциал использования ДВИ для раннего выявления и оценки изменений опухоли, возникающих в ответ на лечение, что было показано в исследованиях, посвященных оценке эффективности химиолучевой терапии у пациентов, страдающих злокачественными глиомами и первичными опухолями костей, радиотерапии аденокарциномы поджелудочной железы [7]. По данным литературы с помощью ДВИ возможна оценка ответа на лечение за несколько месяцев до видимых изменений объема опухолевой ткани [16]. Потенциал использования ИКД для оценки ответа на ТАХЭ был продемонстрирован в отношении гепатоцеллюлярной карциномы [9]. Данные о повышении ИКД в метастазах НЭО после ТАХЭ уже были опубликованы [11]. Результаты проведенного исследования показали возрастание как значения ИКД, так и его неоднородности (количественно выразившимся в повышении СО) в солидной части узлов после ТАХЭ и положительную связь данных параметров со временем до прогрессирования заболевания.

Опухолевый процесс, как правило, характеризуется активным ангиогене-

зом, пониженной сопротивляемостью сосудов и повышенной проницаемостью сосудистой стенки, что приводит как к быстрому и активному накоплению МРКС, так и к его быстрому вымыванию. Таким образом, снижение интенсивности накопления МРКС в артериальную и венозные фазы по сравнению с данными исследования, выполненного до лечения, позволяет косвенно судить о степени некротических изменений, произошедших в солидной части метастазов. Некоторые авторы отмечали снижение контрастного усиления опухолевой ткани метастазов нейроэндокринных опухолей в печени после ТАХЭ как в артериальную так и в портовенозную фазу [11]. Было выявлено снижение накопления МРКС в портовенозную фазу, что является положительным прогностическим фактором ответа на ТАХЭ, в литературе аналогичная зависимость (в артериальную фазу) описана при оценке эффективности радиоэмболизации метастатических НЭО печени с ^{90}Y [5].

На скорость вымывания МРКС из опухолевой ткани влияет объем внеклеточного внесосудистого пространства, где происходит накопление МРКС. Чем оно больше, тем больше времени требуется для возвращения контрастного вещества в сосудистое русло. После ТАХЭ помимо снижения кровотока в опухолевой ткани в ответ на ишемию развиваются некротические изменения, сопровождающиеся разрушением клеточных стенок и соответственно нарастанию объема интерстициального пространства, что в совокупности приводит к увеличению времени вымывания МРКС, которое наблюдалось в проведенном исследовании. Такой тип ответа опухолевой ткани на лечение был описан в отношении некоторых злокачественных заболеваний [3].

Кроме того, в литературе встречаются данные об увеличении времени вымывания МРКС участками ранних фиброзных изменений, возникающих в опухолевой ткани на фоне лечения.

Ограничением исследования является оценка отдаленных результатов с помощью суррогатного параметра — времени до прогрессирования, поскольку ограниченное время исследования и сравнительно большая продолжительность жизни больных метастатическими НЭО G1 и G2 не позволили использовать «золотой стандарт» — общую выживаемость. Продолжительность жизни до прогрессирования значимо коррелирует с общей выживаемостью при различных онкологических нозологиях (колоректальный рак, рак поджелудочной железы, яичников, легких), по крайней мере, при первых линиях терапии [12]. Хотя в доступной литературе нет подобных корреляционных работ для НЭО, время жизни до прогрессирования широко используется во многих работах по их лечению.

Вывод

Использование данных не только изменений размеров узла, но и его структуры по ДВИ и степени накопления МРКС позволяет более точно спрогнозировать время до прогрессирования заболевания и персонализировано подойти к определению интервалов наблюдения за пациентами.

Список литературы/ References

1. Нейроэндокринные опухоли: Общие принципы диагностики и лечения. Под ред. проф. В. А. Горбуновой. Москва, Кодекс. 2015. 445 с.
Neuroendocrine tumors. General principles of diagnosis and treatment. Ed. by

prof. V. A. Gorbunova. Moscow, Kodex. 2015. 445 p. (in Russian).

2. Козупица Г. С., Попов А. А., Поляруш Н. Ф., Скупченко А. В. Метастазы рака нейроэндокринных опухолей в печень после химиоэмболизации: сравнение критериев оценки объективного ответа // Проблемы современной медицины: актуальные вопросы. 2015. 202 с.
Kozupitsa G. S., Popov A. A., Polyarush N. F., Skupchenko A. V. Liver Metastatic Neuroendocrine tumors after chemoembolization: a comparison of the objective assessment response criteria. *Problemy sovremennoy meditsiny: aktual'nyye voprosy*. 2015. 202 p. (in Russian).
3. Комяков А. В., Мищенко А. В., Петрова А. С. и соавт. Магнитно-резонансная томография в оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии рака молочной железы // Учен. зап. СПбГМУ им. акад. И. П. Павлова. 2017. Т. XXII. № 4. С. 65 – 69.
Komyakov A. V., Mishchenko A. V., Petrova A. S. et. al. Magnetic resonance imaging in assessing the neoadjuvant chemotherapy effect for breast cancer. *Uchenyye zapiski SPbGMU im. akad. I. P. Pavlova*, 2017. T. XXII № 4. P. 65 – 69 (in Russian).
4. Лантева М. Г., Шориков М. А., Францев Д. Ю. Оценка изменений данных МРТ после трансартериальной химиоэмболизации метастатических нейроэндокринных опухолей печени // Актуальные проблемы гепатопанкреатобилиарной хирургии. Матер. XXIV Междунар. конгресса Ассоциации гепатопанкреатобилиарных хирургов стран СНГ. 2017. С. 247–248.
Lapteva M. G., Shorikov M. A., Frantsev D. Yu. Assessment of changes in MRI data after transarterial chemoembolization of metastatic neuroendocrine liver tumors. *Aktual'nyye problemy gepato-*

- pankreatobiliarnoy khirurgii. Materialy XXIV Mezhdunar. kongressa Assotsiatsii gepatopankreatobiliarnykh khirurgov stran SNG. 2017. P. 247–248 (in Russian).
5. *Ceelen F., Theisen D., Albniz X. G. et al.* Towards new response criteria in neuroendocrine tumors: Which changes in MRI parameters are associated with longer progression-free survival after radioembolization of liver metastases? // *J. Magn. Reson. Imag.* 2015. P. 361–368.
 6. *Cuneo K. C., Chenevert T. L., Ben-Josef E. et al.* A pilot study of diffusion-weighted MRI in patients undergoing neoadjuvant chemoradiation for pancreatic cancer // *Transl. Oncol.* 2014. P. 644–649.
 7. *Dalah E., Erickson B., Oshima K. et al.* Correlation of ADC with pathological treatment response for radiation therapy of pancreatic cancer // *Transl. Oncol.* 2018. P. 391–398.
 8. *Halappa V. G., Corona-Villalobos C. P., Bonenkamp S., Li Z., Reyes D. K., Cosgrove D.* Neuroendocrine liver metastasis treated by using intraarterial therapy: volumetric functional imaging biomarkers of early tumor response and survival // *Radiol.* 2013. V. 2. P. 266.
 9. *Kamel I. R., Bluemke D. A., Eng J. et al.* The role of functional MR imaging in the assessment of tumor response after chemoembolization in patients with hepatocellular carcinoma // *J. Vasc. Interv. Radiol.* 2006. V. 3. P. 505–512.
 10. *Lencioni R., Llovet J.* Modified RECIST (mRECIST) assessment for hepatocellular carcinoma // *Semin Liver Dis.* 2010. V. 30. P. 52–60.
 11. *Liapi E., Georgiades C. S., Bluemke D. A. et al.* Functional MRI evaluation of tumor response in patients with neuroendocrine hepatic metastasis treated with transcatheter arterial // *AJR Am. J. Roentgenol.* 2008. P. 67–73.
 12. *Petrelli F., Coimu A., Borgonovo K., Cabiddu M., Barni S.* Progression-free survival as surrogate endpoint in advanced pancreatic cancer: meta-analysis of 30 randomized first-line trials // *Hepatobiliary Pancreat. Dis. Int.* 2015. V. 14. P. 124–131.
 13. *Sahu S., Scherthaner R., Ardon R. et al.* Imaging biomarkers of tumor response in neuroendocrine liver metastases treated with transarterial chemoembolization: can enhancing tumor burden of the whole liver help predict patient survival? // *Radiol.* 2016.
 14. *Shorikov M. A., Sergeeva O. N., Virshke E. R., Panov V. O.* Spleen volume evolution in course of ACTH-ectopic syndrome due to pancreatic neuroendocrine tumor liver metastases. A case report and literature review // *Russ. Elect. J. Radiol.* 2016. V. 6. P. 108–116.
 15. *Therasse P., Eisenhauer E. A., Verweij J.* RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment // *Eur. J. Cancer.* 2006. V. 8. P. 1031–1039.
 16. *Thoeny H. C., Ross B. D.* Predicting and monitoring cancer treatment response with diffusion-weighted MRI // *J. Magn. Reson. Imaging.* 2010. V. 32. P. 2–16.
 17. *Ueda Y., Toyama H., Fukumoto T., Ku Y.* Prognosis of Patients with neuroendocrine neoplasms of the pancreas according to the world health organization 2017 classification // *J. pancreas.* 2017. V. 6. P. 537–545.
 18. *Yu J., Park H. C., Lim D. H. et al.* The role of diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the treatment response evaluation of hepatocellular carcinoma patients treated with radiation therapy // *Int. J. Radiat. Oncol. Biol. Phys.* 2014. V. 4. P. 814–821.

Сведения об авторах

Лаптева Мария Георгиевна, аспирант, врач-рентгенолог НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.
Адрес: 115448, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.
Тел.: +7 (915) 033-01-31. Электронная почта: mglapteva@inbox.ru

Lapteva Mariya Georgiyevna, Postgraduate, Radiologist, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, the N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Healthcare of Russia.
Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115448, Russia.
Phone number: +7 (915) 033-01-31. E-mail: mglapteva@inbox.ru

Сергеева Ольга Николаевна, кандидат медицинских наук, старший научный сотрудник лаборатории интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.
Адрес: 115448, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.
Тел.: +7 (905) 721-73-62. Электронная почта: 7s_olga@mail.ru

Sergeyeva Ol'ga Nikolayevna, Ph.D. Med., Senior Researcher Laboratory of Interventional Radiology of the, Research Institute of Clinical and experimental Radiology, the N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Healthcare of Russia.
Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115448, Russia.
Phone number: +7 (905) 721-73-62. E-mail: 7s_olga@mail.ru

Шориков Максим Андреевич, аспирант, врач-рентгенолог НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.
Адрес: 115448, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.
Тел.: +7 (916) 175-17-14. Электронная почта: mshorikov@gmail.com

Shorikov Maxim Andreevich, Postgraduate, Radiologist, Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, the N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Healthcare of Russia.
Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115448, Russia.
Phone number: +7 (916) 175-17-14. E-mail: mshorikov@gmail.com

Францев Дмитрий Юрьевич, аспирант, врач-рентгенолог НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.
Адрес: 115448, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.
Тел.: +7 (916) 631-93-15. Электронная почта: frantsev_d@mail.ru

Frantsev Dmitriy Yur'yevich, Postgraduate, Radiologist Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, the N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Healthcare of Russia.
Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115448, Russia.
Phone number: +7 (916) 631-93-15. E-mail: frantsev_d@mail.ru

Колосов Евгений Анатольевич, инженер-эффективщик ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.
Адрес: 115448, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.
Тел.: +7 (915) 091-92-95. Электронная почта: factor-prog@yandex.ru

Kolosov Evgeniy Anatol'yevich, Effective Engineer the N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Healthcare of Russia.
Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115448, Russia.
Phone number: +7 (915) 091-92-95. E-mail: factor-prog@yandex.ru

Виршке Эдуард Рейнгольдович, доктор медицинских наук, заведующий лабораторией интервенционной радиологии НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.
Адрес: 115448, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.
Тел.: +7 (903) 185-59-59. Электронная почта: virshke@mail.ru

Virshke Eduard Reingol'dovich, Ph.D. Med., Head of Laboratory of Interventional Radiology, Research Institute of Clinical and experimental Radiology, the N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Healthcare of Russia.
Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115448, Russia.
Phone number: +7 (903) 185-59-59. E-mail: virshke@mail.ru

Долгушин Борис Иванович, академик РАН, профессор, директор НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России.
Адрес: 115448, г. Москва, Каширское шоссе, д. 24.
Тел.: +7 (903) 720-47-33. Электронная почта: dolgushinb@mail.ru

Dolgushin Boris Ivanovich, Academician, Professor, Director Research Institute of Clinical and Experimental Radiology, the N. N. Blokhin Russian Cancer Research Center, Ministry of Healthcare of Russia.
Address: 24, Kashirskoe shosse, Moscow, 115448, Russia.
Phone number: +7 (903) 720-47-33. E-mail: dolgushinb@mail.ru

Финансирование исследования и конфликт интересов.

Исследование не финансировалось какими-либо источниками. Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.