

## МРТ-ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ ТРАНСАРТЕРИАЛЬНОЙ ХИМИОЭМБОЛИЗАЦИИ ПЕЧЕНИ У ПАЦИЕНТОВ С МЕТАСТАЗАМИ НЕЙРОЭНДОКРИННЫХ ОПУХОЛЕЙ

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

Национальный медицинский исследовательский центр онкологии им. Н.Н. Блохина Минздрава РФ.  
E-mail: mglapteva@inbox.ru

### Реферат

**Цель:** Выявить параметры МРТ, применение которых целесообразно для оценки эффективности трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) печени у пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей (НЭО), поскольку стандартные визуализационные критерии, базирующиеся на размерах очагов и некротических зон, не обладают достаточной чувствительностью и прогностической ценностью у данной категории больных (Halappa V.G. et al, 2013).

**Материал и методы:** В исследование включен 31 пациент, страдающий нерезектабельными метастазами НЭО в печени, которым был выполнен 61 сеанс ТАХЭ. Проанализированы данные 108 попарных МРТ-исследований, выполненных за 3–86 сут (медиана 26 сут) до ТАХЭ и через 17–108 сут (медиана 54 сут) после него, включающие диффузионно-взвешенные изображения (ДВИ) с построением карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) и  $T_1$ -взвешенных изображений ( $T_1$ -ВИ) до и после введения МР-контрастного средства (МРКС) в артериальную, портовенозную и отсроченную фазы. Эффективность ТАХЭ была оценена в соответствии с RECIST 1.1 от 2008 г. Мы измеряли до и после ТАХЭ: максимальный диаметр участка некротических/фиброзных изменений и толщину солидного компонента по его периметру в наиболее крупном целевом метастазе, количественные показатели значения ИКД и его неоднородности (стандартное отклонение, СО), интенсивность сигнала (ИС) на  $T_1$ -ВИ до и после введения МРКС и СО ИС на  $T_1$ -ВИ в портовенозную фазу контрастного усиления в солидной части узлов.

**Результаты:** При анализе данных МРТ изменения размеров метастазов в соответствии с RECIST 1.1 были классифицированы как прогрессирование заболевания в 4 (6,8 %), стабилизация – в 54 (88,4 %) и частичный ответ – в 3 (4,9 %) наблюдениях. Статистически достоверных изменений размеров зон некротических/фиброзных изменений после ТАХЭ не было выявлено, однако отмечалось уменьшение толщины солидной части метастазов по их периферии. В солидной части целевых очагов после ТАХЭ выявлено достоверное повышение ИКД и его СО, уменьшение степени накопления МРКС в артериальную и портовенозную фазы, увеличение скорости его вымывания и СО ИС на  $T_1$ -ВИ в портовенозную фазу контрастирования. Положительными прогностическими факторами, связанными со временем до прогрессирования, оказались повышение ИКД и его СО, снижение накопления МРКС в портовенозную фазу.

**Заключение:** Выявленные параметры в дальнейшем позволят повысить прогностическую ценность МРТ в оценке эффективности ТАХЭ печени у пациентов, страдающих метастазами НЭО, и персонализировано подойти к определению интервалов динамического МРТ-контроля после интервенционного вмешательства.

**Ключевые слова:** магнитно-резонансная томография, трансартериальная химиоэмболизация, метастазы печени, оценка эффективности лечения, нейроэндокринные опухоли

### Введение

НЭО – это гетерогенная группа новообразований, развивающихся из клеток диффузной эндокринной системы [1]. Заболеваемость НЭО составляет до 5,25 пациента на 100 тыс. населения в год и имеет тенденцию к росту [2]. Большая часть больных к моменту установления диагноза имеет метастазы в печени [3].

Ввиду преобладания многоочагового характера метастатического поражения резекция печени может быть предложена менее чем 10 % больных, большинство пациентов получают лекарственное лечение (биотерапия, химиотерапия, таргетная терапия) или подвергаются методам локорегионарного воздействия, к которым относятся внутрисосудистые вмешательства (эмболизация, химиоэмболизация, радиоэмболи-

зация печёночных артерий, питающих опухоль) и методы локальной деструкции. ТАХЭ – это эффективный рентгенохирургический метод лечения неоперабельных больных с печёночными метастазами НЭО, основанный на снижении притока артериальной крови из бассейна печёночной артерии к метастазу за счёт внутрисосудистого введения эмболизирующих материалов, а также местном воздействии цитостатиков [2]. Своевременная и грамотная оценка эффекта ТАХЭ может изменить тактику лечения пациента и потенциально улучшить прогноз течения заболевания. Стандартные визуализационные методы оценки, базирующиеся на размерах очагов и некротических зон, не обладают достаточной чувствительностью и прогностической ценностью, что диктует необходимость поиска дополнительных диагностических критериев [4].

## Материал и методы

В исследование был включен 31 пациент (8 мужчин и 23 женщины), страдающие 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. ещё не применялся [5]. Опухоли были определены как G1 в 12 наблюдениях, как G2 в 13 наблюдениях и как G3 в 4 наблюдениях. В двух случаях степень дифференцировки не была установлена. Уточнить локализацию первичного очага удалось у 26 больных (84 %): поджелудочная железа ( $n = 12$ ), тонкая кишка ( $n = 9$ ), лёгкое ( $n = 2$ ), толстая кишка ( $n = 1$ ), желудок ( $n = 1$ ), шейка матки ( $n = 1$ ).

Была проведена оценка 61 сеанса ТАХЭ (от 1 до 5 процедур у больного), выполненных в период с 2010 г. по май 2018 г. в НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина Минздрава РФ. 27 (44,3 %) интервенционных вмешательств выполня-

лись пациенту впервые, а 34 (54,7 %) являлись повторными. Методика ТАХЭ включала в себя выполнение селективной или суперселективной катетеризации печёночных артерий с последующим введением химиоэмболизирующих агентов, в качестве которых использовались смеси липиодола с цитостатиками (55 вмешательств), насыщаемые сферы Hepasphere (5 вмешательств) или DC Bead (1 вмешательство) с адсорбированными на них цитостатическими препаратами.

Проанализированы данные 108 МРТ, выполненных на аппарате Magnetom Espree 1.5T (Siemens, Германия) с использованием многоканальной 12-элементной приемной катушки для всего тела за 3–86 сут (медиана 26 сут) до ТАХЭ и через 17–108 сут (медиана 54 сут) после него. Время между МРТ составило от 24 до 182 сут (медиана 84 сут). Данные 63 (58,3 %) исследований были оценены ретроспективно. 45 (41,7 %) МРТ были выполнены проспективно.

При анализе данных исследований использованы следующие импульсные последовательности при МРТ:

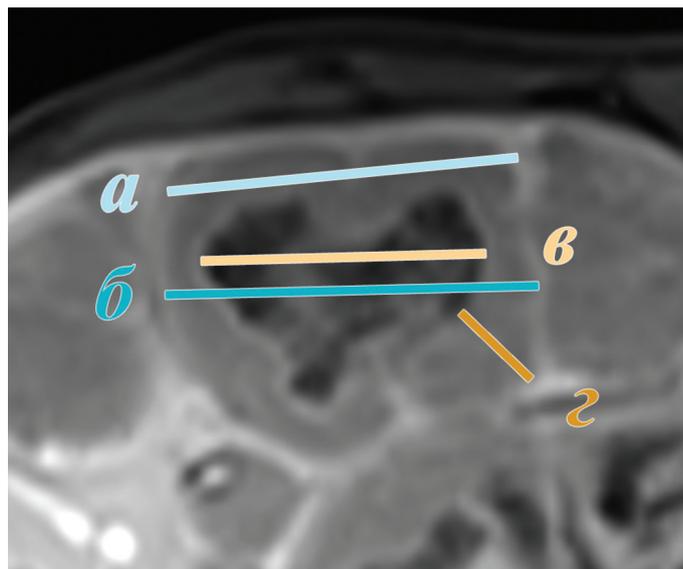
1. ДВИ на основе эхопланарной импульсной последовательности с подавлением сигнала от жировой ткани частотно селективным инвертирующим импульсом и построением ИКД-карт со следующими параметрами: поле зрения 380 мм, матрица изображения  $128 \times 128$ , толщина среза 6 мм, количество накоплений 6, TR / E = 2100 мс / 73 мс,  $\beta$ -фактор = 0, 50, 100, 400, 800.

2. T<sub>1</sub>-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  $134 \times 256$ , толщина среза 3,5 мм, количество накоплений 1, TR / TE / flip angle = 5,43 мс / 2,39 мс / 15°.

3. T<sub>1</sub>-ВИ 3D Volumetric interpolated breath-hold examination (VIBE) с частотным подавлением сигнала от жировой ткани (fat-saturated – FS) 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 (3 мин) фазы.

Рис. 1. МРТ органов брюшной полости в аксиальной проекции, T<sub>1</sub>-ВИ VIBE FS в портовенозную фазу контрастного усиления.

(а) – измерение размеров метастаза в соответствии с mRECIST; (б) – измерение размеров метастаза в соответствии с RECIST; (в) – измерение наибольшего диаметра некротических изменений; г – измерение толщины солидного компонента метастаза по периферии метастаза



Эффект ТАХЭ был оценен с применением общепринятой шкалы критериев оценки ответа в солидных опухолях (response evaluation criteria in solid tumors RECIST) 1.1 от 2008 г. [6]. С этой целью определялись 2 наиболее крупных целевых очага в печени, затем в аксиальной плоскости проводилось измерение их максимального диаметра (рис. 1б). Критерием полного ответа на лечение было исчезновение метастазов. Уменьшение суммы наибольших размеров узлов на 30 % по сравнению с исходной классифицировалось как частичный ответ, увеличение на 20 % и более и при этом больше, чем на 5 мм, появление новых очагов – как прогрессирование. При отсутствии признаков частичного ответа или прогрессирования отмечалась стабилизация заболевания. В наиболее крупном таргетном узле мы измеряли максимальный диаметр участка некротических/фиброзных изменений (при их наличии) в аксиальной проекции, за который принималась зона, не накапливающая МРКС в артериальную и портовенозную фазы контрастирования, и наибольшую толщину солидной части метастаза по его периметру (рис. 1 в, г). При корреляционном анализе для оценки динамики размера солидного компонента узла в случае отсутствия зон некротических/фиброзных изменений использовался максимальный диаметр узла в аксиальной проекции, а при наличии – наибольшая толщина солидного компонента по их периметру.

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 см<sup>2</sup> (около 5 пикселей), мы измеряли количественные показатели значения ИКД и его неоднородности (СО). Для оценки изменений контрастного усиления аналогичным образом мы выделялись ROI на идентичном участке T<sub>1</sub>-ВИ VIBE 0,3 см<sup>2</sup> (около 12 пикселей) до введения МРКС и во все фазы контрастирования. Затем мы строили графики зависимости от времени ИС в процентном отношении к ИС на преконтрастном изображении. Для нормировок использовались показатели отношения ИС, измеренные на участке около 0,3 см<sup>2</sup> (около 12 пикселей) в неизменной паренхиме печени в соответствующую фазу контрастирования к ИС на преконтрастном изображении. Также определялось СО ИС в солидной части метастаза в портовенозную фазу контрастирования.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с использованием программы StatSoft Statistica 10. Регрессионный анализ данных осуществлялся в программе «Фактор–Наука–Медицина» – программе простого статистического и регрессионно-факторного анализа в области медицины (свидетельство № 2006613750).

## Результаты и обсуждение

### *Изменения размеров метастазов*

Метастазы НЭО по своей визуализационной семиотике и клиническому течению существенно отличаются от других более часто встречающихся первичных и вторичных опухолей печени. Однако в силу низкой заболеваемости этими опухолями до сих пор не разработано чётких критериев оценки эффективности ТАХЭ и периодичности наблюдения пациентов после вмешательства. В большинстве случаев используется неадаптивный перенос рекомендаций ведения больных, разработанных для других нозологий, чаще всего гепатоцеллюлярного рака.

Рутинные методы оценки эффективности ТАХЭ методами лучевой диагностики, такие как RECIST 1.1, базируются на сравнительном анализе анатомической информации о размерах метастатических узлов до и после лечения.

При анализе данных МРТ изменения размеров метастазов после ТАХЭ по RECIST 1.1 были классифицированы как прогрессирование заболевания в 4 (6,8 %) наблюдениях, как стабилизация в 54 (88,4 %) наблюдениях и как частичный ответ в 3 (4,9 %) наблюдениях. Случаев полного ответа не отмечалось. Полученные результаты аналогичны данным литературы [7, 8]. Дальнейшее динамическое наблюдение показало, что продолжительность жизни без прогрессирования у пациентов в группе диагностированной по МРТ стабилизации заболевания варьировала в широких пределах. Кроме того, между группами стабилизации и частичного ответа не отмечалось статистически достоверных различий времени до начала прогрессирования.

При сравнении сумм максимальных диаметров в аксиальной плоскости двух наиболее крупных целевых очагов (в соответствии с RECIST 1.1) выявлялось их статистически достоверное уменьшение после ТАХЭ ( $p = 0,0002$ ,  $n = 61$ , медиана изменений =  $-6\%$ ).

Для учёта изменений размеров жизнеспособной опухолевой ткани после лечения в ряде случаев могут быть использованы модифицированные критерии RECIST (mRECIST), исходно предложенные для гепатоцеллюлярной карциномы. 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 (рис. 1а) [9]. Однако большинство метастазов НЭО изначально имеют зону некротических/фиброзных изменений в центре очага, поэтому определение наибольшего диаметра солидного компонента не так информативно, как измерение его толщины вокруг аваскулярной зоны (рис. 1г). В данной работе статистически достоверных изменений размеров зон некротических/фиброзных изменений после ТАХЭ не было выявлено, однако отмечалось уменьшение толщины солидной части метастазов по их периферии ( $p < 0,0001$ ,  $n = 35$ , медиана изменений =  $-25\%$ ).

Некоторые авторы отмечают, что оценки эффекта ТАХЭ у пациентов с печёночными метастазами НЭО в соответствии с RECIST 1.1 и mRECIST не коррелируют с выживаемостью [8]. В описанных выше методах не принимаются 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 относительного медленного удаления макромолекулярных остатков опухолевой клетки из межклеточного пространства после её гибели [10].

### *Измеряемые коэффициенты диффузии*

Значения ИКД зависят от многих факторов, включая вязкость жидкости, объём внеклеточного пространства, целостность и проницаемость клеточных мембран [11]. Более низкие значения ИКД ассоциированы с высокой клеточностью ткани и небольшим объёмом межклеточного пространства, что было продемонстрировано в исследованиях глиомы головного мозга и гепатоцеллюлярной карциномы [12, 13]. Развитие некроза опухолевой ткани приводит к повреждению и разрушению клеточных мембран и характеризуется повышением ИКД [14]. 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, посвящённых оценке эффективности химиолучевой терапии у пациентов,

страдающих злокачественными глиомами и первичными опухолями костей, лучевой терапии аденокарциномы поджелудочной железы [15–17]. По данным литературы, с помощью ДВИ возможна оценка ответа на лечение за несколько месяцев до видимых изменений объёма опухолевой ткани [11, 15].

Результаты нашего исследования показали достоверное повышение ИКД в солидной части целевых очагов после ТАХЭ ( $p = 0,0017$ ,  $n = 47$ , медиана изменений 17 %), аналогичные данные встречаются в литературе [7]. Динамика ИКД имела прямую корреляцию с временем до прогрессирования (в группе больных, у которых зафиксировано прогрессирование,  $n = 22$ , коэффициент Спирмена = 0,439) и обратную корреляцию с изменением размеров солидной части метастазов ( $n = 47$ , коэффициент Спирмена = -0,514).

СО ИКД в солидной части очагов, отражающая степень его неоднородности также статистически достоверно возрастало после ТАХЭ ( $p = 0,0059$ ,  $n = 47$ , медиана изменений 27 %). Выявлена обратная корреляция между динамикой этого показателя с изменением размеров солидной части метастазов ( $n = 47$ , коэффициент Спирмена = -0,521). Увеличение СО ИКД после

ТАХЭ в солидной части таргетных очагов более 50 % является положительным прогностическим фактором и связано с более длительным временем до прогрессирования заболевания ( $n = 47$ , критерий Гехана–Вилкоксона  $p = 0,009$ , рис. 2а). 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.

### Динамика накопления МРКС

Опухолевый процесс, как правило, характеризуется активным ангиогенезом, пониженной сопротивляемостью сосудов и повышенной проницаемостью сосудистой стенки, что приводит как к быстрому и активному накоплению МРКС, так и к его быстрому вымыванию.

Для оценки динамики накопления МРКС значение ИС в ROI солидной части целевых очагов измерялось на T<sub>1</sub>ВИ FS в различные фазы контрастирования, затем вычислялось его отношение к ИС в нативную фазу с нормированием по неизменённой печёночной паренхиме. Выявлено достоверное снижение накопления МРКС опухолевой тканью в артериальную фазу ( $n = 52$ ,  $p = 0,016$ , медиана изменений 6,4 %).

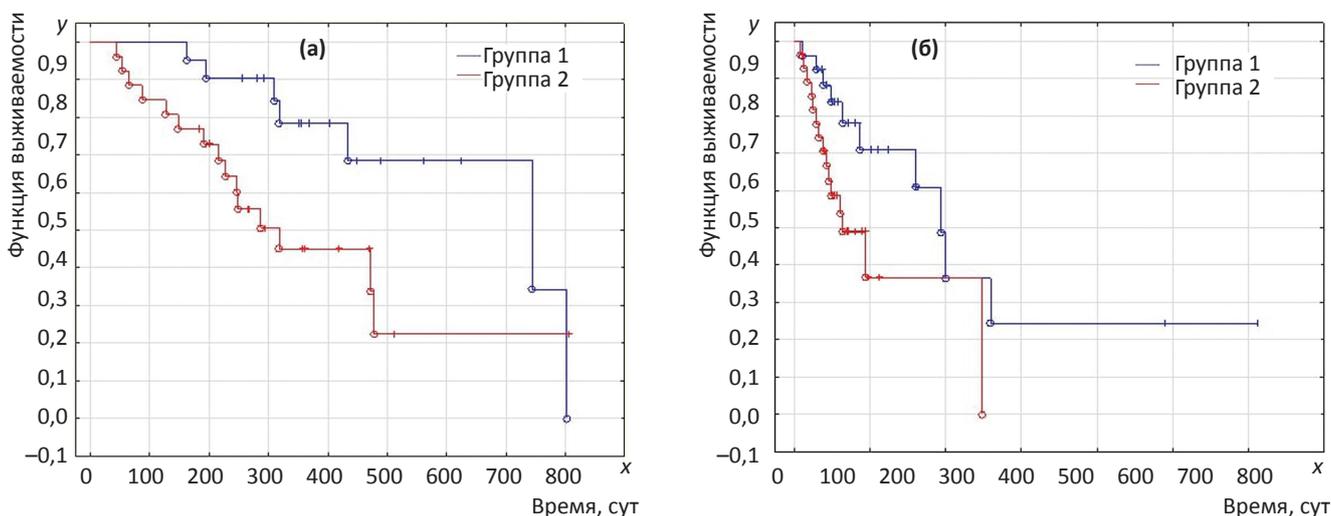


Рис. 2. Анализ выживаемости пациентов без прогрессирования по методике Каплана–Мейера.

(а) – 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 ( $n = 26$ ); (б) – группа 1 (синяя линия) – случаи уменьшения степени накопления МРКС в портоинозную 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 портоинозную фазу или его увеличения ( $n = 28$ ).

Ось  $x$  – количество суток; (о) – время до прогрессирования заболевания, (+) – время до последнего визита пациента в случае отсутствия прогрессирования); ось  $y$  – функция выживаемости

Отмечается прямая корреляция между динамикой этого показателя с изменением размеров солидной части метастазов ( $n = 52$ , коэффициент Спирмена = 0,333).

Накопление МРКС в портовенозную фазу контрастирования статистически достоверно снижается после ТАХЭ ( $n = 54$ ,  $p = 0,004$ , медиана изменений 7,8 %). Уменьшение степени накопления МРКС более чем на 8,4 % является положительным прогностическим фактором и связано с более длительным временем до начала прогрессирования заболевания ( $n = 54$ , критерий Гехана–Вилкоксона  $p = 0,032$ , рис. 26).

Некоторые авторы также отмечали снижение контрастного усиления опухолевой ткани метастазов нейроэндокринных опухолей в печени после ТАХЭ как в артериальную, так и в портовенозную фазы [7].

В исследовании не были обнаружены статистически достоверные изменения степени нако-

пления МРКС в отсроченную фазу контрастирования после ТАХЭ, отсутствует и корреляция данного параметра с временем жизни пациентов до начала прогрессирования.

СО ИС на  $T_1$ -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).

Для оценки скорости вымывания МРКС из опухолевой ткани использовалось отношение ИС в отсроченную фазу контрастирования к ИС в портовенозную фазу. Данный показатель увеличивался после ТАХЭ ( $n = 48$ ,  $p = 0,016$ , медиана изменений 6,5 %, рис. 3), причем 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

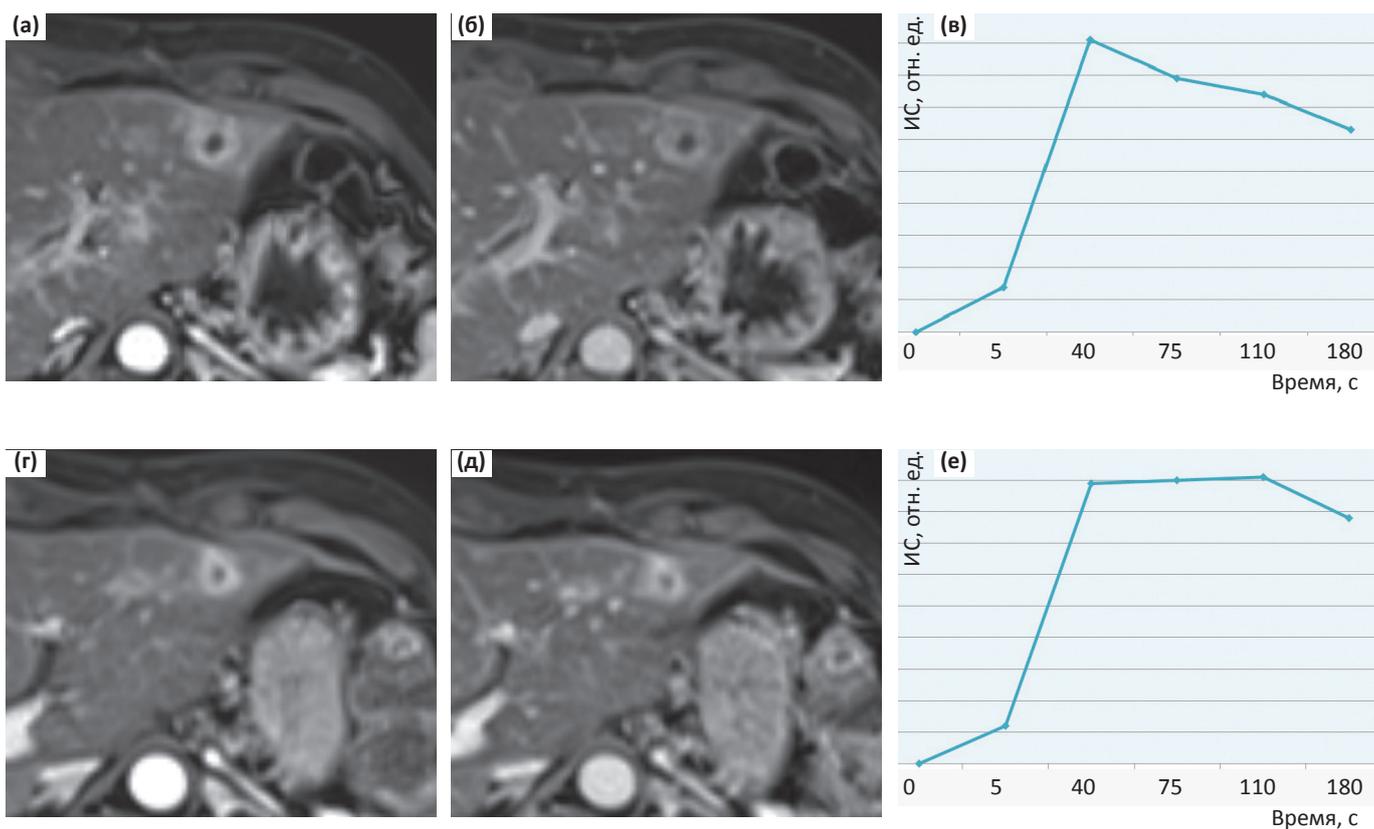


Рис. 3. Увеличение времени вымывания контрастного препарата солидным компонентом метастаза нейроэндокринной опухоли после ТАХЭ. (а) – МРТ органов брюшной полости  $T_1$ -ВИ VIBE FS в аксиальной проекции в портовенозную фазу контрастного усиления до ТАХЭ; (б) – МРТ органов брюшной полости  $T_1$ -ВИ VIBE FS в аксиальной проекции в отсроченную фазу контрастного усиления до ТАХЭ; (в) – график изменения ИС солидного компонента метастаза нейроэндокринной опухоли на  $T_1$  VIBE FS после введения МРКС (ось  $x$  – время от введения МРКС, ось  $y$  – ИС в ROI в солидном компоненте метастаза) до ТАХЭ; (г), (д), (е) – то же самое после ТАХЭ соответственно

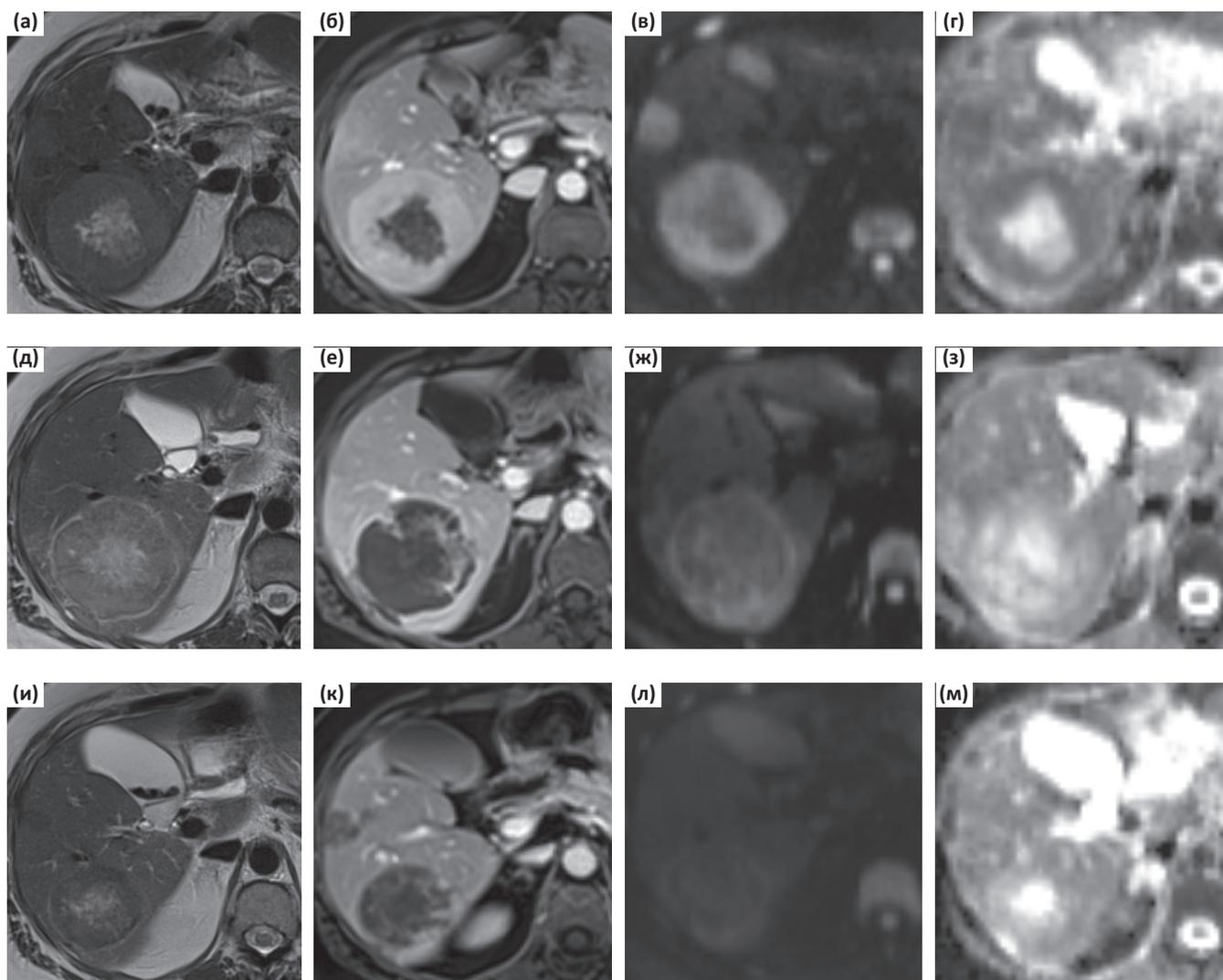


Рис. 4. МРТ органов брюшной полости в аксиальной проекции.  
 (а) –  $T_2$ -ВИ BLADE до ТАХЭ; (б) –  $T_1$ -ВИ VI BE FS в портовоензную фазу контрастного усиления до ТАХЭ; в – ДВИ ( $b = 800$ ) до ТАХЭ; г – ИКД-карта до ТАХЭ; (д, е, ж, з) – через 10 сут после ТАХЭ соответственно; и, к, л, м – через 7 нед после ТАХЭ соответственно

очагах были более выражены, чем после повторных вмешательств.

Данный эффект можно объяснить влиянием объёма внеклеточного внесосудистого пространства, где происходит накопление МРКС, на скорость его вымывания из ткани. Чем он 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 нарастанием объёма интерстициального пространства, что в совокупности приводит к увеличению времени вымывания МРКС, которое мы наблюдали. Такой тип ответа

опухолевой ткани на лечение был описан в отношении некоторых злокачественных заболеваний [17]. Кроме того, в литературе встречаются данные об увеличении времени вымывания МРКС участками ранних фиброзных изменений, возникающих в опухолевой ткани на фоне лечения [18].

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.

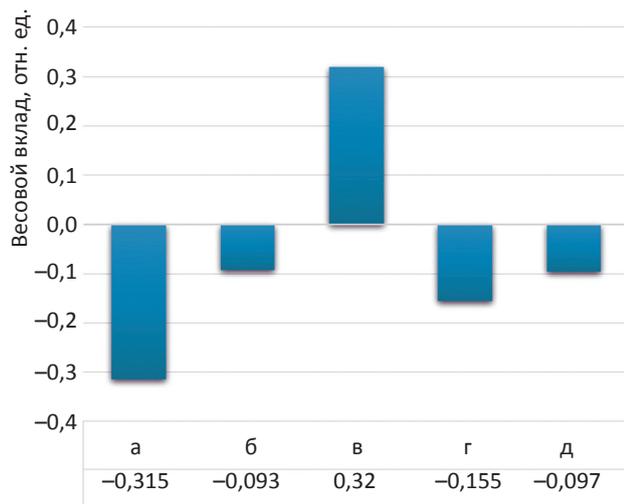


Рис. 5. Весовые вклады (F) регрессионного анализа факторов по критерию «изменение размеров солидного компонента целевых очагов»: (а) – значение ИКД; б – СО на ИКД-картах; (в) – накопление МРКС в артериальную фазу; (г) – вымывание МРКС; (д) – СО ИС на  $T_1$ -ВИ в портовоенозную фазу контрастного усиления. отн. ед. – условные единицы, эквивалентные единицам размерности критерия

### Клинический пример

Пациентке 48 лет, страдающей НЭО тонкой кишки с множественными билобарными печёночными метастазами, была проведена ТАХЭ печени. По данным МРТ, через 10 сут после процедуры размеры узлов существенно не изменились, однако наблюдалось снижение степени накопления МРКС во все фазы контрастного усиления, снижение ИС на ДВИ ( $b = 800$ ) и увеличение значения ИКД в солидной части метастазов. При исследовании через 7 нед после ТАХЭ размеры метастазов уменьшились (рис. 4). Таким образом, в данном примере изменение ИКД и степени накопления МРКС оказались более ранними показателями эффективности ТАХЭ, чем размеры образования.

### Регрессионный анализ

Регрессионный анализ оценки значимости динамики ИКД, неоднородности на  $T_1$ -ВИ в портовоенозную 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. 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 ИС на  $T_1$ -ВИ

в портовоенозную 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. Таким образом, наиболее значимыми факторами, связанным с уменьшением солидного компонента опухоли, являются увеличение ИКД и снижение степени накопления МРКС в артериальную фазу контрастирования (рис. 5).

Для исключения влияния вероятных изменений паренхимы печени, которая использовалась для нормирования ИС на  $T_1$ -ВИ, после ТАХЭ на результаты исследования, был проведён анализ её ИС до и после интервенционного вмешательства по отношению к ИС правых паравerteбральных мышц. Результаты показали отсутствие каких-либо значимых изменений ИС паренхимы печени.

### Заключение

В настоящий момент для наблюдения за пациентами после ТАХЭ чаще всего применяются произвольно принятые в конкретной клинике промежутки времени, которые могут являться слишком длительными в случае быстро растущих очагов и, наоборот, недостаточно короткими для больных с медленно увеличивающимися опухолями. В работе показано, что ТАХЭ печени приводит к уменьшению размеров метастазов НЭО, толщины солидного компонента узлов по периферии зон некротических/фиброзных изменений, а также повышению

ИКД, снижению накопления МРКС в артериальную и портовенозную фазы контрастирования, увеличению времени вымывания МРКС и степени неоднородности на  $T_1$ -ВИ в портовенозную фазу контрастного усиления и на ИКД-картах в солидной части целевых очагов. Положительными прогностическими факторами, связанными со временем до прогрессирования, являются: снижение накопления МРКС в портовенозную фазу, повышение ИКД и степени его неоднородности. Таким образом, используя в дальнейшем данные по изменению не только размеров узла, но и его структуры, мы сможем более точно спрогнозировать время до прогрессирования заболевания и персонализировано подойти к определению интервалов наблюдения за пациентами.

### Список литературы

1. Ramage J.K., Ahmed A., Ardill J. et al. Guidelines for the management of gastroenteropancreatic neuroendocrine (including carcinoid) tumours (NETs) // *Gut*. 2012. Vol. 61. № 1. P. 6–32.
2. Долгушин Б.И., Косырев В.Ю., Вишке Э.Р. Возможности интервенционных радиологических технологий в лечении больных с метастазами нейроэндокринных опухолей в печени // В кн. «Нейроэндокринные опухоли: общие принципы диагностики и лечения». Под ред. Горбуновой В.А. – М.: Кодекс. 2015. С. 280–294.
3. Basuroy R., Srirajaskanthan R., Ramage J.K. A multimodal approach to the management of neuroendocrine tumour liver metastases // *Int. J. Hepatol*. 2012. DOI: 10.1155/2012/819193.
4. Kamel I.R., Liapi E., Reyes D.K. et al. Unresectable hepatocellular carcinoma: serial early vascular and cellular changes after transarterial chemoembolization as detected with MR imaging // *Radiology*. 2009. Vol. 520. № 2. P. 466–473.
5. Ueda Y., Toyama H., Fukumoto T. et al. Prognosis of patients with neuroendocrine neoplasms of the pancreas according to the world health organization 2017 classification // *JOP*. 2018. № 1. P. 366–370.
6. Therasse P., Eisenhauer E.A., Verweij J. RECIST revisited: a review of validation studies on tumour assessment // *Eur. J. Cancer*. 2006. Vol. 42. № 8. P. 1031–1039.
7. 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 chemoembolization // *AJR*. 2008. Vol. 190. № 1. P. 67–73.
8. 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? // *Radiology*. 2017. Vol. 283. № 3. P. 883–894.
9. Lencioni R., Llovet J. Modified RECIST (mRECIST) Assessment for hepatocellular carcinoma // *Semin. Liver Dis*. 2010. Vol. 30. № 1. P. 52–60.
10. 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. Vol. 7. № 5. P. 644–653.
11. Thoeny H.C., Ross B.D. Predicting and monitoring cancer treatment response with diffusion-weighted MRI // *J. Magn. Reson. Imaging*. 2010. Vol. 32. № 1. P. 2–16.
12. Ellingson B.M., Malkin M.G., Rand S.D. et al. Validation of functional diffusion maps (fDMs) as a biomarker for human glioma cellularity // *J. Magn. Reson. Imaging*. 2010. Vol. 31. № 3. P. 538–586.
13. Yu J.I., 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. Vol. 89. № 4. P. 814–835.
14. Lang P., Wendland M.F., Saeed M. et al. Osteogenic sarcoma: noninvasive in vivo assessment of tumor necrosis with diffusion-weighted MR imaging // *Radiology*. 1998. Vol. 206. № 4. P. 227–262.
15. Hamstra D.A., Chenevert T.L., Moffat B.A. et al. Evaluation of the functional diffusion map as an early biomarker of time-to-progression and overall survival in high-grade glioma // *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*. 2005. Vol. 102. P. 16759–16764.
16. Dalah E., Erickson B., Oshima K. et al. Correlation of ADC with pathological treatment response for radiation therapy of pancreatic cancer // *Transl. Oncol*. 2018. Vol. 102. № 2. P. 391–398.
17. Комяков А.В., Мищенко А.В., Петрова А.С. и соавт. Магнитно-резонансная томография в оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии рака молочной железы // *Ученые записки СПбГМУ им. акад. И.П. Павлова*. 2015. Т. 12. № 4. С. 65–69.
18. Крейнина Ю.М., Нуднов Н.В., Аксенова С.П. Мультипараметрическая магнитно-резонансная томография органов малого таза в уточняющей диагностике и мониторинге брахитерапии опухолей влагалища // *Трудный пациент*. 2016. Т. 14. № 2–3. С. 16–22.

## MRI-Assessment of Liver Transarterial Chemoembolization Response in Patients with Metastatic Neuroendocrine Tumors

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

N.N. Blokhin National Medical Research Center of Oncology, Moscow, Russia. E-mail: mglapteva@inbox.ru

### Abstract

**Purpose:** Standard liver transarterial chemoembolization (TACE) response evaluation criteria are based on lesion and necrotic areas sizes, however, in the particular case of metastatic neuroendocrine tumor (mNET) these criteria lack accuracy and prognostic significance; so additional MRI parameters are proposed in the paper for TACE efficiency assessment in these patients.

**Material and methods:** 31 liver mNET patients that undergone 61 TACE procedures were enrolled in the study. 108 MRI studies performed 3–86 days before (median – 28 days) and 17–108 days (median – 54 days) after TACE were analyzed. We acquired diffusion weighted images (DWI) with maps of apparent diffusion coefficient (ADC), T<sub>1</sub>-weighted images (T<sub>1</sub>-WI) fat-saturated (FS) before i.v. contrast injection and after on arterial, portal and delayed phases. TACE effect was estimated according to RECIST 1.1 (2008). Before and after TACE, we measured: maximum necrotic/fibrotic zone diameter and solid component thickness on its periphery at the largest targeted lesion, ADC and its standard deviation (SD) in the tumor solid component; MR contrast agent (MRCA) uptake dynamics and signal intensity (SI) SD on T<sub>1</sub>-WI FS on portal phases at same regions.

**Results:** TACE effect was evaluated according to RECIST 1.1 as progressive disease in 4 (6.8 %), stabilization in 54 (88.4 %) and partial response in 3 (4.9 %) patients. The diameter of the fibrotic/necrotic areas after TACE demonstrated no changes, but thickness of the solid component on the periphery of the fibrotic/necrotic areas decreased significantly. ADC values and its SD increased, lesion MRCA accumulation on arterial and portal phase decreased, lesion MRCA wash-out time and SI SD on T<sub>1</sub>-WI FS on portal phase increased in solid portions of mNETs after TACE. Positive prognostic factors associated with the time to progression were an increase in ADC values and its SD, a decrease in MRCA accumulation on portal phase.

**Conclusion:** Mentioned above parameters may be useful for increasing the predictive value of MRI-assessment of TACE response in patients with liver mNETs and for determining the intervals of post-TACE MRI follow-up schedule.

**Key words:** magnetic resonance imaging, transarterial chemoembolization, liver metastases, evaluation of treatment effect, neuroendocrine tumors