

ОДНОВОКСЕЛЬНАЯ МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ СПЕКТРОСКОПИЯ КАК ПРЕДИКТОР ОТВЕТА РАКА МОЛОЧНОЙ ЖЕЛЕЗЫ НА НЕОАДЪЮВАНТНУЮ ТЕРАПИЮ

М. В. Егоров^{1,2*}, А. А. Тяжелников², А. А. Инджиев², В. Е. Синицын¹, А. В. Бакунович³

¹ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва,

²ГБУЗ «Консультативно-диагностическая поликлиника № 121», Москва,

³ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва

SINGLE-PIXEL MAGNETIC RESONANCE SPECTROSCOPY AS A PREDICTOR OF BREAST CANCER RESPONSE TO NEOADJUVANT THERAPY

M.V. Egorov^{1,2*}, A.A. Tyazhel'nikov², A.A. Indzhiev², V.E. Sinitsyn¹, A.V. Bakunovich³

¹Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Moscow, Russia,

²Consultative and Diagnostic Polyclinics №121, Moscow, Russia,

³Treatment and Rehabilitation Center, Moscow, Russia

E-mail: maximegorov91@mail.ru

Аннотация

В ряде исследований отмечен высокий потенциал радиологических тестов в качестве предикторов ответа на проводимую терапию у больных раком молочной железы (РМЖ), в том числе с использованием методик, учитывающих метаболизм опухоли (методика SV 1H-MPC). Работы, посвященные возможностям SV 1H-MPC при РМЖ, единичны, в них не представлена корреляционная зависимость выживаемости больных РМЖ и метаболических характеристик опухолей. Цель работы - оценить эффективность одновоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии (SV 1H-MPC) в определении прогноза течения РМЖ и характера лечебного патоморфоза опухоли под воздействием неoadъювантной терапии.

Проанализированы данные 77 больных РМЖ в возрасте от 30 до 80 лет (медиана 52.79±10.19 года), которым в плане диагностики опухолей, кроме стандартных схем, проведена мультипараметрическая магнитно-резонансная томография молочных желез (мпМРТ МЖ). В протокол мпМРТ МЖ была включена SV 1H-MPC, которая позволяла оценить метаболическую структуру образований, выявить наличие пика общего холина (tCh).

Результаты мпМРТ МЖ при сопоставлении с анализом степени лечебного патоморфоза отличались высоким потенциалом в оценке ответа опухоли на НАТ по критериям RECIST 1.1 ($A_c=78.3$, 95% ДИ: 53.6 – 93.0) и МР-волюмометрии ($A_c=89.6$, 95% ДИ: 64.1 – 90.9), определении прогноза выживаемости и исхода РМЖ (наиболее неблагоприятный прогноз был в подгруппе tCh+, где преобладали I и II степени патоморфоза, отмеченные в 69.6% случаев).

Выполнение SV 1H-MPC в рамках протокола мпМРТ позволяет оценить метаболическую структуру опухолей МЖ, выявить наличие пика tCh как предиктора наиболее неблагоприятного прогноза умеренно или низкодифференцированного РМЖ с высокой пролиферативной активностью. Проведение мпМР-исследования МЖ (с SV 1H-MPC, ДКУ и ДВИ) у больных РМЖ позволяет с высокой точностью оценить местную распространенность процесса, а также структурные изменения опухоли на фоне НАТ.

Ключевые слова: рак молочной железы, протонная магнитно-резонансная спектроскопия, динамическое внутривенное контрастирование, диффузионно-взвешенные изображения.

Abstract

A number of studies indicate a high potential of radiological diagnostic techniques as predictors of response to the treatment of human breast cancer, including the techniques which assess tumor metabolism (SV 1H-MPC technique). Publications on SV 1H-MPC in breast cancer are sporadic; there is no any correlation dependence revealed between the survival rate in breast cancer patients and metabolic characteristics of their tumors. **Purpose:** To evaluate the effectiveness of single-voxel proton magnetic resonance spectroscopy (SV 1H-MPC) in predicting the breast cancer course and therapeutic tumor pathomorphism under the neoadjuvant therapy (NAT). **Material and methods.** Findings of 77 patients with breast cancer, aged 30 - 80 (median 52.79 ± 10.19 years), were analyzed. In addition to standard diagnostic protocols, multiparametric magnetic resonance imaging (mpMRI) of their mammary glands was made. SV 1H-MPC was included into this protocol. Due to this, the metabolic structure of tumor formation was evaluated and peak of total choline (tCh) level was revealed. **Results.** Findings after breast mpMRI were compared with the degree of therapeutic pathomorphism. It revealed a high potential in evaluating tumor response to NAT by RECIST 1.1 criteria ($A_c = 78.3$, 95% CI: 53.6 - 93.0) and MR volumetry ($A_c = 89.6$, 95% CI: 64.1 - 90.9). The discussed diagnostic technique predicts outcomes in breast cancer patients (the most unfavorable prognosis was in tCh + subgroup - 69.6% of cases - where pathomorphism of

degrees I and II prevailed). **Conclusion:** SV1H-MPC technique within the breast mpMRI protocol examines breast tumor metabolic structure, reveals tCh peak, as a predictor of the most unfavorable outcomes in moderate or low differentiated breast cancer with high proliferative activity. The discussed mpMRI diagnostics (with SV1H-MPC, ДКУ и ДВИ) in patients with breast cancer can assess local invasion of the process with high accuracy as well as can evaluate structural changes of tumors under NAT therapy.

Key words: breast cancer, proton magnetic resonance spectroscopy, dynamic intravenous contrast, diffusion-weighted images.

Ссылка для цитирования: Егоров М.В., Тяжельников А.А., Инджиев А.А., Сеницын В.Е., Бакунович А.В. Одновоксельная магнитно-резонансная спектроскопия, как предиктор ответа рака молочной железы на неoadьювантную терапию. Кремлевская медицина. Клинический вестник. 2020; 2: 85-93.

По данным статистики, в России РМЖ диагностируется в 67% случаев на II и III стадиях заболевания, при которых активно используется предоперационная системная медикаментозная терапия [1]. Схемы комбинированного применения противоопухолевых лекарственных препаратов и технологические приемы лучевой терапии постоянно совершенствуются [2].

При планировании предоперационного лечения РМЖ и прогнозировании ответа на него опухоли значимыми являются: стадия заболевания (по категориям TNM); степень злокачественности (Grade); уровень пролиферативной активности (по экспрессии гена Ki-67); рецепторный статус опухоли [наличие рецепторов к стероидным гормонам — эстрогену и прогестерону (ER и PR), человеческому эпидермальному фактору роста 2 типа — HER-2/neu (human epidermal growth factor receptor — 2)] [3–5].

В оценке ответа РМЖ на выполненную НАТ (химио-, гормональная терапия, назначение препаратов, блокирующих активность HER2/neu) учитываются клинические и морфологические изменения опухоли, которые называют лечебным патоморфозом. Это понятие было введено в конце 70-х — начале 80-х годов XX века с момента внедрения неoadьювантного подхода к лечению злокачественных новообразований [5–7]. Существуют различные схемы оценки лечебного патоморфоза. В 1981 г. ВОЗ принята классификация, позволяющая оценить степень ответа опухоли на проводимую НАТ, которая основывается на учете динамики линейных размеров новообразования, определяемых лучевыми методами исследования. В 2000 г. эта классификация была пересмотрена и представлена как критерии оценки ответа солидных опухолей на лечение — Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST 1.1). В соответствии с RECIST 1.1 различают:

- полный ответ (Complete Response — CR) — полное исчезновение опухоли;
- частичный ответ (Partial Response — PR) — уменьшение по сравнению с исходным не менее чем на 30%;
- прогрессирование заболевания (Progressive Disease — PD) — увеличение размеров опухоли

более чем на 20%, появление любого нового очага;

- стабилизация заболевания (Stable Disease — SD) — несоответствие критериям CR или PR при отсутствии PD [8, 9].

В ряде исследований отмечен высокий потенциал других радиологических тестов в качестве предикторов ответа на НАТ у больных РМЖ, в том числе с использованием методик, учитывающих метаболизм опухоли, к которым относится SV 1H-MPC [10, 11]. Однако работы, посвященные возможностям SV 1H-MPC при РМЖ, единичны, носят преимущественно описательный характер, отражая методику обследования и семиотику опухолей. В исследованиях не представлена корреляционная зависимость выживаемости больных РМЖ и метаболических характеристик опухолей.

Целью настоящего исследования явилась оценка эффективности одновоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии в определении прогноза течения РМЖ и характера лечебного патоморфоза опухоли под воздействием неoadьювантной терапии.

Материалы и методы

В период с 2015 по 2020 г. выполнен про- и ретроспективный анализ результатов обследования 77 больных РМЖ, у которых на момент установления диагноза регистрировали возраст, оценивали жалобы, анамнез, менструальную функцию. Проведены лучевые исследования МЖ, которые имели различные задачи и возможности. Первичное определение локализации образования в МЖ, его размеров, структуры, наличия изменений в регионарных лимфатических узлах проводили по данным билатеральной маммографии (ММГ) и УЗИ МЖ. В план комплексного обследования МЖ включена мультипараметрическая МРТ (мпМРТ). МР-исследование выполнено на аппаратах с напряженностью магнитного поля 1.5 Тл, с применением специализированных катушек для маммологических исследований. Протокол МР-сканирования включал:

- T2-ВИ (ax, sag), получение T2-ВИ FatSat (sag); диффузионно-взвешенные изображения

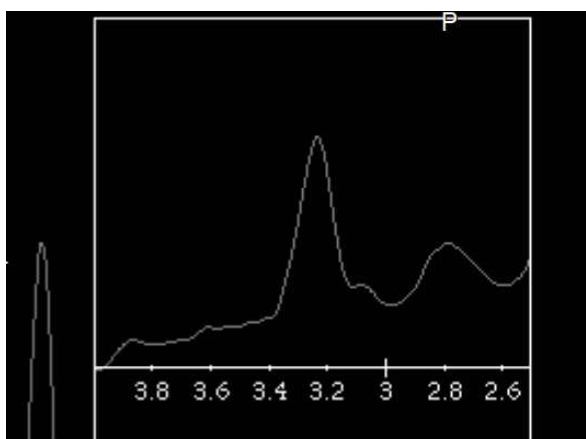


Рис. 1. SV ¹H-MPC, в спектре участка опухоли МЖ определяется высокий пик Cho

(ДВИ) с различным b-фактором (b value=800 и 1000 с/мм²), построением карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД, мм²/с);

- SV ¹H-MPC;
- преконтрастные T1-ВИ (ax) и 6 постконтрастных серий T1-ВИ 3D flash fs (ax) после внутривенного введения препарата гадолиния, заканчивалось построением фармакокинетических кривых (ФКК).

Результаты SV ¹H-MPC анализировались с применением программного обеспечения AlgoM Viewer, с определением наличия или отсутствия пика общего холина (tCho) в опухоли. Сигнал от метаболита – постоянная величина, характеризуется значением «частей на миллион» – parts per million (ppm). Cho резонировал на 3.2 ppm (рис. 1).

На постконтрастных МР-томограммах более отчетливо прослеживали границы опухоли, уточняли ее линейные размеры (по сумме 2 диаметров), проводили МР-волюмометрию с посрезо-

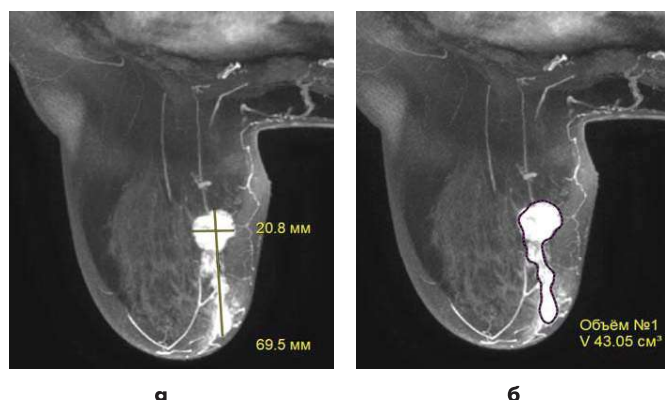


Рис. 2. МР-маммограммы МЖ больной Б., 56 лет, обследуемой по поводу инвазивного неспецированного (протокового), тройного негативного рака левой МЖ (T2N1M0, IIВ ст., G2): постконтрастные T1 субтракционные изображения в аксиальной проекции, в режиме МР. Показаны примеры измерения 2 взаимно перпендикулярных наибольших диаметров (а) и объема опухоли в виде сегментарной зоны неоднородного контрастирования (б).

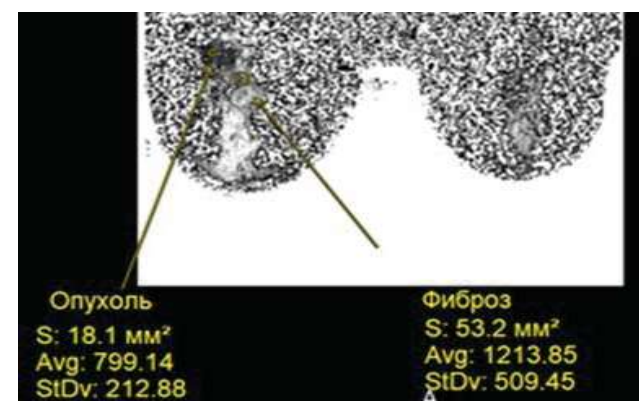
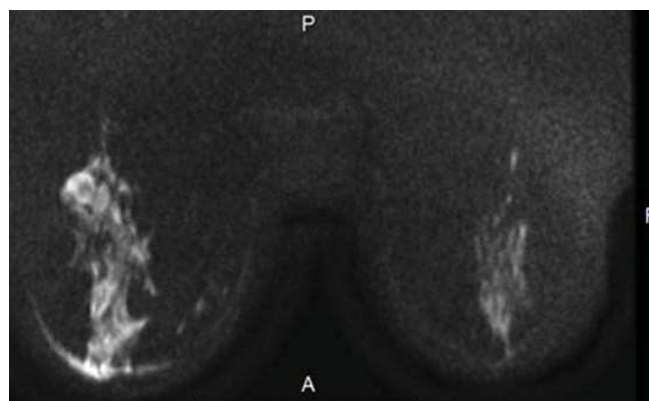


Рис. 3. МР-томограммы МЖ пациентки Ч., 59 лет (а – ИКД-карта, при b value=1000 с/мм² и б – ДВИ) – в левой МЖ образование округлой формы в верхненаружном квадранте с признаками ограничения диффузии: гиперинтенсивный на ДВИ, гипоинтенсивный на карте ИКД, 0.799 × 10–3 мм²/с.

вым измерением объема опухоли (рис. 2, а, б).

На ДВИ определяли признаки ограничения диффузии молекул воды в опухоли МЖ, что было обусловлено большим количеством клеток в единице объема ткани и, как следствие, меньшими межклеточными промежутками.

При наличии ограничений диффузии на ДВИ отмечалось повышение МР-сигнала и его снижение на картах ИКД (рис. 3, а, б).

Для выявления метастатических осложнений выполняли: цифровую рентгенографию (МСКТ) грудной клетки; УЗИ органов брюшной полости и малого таза; МСКТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием; остеосцинтиграфию.

По данным клинико-морфологического и лучевого обследований устанавливали стадию заболевания по системе TNM, степень дифференцировки опухолей, пролиферативную активность (по уровню экспрессии гена Ki-67) и молекулярный подтип: Luminal A, Luminal B, HER2+ или Triple negative (табл. 1).

Эти данные были определяющими в планировании НАТ (химио-, гормональной терапии, на-

Распределение пациенток в зависимости от молекулярного подтипа РМЖ, n=77

Молекулярный подтип	Количество больных	
	абс.	%
Triple negative (Basal-like) (ER-, PR-, HER2/neu-)	11	14.3
HER2+ (ER-, PR-, HER2/neu+)	20	25.9
Luminal A (ER+ и/или PR+, HER2/neu-)	8	10.4
Luminal B (ER+ и/или PR+, ER- и/или PR-, HER2/neu+)	38	49.4

значения препаратов, блокирующих активность HER2/neu). Проводилось от 4 до 6 курсов лечения, для оценки эффективности которых, прогнозирования характера лечебного патоморфоза и исхода РМЖ выполнялись лучевые исследования в динамике после 2-го курса и по завершении НАТ. Сопоставление клинико-морфологических данных, результатов лучевых исследований использовалось для вычисления Ноттингемского прогностического индекса (НПИ) в баллах с целью определения прогноза 5-летней выживаемости. Индекс рассчитывали по формуле:

$$\text{НПИ} = G + L + (S \times 0.2),$$

где G – степень дифференцировки; L – количество пораженных метастазами лимфоузлов (отсутствие пораженных лимфатических узлов=1 балл, 1–4 узла=2 балла; более 4 узлов=3 балла); S – максимальный размер опухолевого узла в см с точностью до мм.

В зависимости от значения НПИ прогноз 5-летней выживаемости больных РМЖ расценивался как: «отличный» – 2.02–2.4 (выживаемость 93%); «хороший» – 2.41–3.4 (выживаемость 85%); «умеренный» – 3.41–5.4 (выживаемость 70%); «плохой» – более 5.41 (выживаемость 50%).

Для оценки прогностических возможностей мпМРТ (в том числе с SV 1H-MPC) проведено сравнение полученных результатов с гистологическими данными, определяющими лечебный патоморфоз опухоли. В России основные положения, касающиеся классификации морфологических изменений РМЖ на фоне НАТ, изложены в работах Г. А. Лавниковой, Н. А. Краевского, Е. Ф. Лушниковой (1979). По разработанной ими классификации выделяют 4 степени лечебного патоморфоза: I (слабая) – дистрофия отдельных клеток; II (умеренная) – очаги некроза + дистрофия клеток; III (выраженная) – поля некроза + выраженная дистрофия клеток + единичные атипичные клетки; IV (резко выраженная) – тотальный некроз опухоли [12]. В последующем полученные данные при расчете НПИ, степень лечебного патоморфоза, стадия и гисто-

тип РМЖ учитывались при выборе адъювантного лечения. Прогностические характеристики были сопоставлены с показателями 5-летней безрецидивной и общей выживаемости.

Статистическую обработку полученных данных проводили с учетом количественных и качественных показателей, применяли метод однофакторного дисперсионного анализа. Учитывались следующие показатели: средняя арифметическая величина, среднее квадратичное отклонение, ошибка средней арифметической, дисперсионного анализа (analysis of variance – ANOVA). Проводили расчет коэффициента ранговой корреляции Спирмена (ρ) и оценку его значимости, показатели диагностической эффективности лучевых методов.

Результаты и обсуждение

В исследуемой группе пациентки были в возрасте от 30 до 80 лет (медиана 52.79 ± 10.19 года [54 (45; 59)], 95% ДИ: 50.48–55.11). Наиболее частой локализацией опухоли был верхненаружный квадрант МЖ (86%), с метастатическим поражением 1–4 регионарных лимфатических узлов. В группу наблюдения включены пациентки с первично операбельным и первично нерезектабельным РМЖ:

– 67.5% (n=40) больных с первично операбельным (резектабельным) РМЖ, IB, IIA, IIB, IIIA (T3N1M0) стадий;

– 32.5% (n=37) человек с первично нерезектабельным (местно-распространенным) раком: IIIA (кроме T3N1M0), IIIB и IIIC стадиями).

При первичном мпМР-исследовании по данным SV 1H-MPC пациентки были разделены на 2 подгруппы по наличию или отсутствию (+/-) пика **tCho**:

– подгруппа **tCho+** из 46 (59.7%) человек (95% ДИ: 48.6 – 69.9);

– подгруппа **tCho-** из 31 (40.3%) человека (95% ДИ: 48.6 – 69.9) (рис. 4, а, б).

Корреляционной зависимости стадии заболевания и наличия **tCho** в опухолях в сравниваемых подгруппах не отмечено (ρ Спирмена=0.1359). В зависимости от стадии заболевания подгруппы

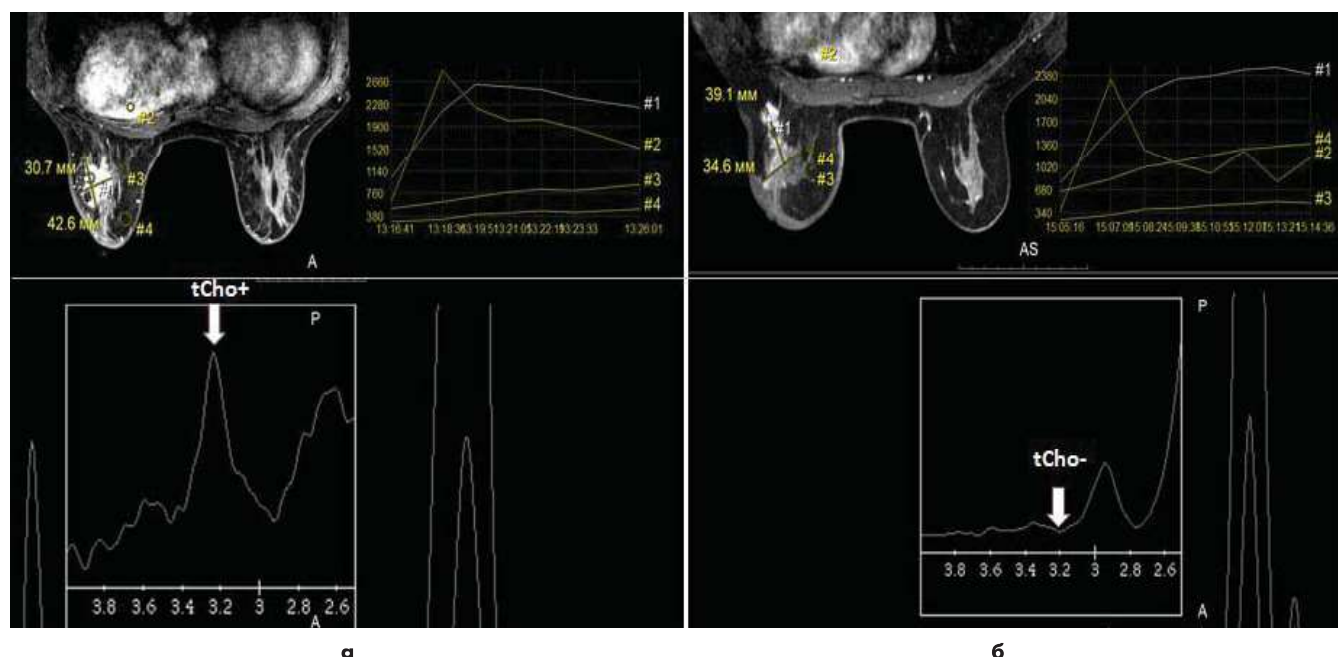


Рис. 4. МР-маммограммы больных РМЖ (разные пациентки), у которых при первичном мпМР-исследовании выявлены опухоли в виде сегментарных зон патологического контрастирования в верхненаружных квадрантах и центральных отделах левых МЖ. По результатам SV ¹H-MPC пациентки отнесены к tCho+ (пики на 3.2 ppm – а) и tCho- (пики на 3.0 ppm – б)

Таблица 2

Распределение пациенток в зависимости от стадии заболевания и наличия tCho, n=77

Стадия РМЖ	Количество больных				p=0.2383
	tCho+ (n=46; 59.7%)		tCho- (n=31; 40.7%)		
	абс.	%	абс.	%	
IB	0	0.0	1	3.2	
IIA	6	13.0	5	16.1	
IIB	14	30.4	13	41.9	
IIIA	10	21.7	3	9.7	
IIIB	11	23.9	6	19.4	
IIIC	5	10.9	3	9.7	

Примечание: * значение $p > 0.05$ – статистически достоверных различий сравниваемых значений в подгруппах tCho+ и tCho- не отмечено.

tCho+ и tCho- были сопоставимы (табл. 2).

При учете данных ИГХ-анализа и сопоставлении их с результатами SV ¹H-MPC установлено, что наличие пика tCh являлось предиктором неблагоприятного прогноза РМЖ. В подгруппе tCho+ установлены умеренно и низкодифференцированные опухоли, причем преобладал низкодифференцированный РМЖ G3, с наименее благоприятным прогнозом, который зарегистрирован в 2/3 случаев (ρ Спирмена=0.59).

В подгруппе пациенток tCho-:

- в 19.4% наблюдений установлена высокая степень дифференцировки опухоли – G₁ (менее агрессивной, с лучшим прогнозом);

- умеренно и низкодифференцированные опухоли выявлены практически в равных соотношениях: G₂ – у 38.7% пациенток, G₃ – у 49.1%.

В подгруппе tCh+ в 82.6% (n=38) опухоли были с высокой пролиферативной активностью. Среднее значение Ki-67=43.24±3.69% (тест Манна–Уитни для зависимости экспрессии ядерного антигена Ki-67 и tCh+ составил W=435.5).

Прослеживалась положительная корреляция средней силы между наличием пика tCh, гиперэкспрессией белка HER2-neu (ρ Спирмена=0.49) и отрицательная корреляция с наличием рецепторов к ER (ρ Спирмена=-0.334), что было наиболее значимо для HER2+, Triple negative (Basal-like) и Luminal B (ER-, HER2/neu+, PR+/-) подтипов.

Прогностическое значение характера ответа опухоли на предоперационную химио- и/или гормональную терапию имели не только результаты первичного обследования с установлением

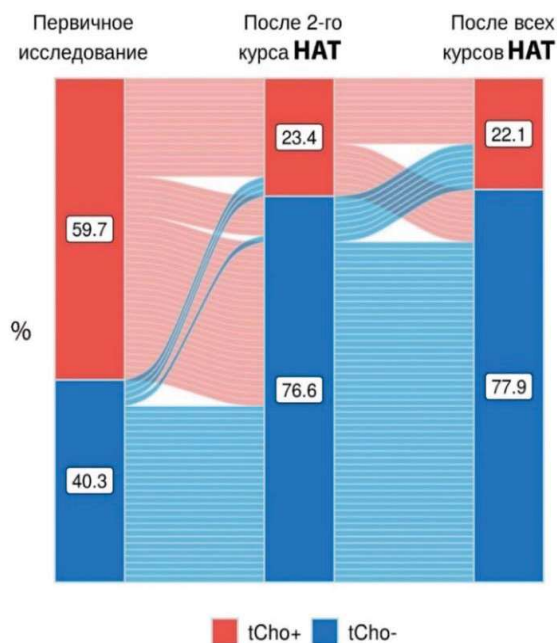


Рис. 5. Динамика содержания Cho по данным SV ¹H-MPC (χ^2 Мак Немара=25.29, $p < 0.0001$)

стадии заболевания, степени дифференцировки, уровня пролиферативной активности, гистологического и молекулярного типов РМЖ, но и динамика результатов мпМРТ. При этом слабая динамика уменьшения размеров опухоли, ограничения диффузии молекул воды, характер контрастирования остаточной опухоли, выявленные измененные регионарные лимфатические узлы свидетельствовали о худшем прогнозе. Учитывая, что tCho+ РМЖ ассоциировался с неблагоприятными биомаркерами, установленными в ходе ИГХ-анализа, провели оценку содержания tCho до лечения, после 2-го курса НАТ, затем в остаточной опухоли по результатам SV ¹H-MPC в динамике, по окончании НАТ. После 2-го курса НАТ из 46 пациенток, у которых при первичном исследовании зарегистрирован tCho, его наличие при повторной SV ¹H-MPC установлено в 18 (39.1%) случаях (95% ДИ: 15.3–33.9), к концу лечения – у 17 (37%) пациенток (95% ДИ: 14.3 – 32.5). Таким образом, на фоне НАТ tCho исчезал практически в $\frac{2}{3}$ случаев (рис. 5).

Отмечено, что после 2-го курса НАТ, кроме исчезновения tCho, отмечалось характерное изменение коэффициента ИКД, который увеличивался с $0.79 \pm 0.01 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ($\sigma=0.08$, 0.78 (0.72; 0.85)) до $0.97 \pm 0.03 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ ($\sigma=0.25$, 0.87 (0.80; 1.06)) ($p < 0.0001$; 95% ДИ: 0.12 – 0.24 для разницы).

В остаточной опухоли после завершения НАТ отмечалось выраженное увеличение ИКД по сравнению с исходными показателями до $1.15 \pm 0.04 \times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$ (0.88; 1.34, $p < 0.0001$; 95% ДИ: 0.28–0.44 для разницы).

Исчезновение признаков ограничения диффузии молекул воды на фоне лечения прослеживалось преимущественно в центральных отделах опухолей, что соответствовало фиброзным и некротическим изменениям. Динамика опухолей на фоне НАТ характеризовалась не только структурной перестройкой, но и изменением их размеров, что определялось по результатам вычисления суммы 2 диаметров и МР-волюмометрии.

После окончания НАТ у всех пациенток ($n=77$) прослеживалась тенденция к уменьшению суммы 2 диаметров опухолей с 58.03 ± 8.95 до 22.82 ± 6.13 мм. Значимого различия между размерами образований МЖ в подгруппах не установлено, размер опухоли не зависел от наличия или отсутствия tCho.

В подгруппе tCho+ ($n=46$; 59.7%) сумма 2 диаметров при первичном МР-исследовании достигала 59.7 ± 2.55 мм ($\sigma=17.29$; 40 (27.43; 78.5)), в подгруппе tCho- ($n=31$; 40.7%) – 54.84 ± 2.92 мм ($\sigma=16.23$; 31 (23.5; 46.5), при $p=0.0747$ (95% ДИ: -14.74 – -0.72)).

При сопоставлении абсолютных значений уменьшение суммы 2 диаметров образований МЖ после НАТ по сравнению с исходным, соответствующее частичному ответу (PR), было практически в $\frac{3}{4}$ наблюдений: в подгруппе tCho+ – у 80.4% пациенток, в подгруппе tCho- – у 77.4% больных. Полный ответ (CR) опухоли на НАТ определялся в 6.5% случаев. Уровни PR и CR в сравниваемых подгруппах были сопоставимы, различия касались стабилизации (SD) и прогрессирования (PD) заболевания.

При tCho+ SD отмечена в 4.3% случаев. У пациенток, в опухолях которых был tCho- при первичной SV ¹H-MPC, после НАТ SD не отмечено, и почти в 1.8 раза чаще зарегистрировано PD, достигающее 16.1%, по сравнению с подгруппой tCho+, в которой этот показатель составил 8.7%.

Кроме оценки изменения линейных размеров опухолей (по сумме их 2 диаметров), была проведена МР-волюмометрия. После окончания 2-го курса НАТ выявлена незначительная тенденция к уменьшению объема образований с 30.03 ± 6.95 до $22.48 \pm 2.86 \text{ см}^3$ ($\sigma=19.41$; 12.21 (6.19; 29.63)). После окончания лечения объем опухолей сократился практически в 3 раза и достиг $11.36 \pm 2.96 \text{ см}^3$ ($\sigma=16.47$; 5.32 (1.94; 12.37)).

С учетом полученных данных об ответе РМЖ на НАТ по критериям RECIST 1.1, стадии заболевания (с установлением резектабельности), типа роста и гистотипа опухоли определялся объем хирургического вмешательства. Мастэктомии выполнены 67.5% ($n=52$) пациенткам с местнораспространенным (первично неоперабельным)

Таблица 3

Сравнительный анализ диагностической эффективности определения динамики размеров опухоли по критериям RECIST 1.1 и МР-волометр

Показатели	RECIST 1.1,% (95% ДИ)	МР-волометрия,% (95% ДИ)
Se	88.2 (46.8 – 96.9)	91.5 (72.0 – 99.0)
Sp	66.2 (32.2 – 94.9)	71.2 (31.9 – 90.1)
Ac	78.3 (53.6 – 93.0)	89.6 (64.1 – 90.9)
PVP	84.5 (55.3 – 87.3)	79.5 (61.1 – 91.8)
PVN	92.7 (60.7 – 95.9)	97.9 (72.7 – 99.1)

РМЖ со стабилизаций (SD) или прогрессированием (PD) заболевания. В остальных 32.5% (n=25) случаях проведены различные по характеру органосохраняющие операции.

Резекционный материал опухоли и регионарных лимфатических узлов был подвергнут гистологическому исследованию с определением степени лечебного патоморфоза. В 40.3% (n=31) случаев установлена высокая эффективность проведенных курсов НАТ, среди них преобладали больные, у которых при первичном исследовании не выявлено наличие пика tCho в опухоли:

- III (выраженная) степень с полями некроза и выраженной дистрофией клеток при сохранении единичных атипичных клеток определялась в подгруппе tCho+ у 15.2% человек и в 19.4% в подгруппе tCho-;

- IV (резко выраженная) степень с тотальным некрозом опухоли установлена в 15.2% случаев при tCho + и у 35.5% больных в подгруппе tCho-.

Отсутствие эффекта НАТ или слабый ответ зарегистрированы у 59.7% женщин в исследуемой группе:

- I (слабая) степень в виде дистрофии отдельных клеток установлена у 23.9% пациенток с tCho+ и у 12.9% – при отсутствии пика холина (tCho-);

- II (умеренная) степень – с наличием единичных очагов некроза и дистрофии клеток была у 45.7% больных в подгруппе tCho+ и в 32.3% случаев при его отсутствии (tCho -).

Результаты морфологического исследования резекционного материала с определением степени лечебного патоморфоза были соотнесены с ответом опухолей на проводимую системную медикаментозную терапию, который устанавливали по данным изменения размеров опухолей в сравниваемых tCho+ и tCho- подгруппах (табл. 3).

Данные, представленные в табл. 3, демонстрируют более высокую чувствительность МР-

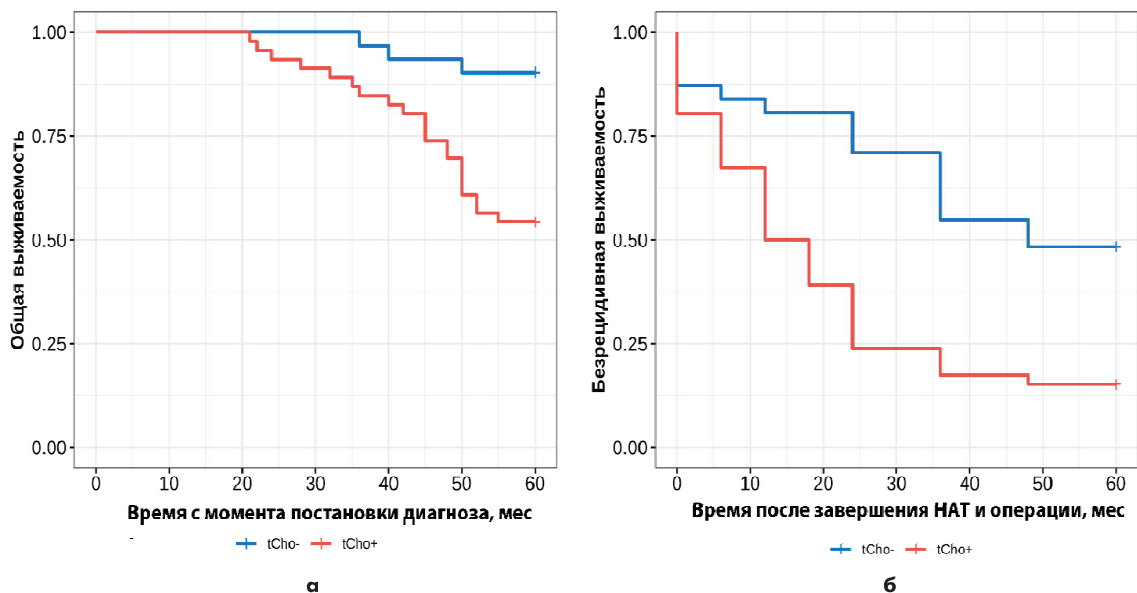


Рис. 6. Общая (а) и безрецидивная (б) 5-летняя выживаемость пациенток в зависимости от содержания холина в опухоли:

- уровень общей 5-летней выживаемости в подгруппе tCho+ достиг 54.3% (95% ДИ: 41.7 – 70.8) и 90.3% (95% ДИ: 80.5 – 100,0) в подгруппе tCho- (HR=5.85; 95% ДИ: 1.74 – 19.63, p=0.001);
- уровень безрецидивной 5-летней выживаемости пациенток в подгруппе tCho+ достиг 5.2% (95% ДИ: 7.7 – 30.1) и 48.4% (95% ДИ: 33.6 – 69.6) в подгруппе tCho- (HR=2.85; 95% ДИ: 1.57 – 5.15, p<0.0001)

волюмометрии в оценке ответа РМЖ на НАТ, что, вероятно, связано с отсутствием потери информации о размере опухолей, которые имели неправильную форму, в виде сегментарных и регионарных зон с мультифокальным или мультицентрическим характером роста.

Полученные результаты были важны не только в планировании хирургического вмешательства, но и ассоциировались с прогнозом выживаемости, учитывались при расчете НПИ. Установлено, что наиболее неблагоприятный прогноз был в подгруппе пациенток, у которых при первичной SV¹H-MPC выявлен высокий пик tCho.

Среднее значение НПИ=5.52±0.14 (σ=0.94, 5.61 (4.64; 6.24)), что соответствовало «плохому» прогнозу в 58.7% (n=27) случаев и «умеренному» у 39.1% (n=18) пациенток (уровень прогнозируемой выживаемости 50–70%).

В подгруппе tCho- среднее значение НПИ=4.37±0.23 (σ=1.28; 4.44 (3.63; 5.24)): «отличный» — у 6.45% больных (выживаемость 93%); «хороший» — 12.9% (выживаемость 85%); «умеренный» — 58.1% (выживаемость 70%); «плохой» — 22.6% (выживаемость 50%).

Содержание общего Cho в опухоли и прогноз выживаемости по значениям НПИ имели положительную корреляционную зависимость средней силы (ρ Спирмена=0.4014 (p=0.0003, 95% ДИ: 0.1949 — 0.5738); V-статистика Крамера=0.4131 (95% ДИ: 0.1362 — 0.6105); ПОШ=5.5972 (95% ДИ: 2.1617–15.7274, p=0.000295).

В последующем при динамическом наблюдении в течение 60 мес данные, полученные при вычислении НПИ по прогнозу исхода РМЖ, совпали с результатами 5-летней общей и безрецидивной выживаемости (рис. 6, а, б).

Выводы

1. Выполнение SV¹H-MPC в рамках протокола мпМРТ позволяет оценить метаболическую структуру опухолей МЖ, выявить наличие пика tCh, как предиктора наиболее неблагоприятного прогноза умеренно или низкодифференцированного РМЖ с высокой пролиферативной активностью.

2. Проведение мпМР-исследования МЖ (с SV¹H-MPC, ДКУ и ДВИ) у больных РМЖ позволяет с высокой точностью оценить местную распространенность процесса, а также структурные изменения опухоли на фоне НАТ.

3. Результаты мпМРТ МЖ при сопоставлении с анализом степени лечебного патоморфоза отличались высоким потенциалом в оценке ответа опухоли на НАТ по критериям RECIST 1.1 (Ac=78.3, 95% ДИ: 53.6 — 93.0) и МР-

волюмометрии (Ac=89.6, 95% ДИ: 64.1 — 90.9), определении прогноза выживаемости и исхода РМЖ (наиболее неблагоприятный прогноз был в подгруппе tCh+, где преобладали I и II степени патоморфоза, отмеченные в 69.6% случаев).

Литература

1. Каприн А. Д., Старинский В. В., Петрова Г. В. Злокачественные новообразования в России в 2017 году (заболеваемость и смертность) — М.: МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ радиологии» Минздрава России. — 2018. — С. 250. [Kaprin A. D., Starinskij V. V., Petrova G. V. Sostojanie onkologicheskoy pomoshhi v Rossii v 2017 godu — М. МНИОИ им. П. А. Герцена — филиал ФГБУ «НМИЦ» Минздрава России. 2017. 236 р. In Russian].

2. Портной С. М. Современные принципы лечения больных первично-операбельным раком молочной железы // Вестник Московского онкологического общества. — 2010. — № 4. — С. 2–4. [Portnoy S. M. Modern principles of treatment of patients with primary operable breast cancer — Vestnik Moskovskogo onkologicheskogo obshchestva. — 2010. — №4. — P. 2–4. In Russian].

3. Абдылдаев Д. К. и др. Прогностическая значимость клинико-морфологических характеристик при медулярном раке молочной железы // Вестник РОНЦ им. Н. Н. Блохина РАМН — 2000. № 3. — С. 13–16. [Abdyldaev D. K. et al. Prognostic significance of clinical and morphological characteristics in medullary breast cancer // Vestnik RONC im. N. N. Blohina RAMN — 2000. — №. 3. — P. 13–16. In Russian].

4. Доросевич А. Е., Наперстянникова В. В., Баженов С. М. Роль современных методов морфологического исследования в уточнении биологических особенностей и морфогенеза рака молочной железы у человека // Архив патологии — 2010. — Т. 72. — № 5. — С. 3–8. [Dorosevich A. E., Naperstjanka V. V., Bazhenov S. M. The Role of modern methods of morphological studies to clarify the biological characteristics and morphogenesis of breast cancer in humans // Pathology Archive — 2010. — V. 72. — № 1. — P. 3–8. In Russian].

5. Анапаневич В. И. и др. Клинические рекомендации Российской Ассоциации Онкологической Маммологии (РООМ) по УЗИ и лучевой диагностике; 2016. [Apanasevich V. I. et al. Clinical recommendations of the Russian Association of Oncological Mammology (ROOM) on ultrasound and radiation diagnostics; 2016. In Russian]. URL:<http://breastcancersociety.ru/download/677>.

6. Джемликханова Л. Х. и др. Количественная иммуногистохимия // Архив патологии. — 2010. Т. 72. № 1. — С. 51–56. [Dzhemlikhanova L. Kh. et al. Quantitative immunohistochemistry // Pathology Archive — 2010. — V. 72. — № 1. — P. 51–56. In Russian].

7. Снегирев А. А., Григоренко А. А. Лечебный патоморфоз как показатель эффективности лечения и прогноза рака молочной железы // Дальневосточный медицинский журнал. — 2013. № 1. — С. 134–137. [Snegirev A. A., Grigorenko A. A. Therapeutic pathomorphosis as an indicator of the effectiveness of treatment and prognosis of breast cancer — Far Eastern Medical Journal. — 2013. — № 1. — P. 134–137. In Russian].

8. Hata T. et al. Magnetic resonance imaging for preoperative evaluation of breast cancer: a comparative study with mammography and ultrasonography // Journal of the American College of Surgeons. — 2004. — V. 198. — №. 2. — P. 190–197. doi: 10.1016/j.jamcollsurg.2003.10.008.

9. Корнеева И. А. и др. Современные подходы к оценке эффективности лечения опухолей репродуктивной системы с использованием критериев RECIST, GCIG // Российский онкологический журнал. — 2012. — №. 3. — С. 54–58. [Korneeva I. A. et

al. *Modern approaches to evaluating the effectiveness of treatment of tumors of the reproductive system using the RECIST, GCIG criteria // Russian Oncology Journal.* — 2012. — № 3. — P. 54 — 58. [In Russian].

10. Меладзе Н. В. и др. Роль магнитно-резонансной маммографии и магнитно-резонансной спектроскопии в дифференциальной диагностике новообразований молочной железы // *Вестник рентгенологии и радиологии.* — 2018. — № 99 (1). — С. 13-22. [Meladze N. V. et al. *The Role of magnetic resonance mammography and magnetic resonance spectroscopy in the differential diagnosis of breast tumors. Journal of Radiology and Radiology.* — 2018. — № 99(1). — P. 13–22. In Russian]. doi: 10.20862/0042-4676-2018-99-1-13-22.

11. Ненахова Ю. Н., Лядов В. К., Поддубная И. В. Циркулирующие опухолевые клетки: биология, методы выделения, клиническое значение при раке молочной железы // *Современная онкология.* 2016. — № 3. — С. 76 — 82. [Nenakhova Yu. N., Lyadov V. K., Poddubnaya I. V. *Circulating tumor cells: biology, isolation methods, clinical significance in breast cancer // Modern oncology.* — 2016. — № 3. — P. 76–82. In Russian].

12. Лисаева А. А. и др. Лечебный патоморфоз злокачественных опухолей: клинические и морфологические критерии. Классификации. Прогностическое значение лечебного патоморфоза при раке молочной железы и других опухолях // *Опухоли женской репродуктивной системы.* — 2011. — № 4. — С. 19–23. [Lisaeva A. A. et al. *Therapeutic pathomorphism of malignant tumors: clinical and morphological criteria. Classifications. The prognostic value of therapeutic pathomorphism in breast cancer and other tumors // Tumors of the female reproductive system.* — 2011. — № 4. — С. 19–23. In Russian].

Финансирование исследования и конфликт интересов.

Исследование не финансировалось какими-либо источниками. Автор заявляет, что предмет и содержание данного исследования не затрагивают конкурирующих интересов.