

## ВОЗМОЖНОСТИ ДИФфуЗИОННО-ВЗВЕШЕННЫХ ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЕЙ МРТ В ОЦЕНКЕ ЭФФЕКТИВНОСТИ НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ БОЛЬНЫХ РАКОМ ЯИЧНИКОВ

Солопова А.Е.<sup>1</sup>, Терновой С.К.<sup>1,2</sup>, Макацария А.Д.<sup>1</sup>, Гуров С.Н.<sup>3</sup>

**Ц**елью настоящего исследования явился анализ возможностей комплексной МРТ с использованием диффузионных последовательностей в оценке ответа на неоадьювантное химиотерапевтическое лечение распространенного рака яичника.

**Материалы и методы.** С 2015 по 2016 гг. 23 пациенткам с распространенными стадиями рака яичника была проведена МРТ органов малого таза и брюшной полости для уточнения характера и распространенности опухолевого процесса, решения вопроса о проведении неоадьювантной химиотерапии (НХТ) и повторное МР-исследование после 1-го и 3-го курса в оценке ее эффективности. МР-исследование было выполнено на 1,5Тл томографе по протоколу: T2-ВИ, STIR, T1-ВИ, Dynamic 3D FS, DWI с b-факторами 0, 1000 м/мм<sup>2</sup>. Проведена оценка динамики размеров образований в соответствии с критериями RECIST 1.1, параметров измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), воспроизводимости методики.

**Результаты.** Средние показатели измеряемого коэффициента диффузии в первичной опухоли до лечения достоверно выше, чем в перитонеальных и сальниковых имплантатах ( $p=0,018$  и  $p=0,021$ , соответственно). При сравнительной оценке показателей ИКД до и после лечения отмечается достоверное его повышение после 3 курса ПХТ ( $p=0,008$ ), повышение после 1 курса в первичной опухоли и различия в ИКД до и после лечения в перитонеальных и сальниковых имплантатах менее выражено и недостоверно ( $p=0,89$ ;  $0,758$ ;  $0,695$ , соответственно). Показатели информативности в оценке размеров резидуальной опухоли и степени лечебного патоморфоза МРТ составили: чувствительность 93,3%, специфичность 84,6%, точность 91,3%.

**Выводы.** Согласно результатам проведенного исследования МРТ с использованием ДВИ показывает высокую информативность и воспроизводимость в определении ответа на неоадьювантную ПХТ при распространенном раке яичника. Достоверные различия средних показателей ИКД были получены для солидного компонента первичных опухолей, что свидетельствует об их большей чувствительности к неоадьювантному химиотерапевтическому лечению.

**Ключевые слова:** рак яичников, МРТ, диффузионно-взвешенные изображения, неоадьювантная химиотерапия, оптимальная циторедукция.

Контактный автор: Солопова А.Е., dr.solopova@mail.ru

*Для цитирования:* Солопова А.Е., Терновой С.К., Макацария А.Д., Гуров С.Н. Возможности диффузионно-взвешенных последовательностей магнитно-резонансного исследования в оценке эффективности неоадьювантной химиотерапии больных раком яичников. REJR. 2016; 6 (4):68-80. DOI:10.21569/2222-7415-2016-6-4-68-80.

Статья получена: 30.10.2016

Статья принята: 14.11.2016

1 - ФГБОУ ВО Первый МГМУ имени И.М. Сеченова  
2 - Институт клинической кардиологии им. А.Л. Мясникова ФГБУ «Российский кардиологический научно-производственный комплекс»  
3 - ГБУЗ «Онкологический клинический диспансер №1» Департамента здравоохранения города Москвы  
г. Москва, Россия

## DIFFUSION WEIGHTED MAGNETIC RESONANCE IMAGING IN OVARIAN CANCER NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY RESPONSE EVALUATION

Solopova A.E.<sup>1</sup>, Ternovoy S.K.<sup>1,2</sup>, Makatsaria A.D.<sup>1</sup>, Gurov S.N.<sup>3</sup>

**Purpose.** To evaluate the capability of the integrated MRI with diffusion sequences in the assessment of neoadjuvant chemotherapy treatment response of ovarian cancer.

**Materials and methods.** From 2015 to 2016 23 patients with disseminated stages of ovarian cancer underwent pelvic and abdominal MRI to clarify the tumor spread, the issue of neoadjuvant chemotherapy (NHT) and again after 1 and 3 courses in the evaluation of its effectiveness. MR-study was performed on a superconductive 1.5 T MRI, using protocol: T2-, stir, T1-, Dynamic 3D FS, DWI with b-factors 0, 1000 m/mm<sup>2</sup>, with an estimate value of the apparent diffusion coefficient (ADC). The evaluation of differences in size of the entities was performed in accordance with RECIST 1.1 criteria, parameters measured: ADC, reproducibility of the technique.

**Results.** The average values of the measured diffusion coefficient in the primary tumor before treatment was significantly higher than in the omental and peritoneal implants ( $p=0,018$  and  $p=0,021$ , respectively). A comparative assessment of ADC before and after treatment revealed significant increase after 3 courses of chemotherapy ( $p=0,008$ ), improvement after 1 course in the primary tumor and differences in the ADC before and after treatment in the omental and the peritoneal implants are less pronounced and insignificant ( $R=0,89$ ;  $0,758$ ;  $0,695$  respectively). Informativity in evaluation of residual tumor and the degree of therapeutic MRI pathomorphosis were: sensitivity – 93,3%, specificity – 84,6%, and accuracy – 91,3%.

**Conclusions.** According to the results of the study MRI DWI shows high informativity and reproducibility in determination of response to neoadjuvant chemotherapy in advanced ovarian cancer. A significant difference in the mean ADC values was obtained for the solid component of the primary tumors, indicating their greater sensitivity to neoadjuvant chemotherapeutic treatment.

Keywords: ovarian cancer, MRI, diffusion sequences, neoadjuvant chemotherapy, optimal debulking surgery.

Corresponding author: Solopova A.E. [dr.solopova@mail.ru](mailto:dr.solopova@mail.ru)

For citation: Solopova A.E., Ternovoy S.K., Makatsaria A.D., Gurov S.N. Diffusion weighted magnetic resonance imaging in ovarian cancer neoadjuvant chemotherapy response evaluation. *REJR*. 2016; 6 (4):68-80. DOI:10.21569/2222-7415-2016-6-4-68-80.

Received: 30.10.2016

Accepted: 14.11.2016

Рак яичников (РЯ) занимает 3-е место в структуре онкогинекологической заболеваемости в России, характеризуясь при этом наиболее высокими показателями летальности среди злокачественных новообразований женской репродуктивной системы [1]. Более 60% случаев заболевания диагностируются на III-IV стадии, после распространения опухолевого процесса за пределы малого таза, что связано с отсутствием специфической клинической симптоматики, отсутствием эффективных методов ранней диагностики и сложностями дифференциальной оценки [2].

Стандартная схема лечения для данной категории пациенток включает на первом этапе хирургическое вмешательство с последующей

адьювантной полихимиотерапией (ПХТ). Основным прогностическим маркером заболевания является остаточный объем опухоли после проведения циторедуктивной операции, при этом оптимальной считается резекция всех макроскопических очагов заболевания. Попытка проведения хирургического лечения в оптимальном объеме диктует необходимость выполнения сложных, многокомпонентных операций, сопровождающихся высокой послеоперационной морбидностью и летальностью [3]. Кроме того, у значительного количества пациенток выполнение резекции всех макроскопических очагов заболевания является технически невозможным.

Применение неoadьювантной химиотера-

1 - I.M. Sechenov First Moscow State Medical University.

2 - A.L. Myasnikov Russian cardiology Research Center.

3 - Oncology clinical health center №1. Moscow, Russia.

пии призвано снизить частоту послеоперационных осложнений и добиться оптимальной циторедукции у максимального числа больных. Особое значение в ведении данной группы пациенток имеет тщательный отбор, основанный на оценке резектабельности опухоли, соматического статуса, а также контроль ответа на ПХТ и возможности проведения циторедуктивной операции на втором этапе лечения [4, 5].

На сегодняшний день основным методом оценки ответа на неоадьювантное химиотерапевтическое лечение является контроль уровня СА-125 в крови в сочетании с анализом динамики размеров опухоли согласно критериям RESICT (Response Evaluation Criteria in Solid Tumours) [6]. Существуют определенные сложности ранней оценки, а также анализа реакции перитонеальных и сальниковых имплантов с использованием данной системы. Кроме того, отсутствуют возможности анализа дифференцированного ответа первичной опухоли и метастатического поражения с помощью онкомаркеров (ОМ).

К настоящему моменту в литературе широко освещены современные возможности функциональных методик МРТ (перфузии, диффузии) в оценке ответа на терапию при раке молочной железы, колоректальном раке, химиолучевое лечение при раке шейки матки [6].

Однако, существует весьма ограниченное количество ресурсов, анализирующих современные возможности диффузионных и перфузионных методик МРТ в оценке ответа на неоадьювантную ПХТ, что в значительной степени связано с ограниченным внедрением данной методики лечения в клиническую практику.

**Цель исследования.**

Анализ диагностических возможностей и воспроизводимости МРТ с использованием диффузионных последовательностей в оценке ответа на неоадьювантное химиотерапевтическое лечение распространенного рака яичника.

**Материалы и методы.**

С января 2015 по июль 2016 гг. проведено комплексное клинко-лучевое исследование в рамках прогнозирования и оценки эффектив-

ности неоадьювантной химиотерапии у 27 пациенток с распространенными стадиями РЯ. Одна пациентка была исключена из исследования ввиду изменения окончательного гистологического диагноза по результатам хирургической верификации – метастатическое поражение распространенной аденокарциномой толстой кишки. 3 пациентки исключены из окончательного анализа ввиду отсутствия возможности проведения МРТ после 3-го курса терапии и/или отследить результаты хирургического лечения. Таким образом, исследуемую группу составили 23 пациентки в возрасте от 46 до 66 лет (средний возраст составил 54±5,8 года).

Критерии включения в группу анализа ответа на химиотерапевтическое лечение:

- 1) Наличие клинического диагноза распространенного РЯ (FIGO III или выше).
- 2) Наличие одного и более перитонеального/сальникового имплантов размером не менее 1 см по результатам МРТ.
- 3) Наличие рекомендаций мультидисциплинарного консилиума (онкогинеколог, химиотерапевт) о проведении неоадьювантной терапии перед проведением циторедуктивного лечения.
- 4) Отсутствие абсолютных противопоказаний к проведению МРТ с внутривенным динамическим контрастированием.

Средние значения уровня СА-125 в крови до лечения составили 2915,8 Ед/мл (35-12340 Ед/мл).

Всем пациенткам, включенным в исследование, было проведено неоадьювантное химиотерапевтическое лечение по схемам, рекомендованным Европейской Ассоциацией Клинической Онкологии (ESMO): три курса карбоплатин АUC 6/ (карбоплатин АUC 6+ паклитаксел 175мг/м<sup>2</sup>) – с интервалом в 21 день. Далее, вторым этапом выполнялось циторедуктивное лечение с последующей адьювантной ПХТ (в объеме 3-х курсов).

По гистологическому типу 82,7% (19) составили серозные эпителиальные, 8,7% (2) муцинозные эпителиальные аденокарциномы, светлоклеточная и эндометриоидная карцино-

**Таблица №1. Распределение больных раком яичника в соответствии с морфологической структурой.**

Характеристика	Количество пациенток (% от общего N=23)
<i>Гистологические характеристики:</i>	
Серозная аденокарцинома	19 (82,7%)
Муцинозная аденокарцинома	2 (8,7%)
Светлоклеточная карцинома	1 (4,3%)
Эндометриоидная карцинома	1 (4,3%)
<i>Степень дифференцировки:</i>	
<b>G1</b>	2 (8,7%)
<b>G2</b>	8 (34,8%)
<b>G3</b>	13 (7,35%)

мы – по 1 пациентке (4,3% наблюдений) (табл. 1).

Комплексное МР-исследование с количественной оценкой параметров функциональных последовательностей (ИКД – среднее значение, мин значение) по разработанной методике выполняли до/после первого курса химиотерапии/после третьего курса химиотерапии. Средняя длительность между окончанием курса ПХТ и МРТ составила 4±2,8 дней.

Наибольшую долю (39%) составили пациентки с IIIB стадией в соответствии с классификацией FIGO, т.е. с наличием метастазирования вне таза до 2 см и в забрюшинные лимфатические узлы. Среди пациенток с IV стадией у 1 был диагностирован плевральный выпот – IVA (FIGO) и еще в 1 случае – метастатическое поражение печени и паховых лимфатических узлов (табл. 2).

Магнитно-резонансную томографию малого таза выполняли на аппарате Vantage Atlas (Toshiba Medical System) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тесла, используя поверхностную 32 канальную фазированную катушку.

Подготовка пациенток перед исследованием:

1. Для уменьшения перистальтики кишечника пациентка соблюдала 2 дня бесшлаковую диету, 2-3 часа голодания перед исследованием, использовали антиперистальтический препарат (Hyoscini butylbromidum - «Бускопан»).

2. Пациентке было рекомендовано опорожнить мочевой пузырь за 1 час до исследованием, далее не мочиться.

Далее инструктировали в отношении правильной техники дыхания преимущественно грудной клеткой с целью снижения количества артефактов от движения передней брюшной стенки.

Исследование выполняли в положении пациентки на спине, с прямыми ногами. На область малого таза накладывали широкий пояс (25-30 см) для фиксации передней брюшной стенки с целью снижения артефактов от движения пациентки. Перед исследованием проводили катетеризацию вены с последующей установкой катетера и подсоединением инжектора.

**1 этап – Методика (стандартного) нативного исследования органов малого таза (табл. 3).**

Для первичной оценки анатомических со-

отношений органов малого таза выполняли T2-взвешенные последовательности без подавления сигнала от жира, в сагиттальной плоскости между головками бедренных костей, в аксиальной плоскости от ворот почек до нижнего края лобкового сочленения, при необходимости в корональной плоскости и с использованием подавления сигнала от жировой ткани (FatSat) в третьей плоскости, для оценки наличия крови/жирового компонента опухоли – T1-В.И.

Дополнительно для опухолей с высокой интенсивностью сигнала (И.С.) на T1-В.И., T1-В.И. GE с подавлением сигнала от жира (FatSat) для дифференциальной диагностики жирового компонента, муцинозного компонента, режелемеланина в других опухолях. На серии изображений в сагиттальной плоскости выделяли срез с наилучшей визуализацией образования, который являлся основным ориентиром для анализа выделения области использования функциональных последовательностей.

**2 этап – Методика магнитно-резонансного диффузионного исследования органов малого таза.**

МР-диффузия, основанная на регистрации изменений характера броуновского движения молекул воды при различных патологических процессах, *in vivo* зависит от большого количества факторов и в первую очередь наличия в области исследования макромолекул и клеточных мембран. Ограничение диффузии повышается с увеличением числа клеток (мембран) в тканях, и наоборот.

Для получения ДВИ использовали сверхбыстрые одноимпульсные (single shot) эхопланарные последовательности без подавления сигнала от свободной жидкости с парой дополнительных диффузионных градиентов (дефазировующего и рефазировующего) одинаковой амплитуды и длительности.

При нулевом значении фактора взвешенности молекулы воды имели высокую интенсивность сигнала, основанную на T2 взвешенности – практически данные ДВИ являлись стандартными T2-ВИ. Высокое значение b-фактора (1000 с/мм<sup>2</sup>) приводило к полному подавлению сигнала от областей свободной диффузии и сохранению его в малоподвижных, содержащих большое количество мембран или крупномолекулярных веществ очагах.

**Таблица №2. Распределение больных в соответствии с TNM классификацией РЯ.**

Количество больных N (%)	Стадия опухолевого процесса (TNM)	Стадия опухолевого процесса (FIGO)
6 (26,1 %)	T3aN0M0	IIIA
9 (39,1 %)	T3bN0M0	IIIB
4 (17,4 %)	T3aN1M0	IIIC
2 (8,7 %)	T3bN1M0	IIIC
2 (8,7 %)	T3bN0M1	IV



**Таблица №3. Технические параметры протокола комплексного МР-исследования органов малого таза у пациенток с образованиями яичников.**

Последовательность, взвешенность и ось сканирования	TR	TE	FOV (см)	MTX	ST (мм)	GAP	NAQ
Саггитальные T2 FSE 2D	5600-6500	105	28,0x28,0	245x384	4,0-5,0	2,0	1,0
Аксиальные T2 FSE 2D	6200-7100	95-110	43,0x32,0	320x384	<u>3,0</u>	<u>0,5</u>	<u>2,0</u>
Косоаксиальные T2 FSE 2D (перпенд. эндометриальной полости)	6200-7100	95-110	43,0x32,0	320x384	<u>3,0</u>	<u>0,5</u>	<u>2,0</u>
Корональные T2 FSE 2D FatSat	4500-5000	160	40,0x30,0	256x384	5,0	0,5	1,0
Косокорональные T2 FSE 2D (вдоль длинной оси тела матки)	4500-5000	160	40,0x30,0	256x384	3,0	0,5	1,0
Аксиальные T1 SE 2D (+FS)	625	18	40,0x37,0	288x288	6,0	1,0	1,0
DWI b=1000	720	80	35,0x51,0	128x128	3,0	1,0	5,0
Isotropic FFE 3D	12	5	37,6x37,6	256x256	3,0	1,0	1,0
Dynamic 3D FatSat (Phase encode Spider 2,0)	5.5	2.5	28.0*25.0	192*256	3	0.5	2.0

Для повышения воспроизводимости (снижение влияния других параметров) в автоматическом режиме определяли измеряемый коэффициент диффузии (ИКД) – количественный параметр диффузии, не зависящий от времен спин-спиновой и спин-решетчатой релаксации.

**3 этап – Методика внутривенного динамического контрастирования.**

С помощью автоматического инжектора внутривенно, болюсно вводили контрастное вещество из расчета 0,1 ммоль/кг со скоростью 2 мл/сек (20 мл физиологического раствора) и после 10 секундной задержки выполняли постконтрастные серии с аналогичными техническими параметрами.

Затем проводили Dynamic 3D FatSat (Phase encode Spider 2,0) последовательность в аксиальной плоскости с толщиной среза 3мм (межсрезовый интервал 0.3 мм), с высокой разрешающей способностью.

Общее время комплексного МРТ малого таза + ДВ МРТ брюшной полости составляло в среднем 31 (22–35 минут).

**4 этап – Постпроцессинговая обработка полученных изображений.**

Построение кривых для анализа накопления контрастного препарата мягкотканым компонентом образования.

Для оценки распределения КП в исследованной области проводили анализ его накопления в зоне интереса неизменной грушевидной мышцы путем ее выделения в наиболее однородном участке с построением перфузионной кривой и оценкой максимальной амплитуды его накопления.

Для оценки количественных параметров в режиме свободной руки выделяли зону интереса в солидном компоненте образования/метастатического поражения на T2-В.И. для обеспечения наиболее эффективного исключения кистозного компонента и соответствующем преконтрастном аксиальном T1-В.И. с последующей количественной оценкой изменения интенсивности сигнала на постконтрастных сериях, выбирая наиболее информативный срез, на котором определялся мягкотканый компонент в его максимально однородной части.

При анализе МР-изображений, полученных после лечения, выделение зоны интереса

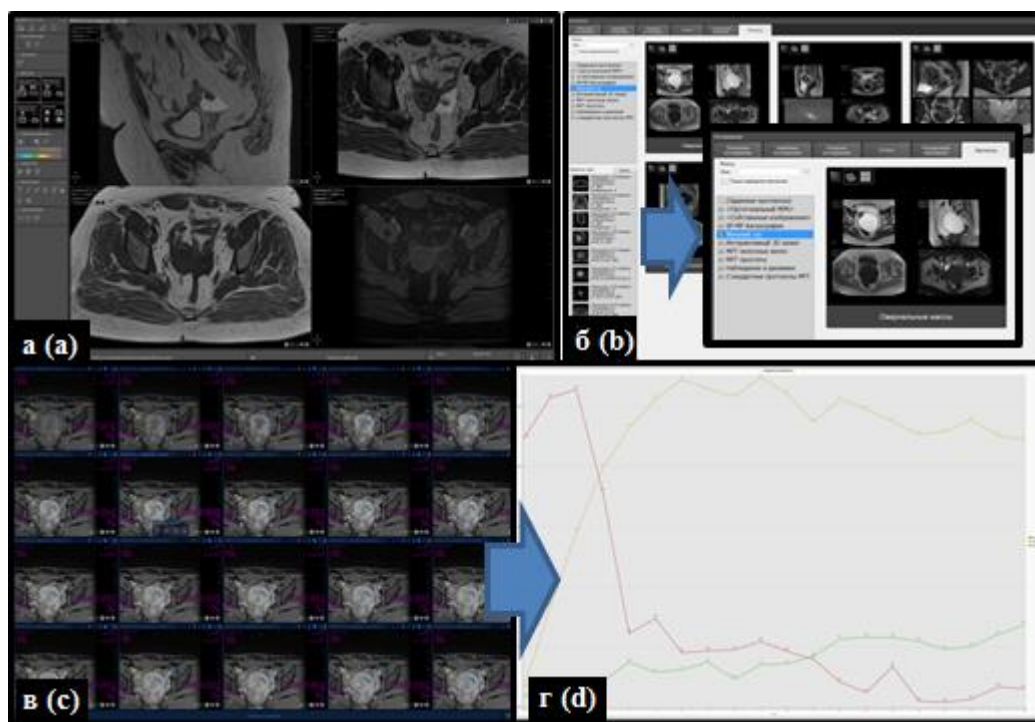


Рис. 1. (Fig. 1).

**Рис. 1.** Схема анализа нативных, диффузионных и перфузионных изображений в программе Myrian XP-female pelvis (Instrasence, Франция): а, б – одномоментная оценка T2-В.И. в сагиттальной, аксиальной плоскостях; в – постконтрастные серии, выполненные с интервалом в 10 сек, г – перфузионные кривые зависимости «интенсивность сигнала – время в различных зонах интереса (образование яичника, строма яичника, неизменный миометрий).

**Fig. 1.** Analysis of native, diffusion and perfusion images in Myrian XP-female pelvis (Instrasence, France): a, b - single-step evaluation T2-W.I. in sagittal, axial planes; c - postcontrast series; d - perfusion curves "signal intensity - time" in different areas of interest (ovarian lesion, ovarian stroma, normal myometrium).

выполняли на максимально приближенных уровнях срезов относительно основных ориентиров анатомической области.

Затем, с использованием специализированной программы Mirian XP-female pelvis (Instrasence, Франция) оценивали изменение МР-сигнала в выбранных областях во всех сериях динамического исследования в виде кривых «интенсивность сигнала – время», в которых за точку отсчета принимали интенсивность сигнала от зоны интереса до введения контрастного препарата (рис. 1).

#### Результаты исследования.

Мониторинг консервативного лечения проведен 23 пациенткам, у которых было исследовано 62 зоны интереса в злокачественных образованиях (первичных опухолях, метастатическом поражении различных локализаций) (Рис.2). 11 зон интереса были исключены из анализа динамики на фоне лечения из-за полного регресса на МР-изображениях, выполненных после 3-го курса ПХТ.

Оценка размеров выявленных образований при МРТ была проведена с использованием системы RECIST 1.1 и анализа концентрации

онкомаркеров СА-125 в соответствии с критериями FIGO [6, 8].

Согласно RECIST 1.1 наличие частичного ответа на ПХТ определяли при уменьшении суммы диаметров образования на 30% и более, прогресс злокачественного процесса – при увеличении более 20% от исходного, стабилизация процесса также рассматривалась как отсутствие ответа на терапию. Оценка проводилась для каждой локализации отдельно с целью дискретного анализа ответа на ПХТ в зависимости от локализации. Верификационным критерием неэффективности проведенного химиотерапевтического лечения явилось отсутствие снижения показателя СА-125 на ½ от исходного.

В 82,6% (19-ти наблюдениях) после 3-ого курса проведено циторедуктивное хирургическое лечение с гистологической верификацией результатов. Среди них в 6-ти наблюдениях отмечена полная резорбция образований в одной/нескольких локализациях на фоне ПХТ (4 степень лечебного патоморфоза). В 16,6% (4-х наблюдениях) положительного ответа на химиотерапию получено не было, верификация прогрессирования злокачественного процесса про-

**Таблица №4. Анализ вариации результатов и расхождения исследователей при оценке показателей МРТ.**

	DWI		МР-перфузия	
	ИКД (среднее значение) (*10 <sup>-3</sup> мм <sup>2</sup> /сек)	ИКД (минимальное значение) (*10 <sup>-3</sup> мм <sup>2</sup> /сек)	Период полуподъема ИС (сек)	Амплитуда накопления КП (%)
<b>Расхождение исследователей (Interobserver correlation)</b>				
Первичный анализ	0,96 (ДИ:0,93-1,0)	0,95 (ДИ:0,92-0,99)	0,97 (ДИ:0,94-1,0)	0,95 (ДИ:0,91-0,97)
Анализ результатов после лечения	0,90 (ДИ:0,87-0,96)	0,75 (ДИ:0,69-0,86)	0,78 (ДИ: 0,69-0,89)	0,91 (ДИ:0,88-0,96)
<b>Вариация результатов одного исследователя (intraobserver variation)</b>				
Первичный анализ	0,99 (ДИ:0,97-1,0)	0,91 (ДИ:0,87-0,97)	0,95 (ДИ:0,91-0,99)	0,99 (ДИ:0,97-1,0)
Анализ результатов после лечения	0,92 (ДИ:0,86-1,0)	0,81 (ДИ:0,75-0,90)	0,83 (ДИ:0,78-0,89)	0,84 (ДИ:0,8-0,98)
<i>*ДИ – доверительный интервал</i>				

ведена на основе динамического наблюдения в течение минимум 6 месяцев.

Для анализа расхождений оценки (interobserver variability) измеряемых параметров каждую серию анализировали 2 специалиста (12 лет стажа, 10 лет стажа работы в МРТ, соответственно). Каждый исследователь оценивал параметры МР-перфузии и МР-диффузии дважды (с разницей мин. в 1 день) для анализа вариации результатов одного специалиста (intraobserver variability, таблица 4).

Как видно из таблицы 4, наибольшие значения корреляции между исследователями определялись до лечения при использовании средних значений ИКД, поэтому этот показатель был использован для сравнительной оценки на фоне ПХТ, однако следует отметить относительно высокие показатели корреляции и по остальным измеряемым параметрам. При расхождении данных между исследователями в дальнейшем исследовании использованы параметры, определенные в ходе совместного анализа.

После проведения 3-х курсов ПХТ прове-

дена сравнительная оценка размеров выявленных образований и рестадирирование опухолевого процесса в соответствии с критериями TNM РЯ (таблица 5).

Размеры выявленных образований в зависимости от локализации (первичная опухоль, перитонеальные и сальниковые импланты) и их динамика на фоне проведения ПХТ представлены в таблице 6.

Как видно из таблиц 5, 6 в 17,4% наблюдений при контрольном исследовании МР-признаков резидуальных образований в одной/нескольких локализациях выявлено не было. В 56,5% определялось уменьшение размеров опухоли: средние размеры первичной опухоли до лечения 7,4±3,6 (2,5-18,6 см), после – 5,2 ±3,8 (2,0-11,9 см) (Рис. 3). В 26% наблюдений отмечено отсутствие динамики/увеличение размеров образований на фоне проводимой терапии.

На втором этапе оценки были исследованы основные количественные параметры (минимальное, ср. значения ИКД) образований в зависимости от локализации (табл. 7):

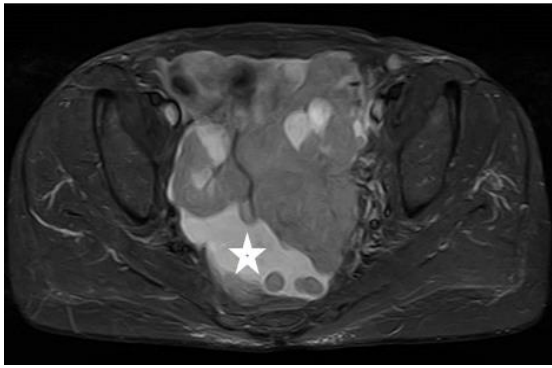


Рис. 2, а. (Fig. 2, a).

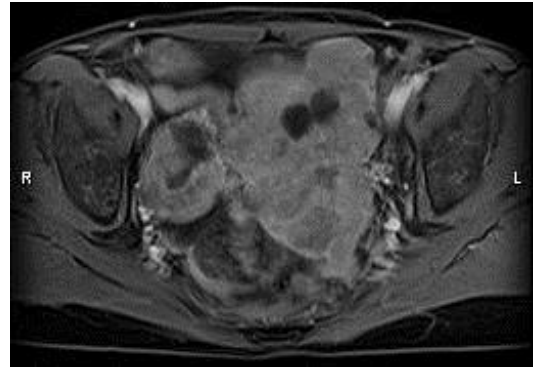


Рис. 2, б. (Fig. 2, b).

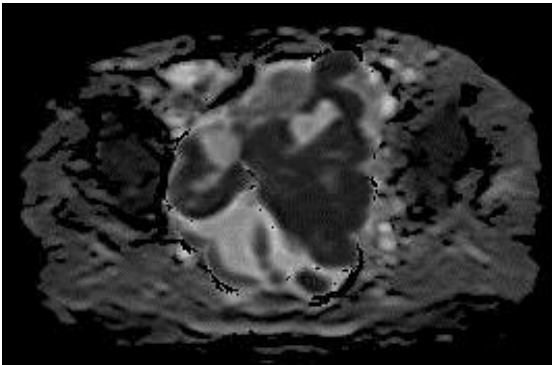


Рис. 2, в. (Fig. 2, c).

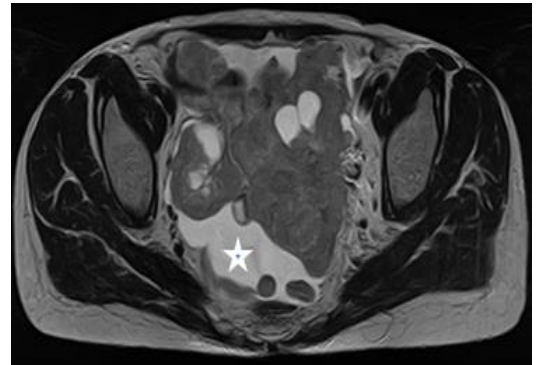


Рис. 2, г. (Fig. 2, d).

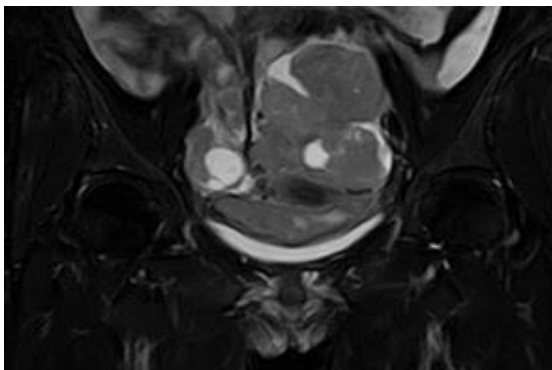


Рис. 2, д. (Fig. 2, e).

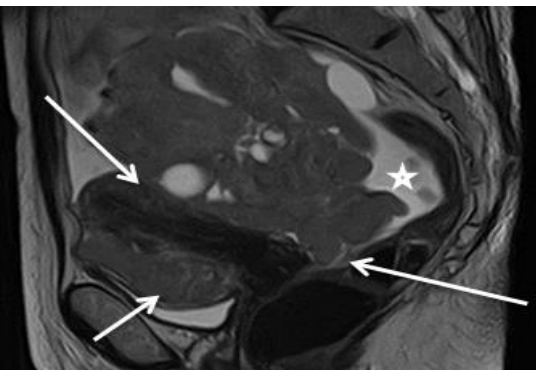


Рис. 2, е. (Fig. 2, f).

**Рис. 2. МРТ малого таза.**

Мультипараметрическая оценка образования у пациентки X. 56 лет с распространенной стадией РЯ (IV FIGO) (а-е). Полость малого таза выполнена кистозно-солидным образованием со сложной структурой с нечеткими, неровными контурами с МР-признаками распространения на матку, в параметральную и паравезикальную клетчатку (стрелки), солидный компонент образования имеет неоднородную, промежуточную И.С. на Т2-В.И. (а, г-е), характеризуется ранним активным накоплением КП (б), выраженным снижением И.С. на параметрических картах диффузии (в). Асцит (звезда).

а) Т2-В.И. в аксиальной плоскости FS, б) перфузионное изображение, в) параметрическая диффузионная карта, г) Т2-В.И. в аксиальной плоскости, д) Т2-В.И. FS в коронарной плоскости, е) Т2-В.И. в сагиттальной плоскости.

**Рис. 2. Pelvic MRI.**

Multiparametric MR images of the patient H. 56 years with advanced stage ovarian cancer (IV FIGO): pelvic cavity is made by the bilateral solid-cystic ovarian tumor with a complex structure, irregular contours and MR-signs of uterine, parametrial, paravesical invasion (arrows), Solid portion displays heterogeneous intermediate signal intensity (SI) on T2-W.I. (а, г-е), characterizing by the early, active accumulation of the contrast media (б) and significant decrease of SI on parametric maps (в). Note: ascites (star).

а) T2-W.I. with FS in the axial plane, б) perfusion image, в) ADC diffusion map, д) T2-W.I. in the axial plane, е) T2-W.I. with FS in the coronal plane, ф) T2-W.I. in the sagittal plane.



**Таблица №5. Распределение больных в соответствии с TNM классификацией РЯ до и после неoadьювантной ПХТ.**

Количество больных N (%)	Стадия опухолевого про- цесса (TNM)	Стадия опухолевого процесса (TNM)
6 (26,1 %)	T3aN0M0	3 (13 %) T3aN0M0 2 (8,7 %) T2aN0M0 1 (4,4 %) T1bN0M0
9 (39,1 %)	T3bN0M0	6 (26,1 %) T3bN0M0 2 (8,7 %) T3aN0M0 1 (4,4 %) T1bN0M0
4 (17,4 %)	T3aN1M0	2 (8,7 %) T3aN1M0 1 (4,4 %) T3aN0M0 1 (4,4 %) T2bN0M0
2 (8,7 %)	T3bN1M0	1 (4,4 %) T3bN1M0 1 (4,4 %) T2aN0M0
2 (8,7 %)	T3bN0M1	1 (4,4 %) T3bN0M1 1 (4,4 %) T2aN0M0

**Таблица №6. Размеры образований в зависимости от локализации и их динамика после неoadьювантной ПХТ.**

	Размеры до лечения	Размеры после ПХТ
<b>Первичная опухоль</b>	7,4±3,6 (2,5-18,6 см)	5,2 ±3,8 (2,0-11,9 см)
<b>Перитонеальные им- планты</b>	4,6 ±2,8 (1,0-12,6 см)	2,1±2,9 (0,18-8,9 см)
<b>Сальниковые импланты</b>	9,8 ±1,9 (5,1-16,9 см)	6,0±1,6 (1,9-12,1 см)

**Таблица №7. Показатели количественной оценки МР-диффузии у пациенток под-  
группы до начала химиотерапевтического лечения.**

Параметр	Первичная опухоль	Сальниковые импланты	Перитонеальные импланты
<b>DWI</b> (Количество пациентов)	23	15	21
<b>ИКД</b> (среднее значение) (*10 <sup>-3</sup> мм <sup>2</sup> /сек)	1,18±0,10	1,13±0,09	1,09±0,21
<b>ИКД</b> (минимальное значение) (*10 <sup>-3</sup> мм <sup>2</sup> /сек)	1,09±0,15	1,02±0,13	0,91±0,18

1. в первичной опухоли;
2. в перитонеальных имплантах;
3. в имплантах большого сальника.

При анализе параметров динамического внутривенного контрастирования (периода полуподъема, амплитуда накопления КП) достоверных различий в зависимости от локализации получено не было. Кроме того, по результатам исследования не было отмечено корреляционной связи между данными показателями и размерами мягкотканного компонента выявленных образований.

Согласно полученным результатам, показатели ИКД в первичной опухоли были максимальными, перитонеальные импланты имели минимальные показатели ИКД, при этом данные различия были достоверными (табл. 8).

При сравнении с результатами послеоперационного гистологического исследования, проведенного после курсов ПХТ (N=19, 58 зон интереса), была изучена информативность МРТ в диагностике остаточной опухоли яичника по каждой из локализаций (зон интереса). ИО результаты зарегистрированы в 18,9% (11/58 зонах интереса), ИП – в 72,4% (42/58 зон интере-

са). ЛО результаты зарегистрированы в 5,2% (3/58 наблюдения) – в 1/58 при гистологическом исследовании отмечено наличие перитонеальной имплантации, 1/58 - наличие остаточной опухоли в левом яичнике, 1/58 – в Дугласовом пространстве. При гистологическом исследовании в вышеописанных зонах отмечен лечебный патоморфоз 2-3 степени. Основной причиной диагностической ошибки стало наличие выраженной пневматизации кишечника в сочетании со спаечным процессом (предыдущие оперативные вмешательства в полости малого таза, побочные эффекты ПХТ).

Таким образом, показатели диагностической эффективности МРТ в оценки остаточной опухоли составили: чувствительность 93,3%, специфичность 84,6%, точность 91,3%, прогностическая ценность положительного 95,4% и отрицательного результатов 78,6%.

**Обсуждение полученных результатов.**

В настоящее время оценка ответа на ПХТ основывается на анализе динамики СА-125 в крови и измерении размеров опухоли с использованием критериев RECIST 1.1, как правило, с использованием КТ, реже МРТ; УЗИ использует-

**Таблица №8. Показатели количественной оценки МР-диффузии у пациенток подгруппы до начала химиотерапевтического лечения, после 1 и 3 курса ПХТ, соответственно.**

Параметр	Ответившие на ХТ (N=17)			Не ответившие на ХТ (N=6)		
	ИКД (*10 <sup>-3</sup> мм <sup>2</sup> /сек) До ПХТ	ИКД (*10 <sup>-3</sup> мм <sup>2</sup> /сек) После 1к ПХТ	ИКД (*10 <sup>-3</sup> мм <sup>2</sup> /сек) После 3к ПХТ	ИКД (*10 <sup>-3</sup> мм <sup>2</sup> /сек) До ПХТ	ИКД (*10 <sup>-3</sup> мм <sup>2</sup> /сек) После 1к ПХТ	ИКД (*10 <sup>-3</sup> мм <sup>2</sup> /сек) После 3к ПХТ
Локализация						
<b>Первичная опухоль (N=23)</b>	1,13±0.28	1,28±0.29	1,35±0.35	1,03±0.12	1,17±0.13	1,10±0.24
<b>p</b>	<b>0,751</b>	<b>0,528</b>	<b>0,017</b>			
<b>Перитонеальные импланты (N=15)</b>	0,91±0.12	1,06±0.14	1,12±0.15	0,98±0.11	1,11±0.15	1,00±0.21
<b>p</b>	<b>0,934</b>	<b>0,784</b>	<b>0,640</b>			
<b>Сальниковые импланты (N=21)</b>	1,01±0.08	0,91±0.28	1,15±0.28	1,05±0.26	1,10±0.10	1,02±0.16
<b>p</b>	<b>0,921</b>	<b>0,809</b>	<b>0,550</b>			

**p\* – достоверность различий показателей между группами, ответившими и не ответившими на ПХТ.**



Рис. 3, а. (Fig. 3, a).

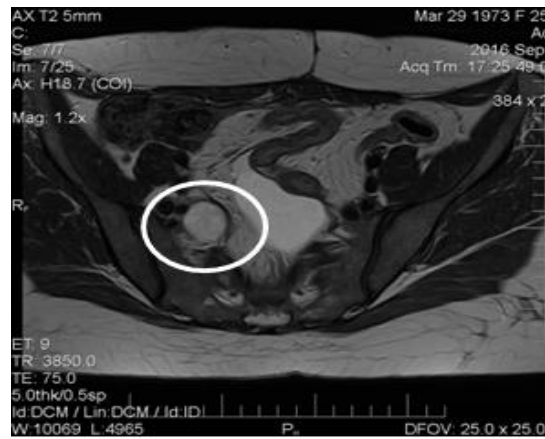


Рис. 3, б. (Fig. 3, b).



Рис. 3, в. (Fig. 3, c).



Рис. 3, г. (Fig. 3, d).



Рис. 3, д. (Fig. 3, e).



Рис. 3, е. (Fig. 3, f).

**Рис. 3. МРТ малого таза.**

Мультипараметрические МР-изображения пациентки X. 52 лет с распространенной стадией РЯ (IIIb FIGO) до и после 1 курса ПХТ. При сравнительной оценке максимально анатомически приближенных срезов определяется значимое уменьшение размеров первичного образования и метастатических поражений в области таза (овалы), ответ на ПХТ подтвержден биохимически 3-х кратным снижением уровня СА 125 (а-е).

а, б) T2-В.И. в аксиальной плоскости, в, г) T2-В.И. в сагитальной плоскости, д, е) ДВИ (b=1000сек/мм<sup>2</sup>).

**Рис. 3. Pelvic MRI.**

Multiparametric MR images of the patient H. 52 years with advanced stage ovarian cancer (IIIb FIGO) before and after 1 cycle of chemotherapy. A comparative assessment of as possible anatomically analogic images determined a significant reduction in the primary tumor and the size of metastatic lesions (ovals), the response to the chemotherapy is confirmed biochemically by 3-fold decrease in CA 125 level (a-f).

а, b) T2-W.I. in the axial plane, c, d) W.I. in the sagittal plane, e, f) DWI (b = 1000).

ся редко ввиду низкой чувствительности в визуализации глубоко расположенных структур, высокой операторозависимости. КТ считается методом выбора на этапе мониторинга лечения, однако применение метода имеет ряд недостатков: наличие лучевой нагрузки, сложность визуализации перитонеальных имплантов, особенно мелких (менее 5 мм) размеров в условиях вариабельной перфузии. В ряде исследований показаны возможности ранней диагностики отсутствия ответа на ПХТ с помощью позитронно-эмиссионной томографии [7, 10].

Большое внимание привлекают современные «функциональные» методики оценки кровоснабжения / целлюлярности опухоли, в частности МРТ – перфузии и диффузионно-взвешенного МРТ, позволяющие снизить операторозависимость исследования за счет использования в протоколе автоматизированного количественного анализа первичных данных, и обеспечить более качественную визуализацию перитонеального метастатического поражения [9,11].

В исследовании Espada (2013) использование DWI MRI показало чувствительность, равную 87,5%, при общей точности, равной 88,2%, в качестве предиктора субоптимальности хирургической циторедукции [4, 11].

Использование современных методик МРТ, в первую очередь диффузионно-взвешенных последовательностей, открывает широкие перспективы т.н. «функциональной» оценки структуры опухоли. Показатель ИКД позволяет произвести количественный анализ скорости диффузии в исследованной ткани, что повышает специфичность и воспроизводимость методики.

По результатам нашего исследования достоверные различия значений ИКД после первого курса неoadъювантной ПХТ были получены только для мягкотканного компонента первичной опухоли при условии анализа средних его показателей в области интереса, выполненных в режиме «свободной руки». Результаты исследования согласуются с данными, полученными

другими авторами (Sala E, 2012; Kyriazi S., 2011). Так, в исследовании Kyriazi S., Collins DJ и соавт., отмечено достоверное повышение значений ИКД уже после первого цикла ПХТ при отсутствии достоверных изменений в группе резистентных [3, 11].

Основным ограничением данного исследования можно считать относительно небольшую выборку больных, которым ПХТ производилось впервые, как первый этап лечения; требуется дальнейшее всестороннее изучение динамики параметров перфузии и ИКД у пациенток в рамках адъювантной ПХТ и терапии рецидивов РЯ.

#### **Выводы.**

1. Согласно результатам проведенного исследования МРТ с использованием ДВИ обладает высокой информативностью и воспроизводимостью в определении ответа на неoadъювантную ПХТ при распространенном раке яичника, анализе размеров, степени распространения резидуальной опухоли после ПХТ. Методика не требует введения контрастного препарата, несущественно удлиняет исследование, что обеспечивает возможности ее широкого применения в стандартном протоколе мониторинга ПХТ у пациенток РЯ.

2. Средние показатели измеряемого коэффициента диффузии в первичной опухоли до лечения достоверно выше, чем в перитонеальных и сальниковых имплантах ( $p=0,018$  и  $p=0,021$ , соответственно). При сравнительной оценке показателей ИКД до и после лечения, отмечается достоверное его повышение после 3 курса ПХТ ( $p=0,008$ ), повышение после 1 курса в первичной опухоли и различия в ИКД до и после лечения в перитонеальных и сальниковых имплантах менее выражено и недостоверно ( $p=0,89$ ;  $0,758$ ;  $0,695$ , соответственно).

#### **Источник финансирования и конфликт интересов.**

Авторы данной статьи подтвердили отсутствие конфликта интересов, о которых необходимо сообщить.

#### **Список литературы:**

1. Каприн А.Д., Старинский В.В., Петрова Г.В. Злокачественные новообразования в России в 2013г (заболеваемость и смертность). М., МНИОИ им. П.А. Герцена, 2015. 250 с.
2. Аксель Е.М. Статистика злокачественных новообразований женской половой сферы. Онкогинекология. 2012; 1: 18-24.
3. Gómez-Hidalgo N.R., Martinez-Cannon B.A., Nick A.M., Lu K.H., Sood A.K., Coleman R.L., Ramirez P.T. Predictors of optimal cytoreduction in patients with newly diagnosed advanced-stage epithelial ovarian cancer: Time to incorporate laparoscopic

- assessment into the standard of care. *Gynecological Oncology*. 2015; 137 (3): 553-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.03.049.
4. Fagö-Olsen C.L., Ottesen B., Kehlet H., Antonsen S.L. et al. Does neoadjuvant chemotherapy impair long-term survival for ovarian cancer patients? A nationwide Danish study. *Gynecologic Oncology*. 2014; 132: 292–298.
5. Солопова А.Е., Чащин А.А., Солопова А.Г., Гуров С.Н., Макацария А.Д. Неoadъювантная терапия рака яичников. Современные возможности и критерии отбора. *Акушерство, гинекология и репродукция*. 2016; 10 (2): 44-54.
6. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H. et



al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal Of Cancer*. 2009; 45: 228–247.

7. Sala E., DeSouza N., Lee S.I., Atri M., Hricak H. Gynaecological Cancer InterGroup. Ovarian cancer: the role of functional imaging as an end point in clinical trials. *Int J Gynecol Cancer*. 2010; 20 (6): 971-8. doi:10.1111/IGC.0b013e3181e0a353.

8. Sala E., Kataoka M. Y., Priest A. N., Gill A.B., McLean M.A., Joubert I., Graves M.J., Crawford R.A., Jimenez-Linan M., Earl H.M., Hodgkin C., Griffiths J.R., Lomas D.J., Brenton J.D. Advanced ovarian cancer: multiparametric MR imaging demonstrates response- and metastasis-specific effects. *Radiology*. 2012; 263 (1): 149-59. doi:10.1148/radiol.11110175.

9. Бахтиозин Р.Ф., Сафиуллин Р.Р. Диффузионно-взвешенное исследование всего тела в диагностике и лечебном мониторинге злокачественных новообразований. *REJR*.

### References:

1. Kaprin A.D., Starinskiy V.V., Petrova G.V. Malignant tumors in Russia in 2013 (morbidity and mortality). M., P.Herzen Moscow Oncology Research Institute, 2015. 250 p. (in Russian).

2. Aksel E.M. The statistics of female malignant tumors. *Gynecologic Oncology*. 2012; 1: 18-24 (in Russian).

3. Gómez-Hidalgo N.R., Martinez-Cannon B.A., Nick A.M., Lu K.H., Sood A.K., Coleman R.L., Ramirez P.T. Predictors of optimal cytoreduction in patients with newly diagnosed advanced-stage epithelial ovarian cancer: Time to incorporate laparoscopic assessment into the standard of care. *Gynecological Oncology*. 2015; 137 (3): 553-8. doi: 10.1016/j.ygyno.2015.03.049.

4. Fagö-Olsen C.L., Ottesen B., Kehlet H., Antonsen S.L. et al. Does neoadjuvant chemotherapy impair long-term survival for ovarian cancer patients? A nationwide Danish study. *Gynecologic Oncology*. 2014; 132: 292–298.

5. Solopova A. E., Chashchin A. A., Solopova A. G., Gurov S. N., Makatsariya A. D. Neoadjuvant chemotherapy for epithelial ovarian cancer. Modern methods and patients selection criteria. *Obstetrics, gynaecology and reproductology*. 2016; 10 (2): 44-54 (in Russian).

6. Eisenhauer E.A., Therasse P., Bogaerts J., Schwartz L.H. et al. New response evaluation criteria in solid tumours: Revised RECIST guideline (version 1.1). *European Journal Of Cancer*. 2009; 45: 228–247.

7. Sala E., DeSouza N., Lee S.I., Atri M., Hricak H. Gynaecological Cancer InterGroup. Ovarian cancer: the role of functional

2011; 1(2): 13-18.

10. Chudecka-Glaz A.M., Cymbaluk-Płoska A.A., Menkiszak J.L., Sompolska-Rzechuła A.M. et al. Serum HE4, CA125, YKL-40, bcl-2, cathepsin-L and prediction optimal debulking surgery, response to chemotherapy in ovarian cancer. *Journal of Ovarian Research*. 2014; 7: 62.

11. Espada M., Garcia-Flores J.R., Jimenez M., Alvarez-Moreno E. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging evaluation of intra-abdominal sites of implants to predict likelihood of suboptimal cytoreductive surgery in patients with ovarian carcinoma. *European Radiology*. 2013; 23: 2636–2642.

12. Morgan R.J., Armstrong D.K., Alvarez R.D, Bakkum-Gamez J.N. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer, Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 2. 2015. Available at: <http://www.trikobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/ovarian.pdf>.

imaging as an end point in clinical trials. *Int J Gynecol Cancer*. 2010; 20 (6): 971-8. doi:10.1111/IGC.0b013e3181e0a353.

8. Sala E., Kataoka M. Y., Priest A. N., Gill A.B., McLean M.A., Joubert I., Graves M.J., Crawford R.A., Jimenez-Linan M., Earl H.M., Hodgkin C., Griffiths J.R., Lomas D.J., Brenton J.D. Advanced ovarian cancer: multiparametric MR imaging demonstrates response- and metastasis-specific effects. *Radiology*. 2012; 263 (1): 149-59. doi:10.1148/radiol.11110175.

9. Bakhtiozin R., Safiullin R. Whole-body diffusion-weighted imaging in diagnosis and monitoring of malignant neoplasm treatment. *REJR*. 2011; 1(2): 13-18.

10. Chudecka-Glaz A.M., Cymbaluk-Płoska A.A., Menkiszak J.L., Sompolska-Rzechuła A.M. et al. Serum HE4, CA125, YKL-40, bcl-2, cathepsin-L and prediction optimal debulking surgery, response to chemotherapy in ovarian cancer. *Journal of Ovarian Research*. 2014; 7: 62.

11. Espada M., Garcia-Flores J.R., Jimenez M., Alvarez-Moreno E. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging evaluation of intra-abdominal sites of implants to predict likelihood of suboptimal cytoreductive surgery in patients with ovarian carcinoma. *European Radiology*. 2013; 23: 2636–2642.

12. Morgan R.J., Armstrong D.K., Alvarez R.D, Bakkum-Gamez J.N. et al. NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. Ovarian Cancer, Including Fallopian Tube Cancer and Primary Peritoneal Cancer. Version 2. 2015. Available at: <http://www.trikobe.org/nccn/guideline/gynecological/english/ovarian.pdf>.