

На правах рукописи

ЛАПТЕВА МАРИЯ ГЕОРГИЕВНА

**МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ ТОМОГРАФИЯ В ДИАГНОСТИКЕ
МЕТАСТАТИЧЕСКОГО ПОРАЖЕНИЯ ПЕЧЕНИ И ОЦЕНКЕ
ЭФФЕКТИВНОСТИ ЛЕЧЕНИЯ БОЛЬНЫХ
НЕЙРОЭНДОКРИННЫМИ ОПУХОЛЯМИ**

14.01.12 – Онкология

14.01.13 – Лучевая диагностика, лучевая терапия

АВТОРЕФЕРАТ

диссертации на соискание ученой степени

кандидата медицинских наук

Москва – 2020

Работа выполнена в федеральном государственном бюджетном учреждении «Национальный медицинский исследовательский центр онкологии имени Н.Н.Блохина» Министерства здравоохранения Российской Федерации (директор – академик РАН, доктор медицинских наук, профессор Стилиди Иван Сократович).

Научные руководители:

доктор медицинских наук,
профессор, академик РАН
доктор медицинских наук, профессор

Долгушин Борис Иванович

Горбунова Вера Андреевна

Официальные оппоненты:

Кармазановский Григорий Григорьевич, доктор медицинских наук, профессор, член-корреспондент РАН, врач-рентгенолог отдела лучевых методов диагностики федерального государственного бюджетного учреждения «Национальный медицинский исследовательский центр хирургии имени А.В. Вишневского» Министерства здравоохранения Российской Федерации

Когония Лали Михайловна, доктор медицинских наук, профессор кафедры онкологии государственного бюджетного учреждения здравоохранения Московской области «Московский областной научно-исследовательский клинический институт им. М.Ф. Владимирского».

Ведущая организация:

Федеральное государственное бюджетное учреждение «Российский научный центр рентгенорадиологии» Министерства здравоохранения Российской Федерации.

Защита состоится «21» января 2021 г. в 13-00 часов на заседании диссертационного совета Д 001.017.01 на базе ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н.Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23.

С диссертацией можно ознакомиться в научной библиотеке базе ФГБУ «НМИЦ онкологии имени Н.Н. Блохина» Минздрава России по адресу: 115478, Москва, Каширское шоссе, д. 23 и на сайте www.ronc.ru.

Автореферат разослан «___» _____ 2020 г.

Ученый секретарь

диссертационного совета

доктор медицинских наук, профессор

Кадагидзе Заира Григорьевна

ОБЩАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА РАБОТЫ

Актуальность темы исследования и степень ее разработанности

Нейроэндокринные опухоли (НЭО) – гетерогенная группа новообразований, происходящих из клеток диффузной эндокринной системы, развивающихся из нейроэндокринных клеток эмбриональной кишки и обладающих биологически активными свойствами. Нейроэндокринные клетки имеют определенные секреторные характеристики, обуславливающие развитие синдромов гиперпродукции регуляторных пептидов (Ramage, J.K. et al., 2012). Эти опухоли относятся к категории редких, что обуславливает длительное накопление клинического материала и сравнительно малое число посвящённых им исследовательских работ.

Впервые термин «карциноид» был введён патологом Зигфрид Оберндорфер (1876–1944) Мюнхенского университета в 1907 г. (Tsoucalas G. et al., 2011). Сообщение об обобщённый опыте обследования и лечения таких больных (более 100 случаев) было сделано в конце 40-х годов прошлого века (Dawson A.V. et al., 1948). В дальнейшем на протяжении нескольких десятилетий исследования по НЭО представляли собой разрозненные публикации о результатах лечения небольшого (чаще нескольких десятков, реже более сотни) числа пациентов, и лишь после появления в начале XXI века национальных и международных медицинских баз данных наметился прогресс в представлениях об эпидемиологии, естественном течении, диагностике и результатах лечения больных этим редким заболеванием (Lembeck F. et al., 1953, Moertel C.G. et al., 1961, Pernow B. et al., 1957, Willams E.D. et al., 1963). По современным оценкам базы данных Surveillance, Epidemiology and Results (SEER), заболеваемость НЭО составляет до 5,25 пациента на 100 тыс. населения в год. Частота встречаемости НЭО при аутопсии в 4–8 раз выше, чем по данным прижизненной диагностики, что может быть обусловлено низким уровнем качества последней и/или слабой выраженностью клинических проявлений (Горбунова В.А., 2015). Возросший в последние годы интерес специалистов к данной проблеме обусловлен значительным – шестикратным в течение 30 лет – увеличением частоты встречаемости этого заболевания, а также, чётко прослеживаемой тенденцией к более злокачественному течению процесса (Yao J.C. et al., 2008).

Около 75 % пациентов, страдающих НЭО к моменту установления диагноза, уже имеют вторичное поражение печени (Basuroy R. et al., 2012). Хотя в целом метастазы злокачественных опухолей обнаруживаются у каждого третьего онкологического пациента, и их лучевая семиотика подробно описана в литературе, картина вторичного поражения печени у больных НЭО отличается от метастазов другого гистологического строения (Kamaya A. et al., 2009). Алгоритм диагностики метастазов данной природы мало описан в силу их редкости, поэтому

специалисты лучевой диагностики вынуждены использовать подходы, разработанные для других, более часто встречающихся метастазов в печени.

Фундаментальным морфологическим критерием злокачественности НЭО является её биологический потенциал, или степень злокачественности – Grade (G), который отражает скорость пролиферации и деления опухолевых клеток, а также степень их дифференцировки, и количественно определяется с помощью митотического индекса или индекса пролиферации Ki67. Степень злокачественности при НЭО является более значимым прогностическим фактором, чем стадия заболевания, и существенно влияет на продолжительность жизни пациентов: медиана выживаемости при высокодифференцированных (G1/G2) составляет около 33 мес., а при низкодифференцированных – около 5 мес. (Pavel M. et al., 2012).

Ввиду преобладания многоочагового характера метастатического поражения печени у пациентов с НЭО резекция показана менее чем в 10 % случаев, поэтому большинство пациентов получают лекарственное лечение (биотерапия, химиотерапия, таргетная терапия) или подвергаются локорегионарному воздействию, к которому относятся внутрисосудистые вмешательства (эмболизация, химиоэмболизация, радиоэмболизация печёночных артерий, питающих опухоль) и методы локальной деструкции (Chamberlain R.S. et al., 2000, Proye C. et al., 2001). Своевременная оценка ответа на лечение может изменить тактику лечения пациента и потенциально улучшить прогноз (Assumpcao L. et al., 2009). Стандартно применяемые методики оценки эффективности лечения (критерии ВОЗ, RECIST, mRECIST), базирующиеся на размерах очагов и некротических зон, не обладают достаточной чувствительностью и прогностической ценностью, что диктует необходимость поиска дополнительных диагностических критериев (Halappa V.G. et al., 2012).

Несмотря на редкость заболевания, в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России происходит концентрация таких пациентов. Таким образом, все вышеперечисленное обуславливает актуальность темы исследования и создаёт основу для его выполнения.

Цель исследования

Повышение качества диагностики метастазов в печени у больных НЭО и оценки эффективности трансартериальной химиоэмболизации (ТАХЭ) печени.

Задачи исследования

1. Описать МРТ-семиотические признаки метастазов НЭО в печени;
2. Выявить МРТ-признаки для определения степени злокачественности метастазов НЭО;
3. Выявить МРТ-признаки метастазов НЭО в печени для определения локализации первичного очага;

4. Разработать критерии оценки эффективности ТАХЭ печени у пациентов с метастазами НЭО с помощью МРТ в сопоставлении с выживаемостью без прогрессирования.

Методы и методология исследования

Диссертационная работа основана на анализе данных обследования 103 пациентов, находившихся на лечении в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России с метастазами НЭО в печени за период с 2004 по 2020 год. Морфологическая верификация была получена во всех случаях. Степень злокачественности опухолевой ткани была оценена в соответствии с классификацией ВОЗ 2010 г. на основании индекса Ki67 и митотического индекса. Всем пациентам до начала противоопухолевого лечения была выполнена МРТ брюшной полости на аппарате Magnetom Espree 1,5T (Siemens, Германия) с использованием многоканальной 12-элементной приемной катушки «для тела». По данным МРТ-исследований определялись качественные и количественные признаки вторичного поражения печени. В общем оценка МР-сигнала проводилась в 241 метастазе НЭО.

Тридцать одному пациенту из основной группы был выполнен 61 сеанс ТАХЭ. Проанализированы данные 108 попарных МР-исследований, выполненных за 3-86 дней (медиана 26 дней) до ТАХЭ и через 17-108 дней (медиана 54 дня) после неё.

Научная новизна

Впервые в России определены МРТ-признаки метастазов НЭО различной степени злокачественности. Количество пациентов, принявших участие в исследовании, в 5 раз превышает число участвовавших в ранее проводимых в мире работах по этому направлению. Впервые в России оценены возможности МРТ в определении локализации первичной НЭО по МРТ-характеристикам вторичного поражения печени. Сформулированы критерии оценки ТАХЭ лечения пациентов с метастазами НЭО в печени. Впервые в мире оценено значение МР-изображений, взвешенных по магнитной восприимчивости (Susceptibility Weighted Imaging, SWI) в дифференциальной диагностике метастазов НЭО различной степени злокачественности, с различной локализацией первичного очага и в оценке эффективности ТАХЭ печени.

Теоретическая и практическая значимость

Диагностический алгоритм, полученный на основании результатов проведённого исследования, повышает качество диагностики метастазов НЭО в печени. Выявленные МРТ-признаки метастазов НЭО различной степени злокачественности позволяет определять наиболее информативные узлы перед гистологическим исследованием и своевременно диагностировать изменение степени злокачественности НЭО по сравнению с исходной («миграция»). Полученные данные помогают в подборе персонализированного алгоритма обследования пациентов с НЭО без выявленного первичного очага по МРТ-характеристикам

вторичного поражения печени. Разработанные критерии оценки эффективности ТАХЭ печени у пациентов с метастазами НЭО позволяют правильно и своевременно корректировать тактику ведения пациентов и определять промежутки времени между МРТ, что приводит к повышению качества жизни данной категории больных.

Полученные в работе данные могут быть использованы при составлении учебных пособий, а также для теоретической и практической подготовки специалистов по лучевой диагностике.

Личный вклад

Автором проведен поиск и углубленный анализ отечественной и зарубежной литературы по теме диссертации, осуществлен набор клинического и архивного материала, создана база данных и осуществлена ее статистическая обработка. Автором самостоятельно выполнено и описано более 75 МР-исследований, включенных в работу, сформулированы выводы, разработаны рекомендации и оформлена диссертационная работа.

Соответствие диссертации паспорту специальности

Научные положения диссертации соответствуют паспорту специальности 14.01.12 – Онкология, области исследований п.3 «Разработка и совершенствование программ скрининга и ранней диагностики» и п.4 «Дальнейшее развитие оперативных приемов с использованием всех достижений анестезиологии, реаниматологии и хирургии» и 14.01.13 - Лучевая диагностика, лучевая терапия, области исследований п.1 «Лучевая диагностика патологических состояний различных органов и систем человека путем формирования и изучения изображений в различных физических полях (электромагнитных, корпускулярных, ультразвуковых и др.)» и п.3 «Диагностика любых заболеваний; лечение в основном злокачественных онкологических заболеваний».

Положения, выносимые на защиту

1. Метастазы НЭО представлены множественными очаговыми образованиями (5 и более очагов у 75,7 % пациентов, 10 и более очагов у 55,3 %), выраженно/умеренно накапливающие МРКС (63,4 % в артериальную фазу КУ, 71,7 % в венозную, дописать медианы накопления), с наличием у 26,2 % пациентов продуктов деградации гемоглобина в структуре и у 8,1 % пациентов кистозного компонента с формированием уровней границы сред.

2. Для метастазов высокой степени злокачественности характерны бугристые контуры, более выраженная неоднородность сигнала на T2-ВИ, отсутствие гипоинтенсивного ободка по периферии очагов на SWI, менее выраженное накопление МРКС в артериальную и венозную фазы контрастного усиления (КУ) в солидном компоненте очагов.

3. Для метастазов НЭО желудочно-кишечного тракта (ЖКТ) по сравнению с НЭО поджелудочной железы (ПЖ) характерны более низкое значение измеряемого коэффициента диффузии (ИКД), менее выраженное накопление МРКС в венозную фазу КУ и более длительное вымывание МРКС в солидном компоненте очагов.

4. Обобщённо, ТАХЭ метастазов НЭО в печени приводит к уменьшению их размеров, толщины солидного компонента узлов по периферии зон некротических/фиброзных изменений, а также повышению ИКД, снижению накопления МРКС в артериальную и венозную фазы КУ, увеличению времени вымывания МРКС и степени неоднородности на T1-ВИ в венозную фазу КУ и на ИКД-картах в солидной части целевых очагов. Факторами благоприятного прогноза выживаемости до прогрессирования являются снижение накопления МРКС в венозную фазу, повышение ИКД и степени его неоднородности.

Внедрение результатов исследования

Результаты проведенного исследования используются в практической работе рентгенодиагностического отделения НИИ клинической и экспериментальной радиологии ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Апробация

Материалы диссертации представлены и обсуждены на 34th Annual Scientific Meeting of European Society for Magnetic Resonance in Medicine & Biology (Барселона, Испания, 2017); Конгрессе Российского общества рентгенологов и радиологов (Москва, 2017); European Congress of Radiology (Вена, Австрия, 2018); Congress of European Society of Gastrointestinal and Abdominal Radiology (Дублин, Ирландия, 2018); The 7th Asian Congress of Abdominal Radiology and The 20th Chinese Congress of Abdominal Radiology (Чэнду, Китай, 2019); Конгрессе «Роль диагностического комплекса и рентгеноэндovasкулярных технологий на госпитальном этапе оказания скорой и неотложной медицинской помощи», объединённом с 19-й межрегионарной конференцией с международным участием «Актуальные вопросы диагностической и интервенционной радиологии и хирургических технологий» (Владикавказ, 2019); III Всероссийском научно-образовательном конгрессе с международным участием «Онкорadiология, лучевая диагностика и терапия» (Москва, 2020).

Апробация диссертационной работы состоялась 16 июня 2020 года на совместной конференции лабораторий и отделений ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н.Н. Блохина» Минздрава России.

Публикации

По теме диссертации опубликовано 10 печатных работ, из них 3 статьи в журналах, рекомендованных перечнем ВАК при Минобрнауки России.

Объем и структура диссертации

Диссертация изложена на 121 странице машинописного текста, состоит из введения, обзора литературы, 3 глав собственных исследований, выводов и практических рекомендаций, иллюстрирована 59 рисунками и 12 таблицами. Список литературы содержит 120 источников, из них 10 отечественных и 110 зарубежных.

СОДЕРЖАНИЕ ДИССЕРТАЦИОННОЙ РАБОТЫ

Материалы и методы исследования

В исследование были включены 103 пациента с НЭО с метастатическим поражением печени, проходившие обследование в период с 2004 г. по 2019 г. Среди 103 больных – 40 (38,8 %) мужчин и 63 (61,2%) женщины (соотношение м/ж = 1/1,6). Возраст пациентов на момент МР-исследования составил от 19 до 85 лет, медиана – 56 лет.

Морфологическая верификация была получена во всех случаях. Степень злокачественности опухолевой ткани была оценена в соответствии с классификацией ВОЗ 2010 г. Опухоли были определены как G1 в 19 наблюдениях, как G2 в 65 наблюдениях и как G3 в 19 наблюдениях. Уточнить локализацию первичного очага удалось у 80 больных (77,7 %): ПЖ (n = 37), тонкая кишка (n = 23), толстая кишка (n = 8), легкое (n = 4), желудок (n = 6), шейка матки (n = 1), аппендикс (n = 1). 23 (22,3%) пациента имели метастазы НЭО в печени без выявленного первичного очага.

Всем пациентам до начала противоопухолевого лечения была выполнена МРТ брюшной полости на аппарате Magnetom Espree 1,5T (Siemens, Германия) с использованием многоканальной 12-элементной приёмной катушки «для тела» и получением следующих МРТ-последовательностей в аксиальной проекции:

1. 2D T2-ВИ на основе импульсной последовательности TSE с компенсацией артефактов движения (BLADE) и Half-Fourier Acquisition Single-shot без и с частотным подавлением сигнала от жировой ткани (fat saturation – FS);
2. 2D ДВИ на основе эхопланарной импульсной последовательности FS с частотно-селективным инвертирующим импульсом и построением ИКД-карт;
3. SWI;
4. T1-ВИ на основе градиентного эха с помощью трёхмерной (3D) импульсной последовательности Volumetric interpolated breath-hold examination (VIBE) ткани до и после введения внеклеточного МРКС на основе гадодиамида в стандартной дозировке 0,5 ммоль/мл 15 мл в артериальную (12 секунд), порто-венозную (25 секунд) и отсроченную (2 минуты) фазы.

МР-исследования были оценены ретроспективно в 65 случаях (63,1 %) и проспективно в 38 случаев (36,9 %).

По данным МР-исследований определялись следующие качественные признаки вторичного поражения печени: количество очагов (от 1 до 50), процент поражения паренхимы печени (по визуальной оценке), максимальный размер очага (минимальный принимался за 5 мм), наличие аваскулярных зон в очагах, не накапливающих МРКС в артериальную и венозную фазы КУ, максимальный размер аваскулярных зон, наличие уровней границы сред в кистозном компоненте, наличие МРТ-признаков присутствия продуктов деградации гемоглобина в виде гиперинтенсивного МР-сигнала на нативных T1-ВИ.

Для выявления семиотических МР-признаков вторичного поражения при НЭО и их сравнительного анализа при различной степени злокачественности опухолевой ткани и локализации первичного очага у каждого пациента было выбрано от 1 до 3 наиболее крупных метастазов в печени. Качественно оценивались форма (округлая, овальная или неправильная), контуры (чёткие или нечёткие) и поверхность (бугристая или ровная) очагов.

Для количественной оценки в солидном компоненте выбранных очагов выделялась ROI, которая соответствовала округлому участку площадью не менее $0,3 \text{ см}^2$ (около 12 пикселей T2-ВИ и T1-ВИ, около 5 пикселей на ДВИ) в аксиальной проекции на T2-ВИ BLADE с и без FS, T2-ВИ HASTE с и без FS, ИКД-картах, SWI, нативных и постконтрастных T1-ВИ (Рисунок 1).

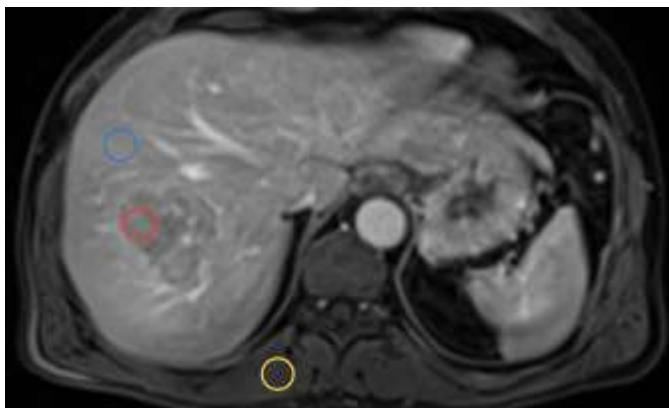


Рисунок 1 – Выделение ROI для измерения количественных показателей на T1-ВИ в аксиальной проекции в венозную фазу КУ. Красный круг – ROI в солидном компоненте метастаза НЭО в печени; синий круг – ROI в паренхиме печени; жёлтый круг – ROI в мышце.

В ROI на нативных T2-ВИ, SWI и T1-ВИ измерялась ИС и её СО, для нормирования МР-сигнала использовались ROI, выделенные в неизменённой паренхиме печени и в правой паравerteбральной мышце на том же срезе, что и ROI в метастазе.

Нормирование использовалось только при оценке ИС, СО оценивалось в абсолютных значениях ввиду значительных отклонений показателя в ROI неизменённой паренхимы печени и мышцы в зависимости от выбранного участка измерения из-за попадания мелких желчных протоков и сосудов в печень или жировых прожилок в мышце. Сигнал очага оценивался как гиперинтенсивный в сравнении с паренхимой печени, если его ИС была не менее чем на 10 %

больше ИС паренхимы печени, как гипоинтенсивный – если не менее чем на 10 % меньше ИС паренхимы печени, как изоинтенсивный в остальных случаях. На SWI дополнительно оценивалось наличие гипоинтенсивного ободка по периферии метастаза.

В ROI на ИКД-картах определялись среднее значение ИКД и его СО.

В ROI на постконтрастных изображениях аналогично нативным измерялись ИС во все фазы КУ и СО в венозную фазу, также вычислялась степень накопления МРКС, количественно выражавшаяся в отношении ИС на постконтрастном T1-ВИ к нативному с и без нормирования к накоплению МРКС в неизменённой паренхиме печени и правой паравerteбральной мышце. Дополнительно визуально оценивалась степень накопления МРКС очагами по сравнению с печёночной паренхимой печени в артериальную и венозную фазы КУ с подразделением на 3 степени: активное накопление, умеренное и слабое. Для оценки степени вымывания МРКС из очага подсчитывалось отношение ИС в отсроченную фазу КУ к венозной.

В общей сложности был оценен 241 метастаз (48 очагов со степенью злокачественности G1, 139 очага G2 и 48 очагов G3). Полученные данные сравнивались в группах пациентов с различной степенью злокачественности опухолевой ткани, также оценивалась корреляция МРТ-характеристик со значением Ki67.

Для выявления различий между характеристиками печёночных метастазов НЭО в зависимости от локализации первичного очага было выделено 2 группы пациентов: с НЭО ПЖ (количество пациентов – 37, количество оценённых очагов – 85) и с НЭО ЖКТ, включавших НЭО желудка, тонкой и толстой кишки, аппендикса (количество пациентов – 38, количество оценённых очагов – 86). Данные группы сравнивались по тем же параметрам, что и группы с различной степенью злокачественности. Сравнение МРТ-характеристик метастазов у больных НЭО лёгкого и матки не проводилось ввиду малого количества пациентов.

Для оценки эффективности ТАХЭ использовались данные 31 пациента с нерезектабельными метастазами НЭО в печени из основной выборки. Среди 31 больного – 8 (25,8 %) мужчин и 23 (74,2 %) женщины (соотношение м/ж = 1 / 2,9). Возраст пациентов на момент первой ТАХЭ составил от 40 до 74 лет. Опухоли были определены как G1 в 13 наблюдениях, как G2 в 14 наблюдениях и как G3 в 4 наблюдениях. Уточнить локализацию первичного очага удалось у 26 больных (84 %): ПЖ (n = 12), тонкая кишка (n = 9), лёгкое (n = 2), толстая кишка (n = 1), желудок (n = 1), шейка матки (n = 1).

В рамках работы была проведена оценка 61 сеанса ТАХЭ (от 1 до 5 процедур у больного), которые были выполнены в период с 2010 г. по 2018 г. в ФГБУ «НМИЦ онкологии им. Н. Н. Блохина» Минздрава России. 27 интервенционных вмешательств (44,3 %) выполнялись пациенту впервые, а 34 (54,7 %) являлись повторными. Из 61 сеанса ТАХЭ 31 (50,8 %) был оценен проспективно и 30 (49,2 %) ретроспективно. 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 Hepashere (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) по вышеописанному протоколу. Часть МРТ, оцениваемых ретроспективно, была проведена по сокращённому протоколу.

Эффект ТАХЭ был оценен с применением общепринятой шкалы RECIST 1.1 от 2008 г. (Therasse P. et al., 2006). С этой целью определялись 2 наиболее крупных целевых очага в печени, затем в аксиальной плоскости проводилось измерение их максимального диаметра.

В наиболее крупном таргетном узле измерялись максимальный диаметр участка некротических/фиброзных изменений (при их наличии) в аксиальной проекции, за который принималась зона, не накапливающая МРКС в артериальную и венозную фазы КУ, и наибольшую толщину солидной части метастаза по его периметру. 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 ROI, которая соответствовала округлому участку в солидной части целевых очагов в аксиальной проекции на ИКД-картах площадью не менее $0,3 \text{ см}^2$ (около 5 пикселей), измерялись количественные показатели значения ИКД и его СО. Для оценки изменений КУ аналогичным образом выделялись ROI на T1-ВИ VIBE на идентичном участке $0,3 \text{ см}^2$ (около 12 пикселей) до введения МРКС и во все фазы КУ. Для нормирования использовались показатели отношения ИС, измеренные на участке около $0,3 \text{ см}^2$ (около 12 пикселей) в неизменённой паренхиме печени в соответствующую фазу КУ, к ИС на нативном изображении. Также определялось СО ИС в солидной части метастаза в венозную фазу КУ.

Статистический анализ полученных данных осуществляли с использованием программы StatSoft STATISTICA 10 и XLstat. Достоверность различия количественных и качественных признаков в трёх группах оценивали с помощью теста Краскела – Уоллиса и хи-квадрата Пирсона, при попарном сравнении групп с помощью точного критерия Фишера и хи-квадрата Пирсона при уровне значимости $p \leq 0,05$. При подсчёте коэффициента корреляции использовали тест ранговой корреляции Спирмена. Для оценки наличия различий по количественным и качественным признакам в двух группах использовались U-критерий Манна – Уитни и хи-квадрат Пирсона, соответственно, при уровне значимости $p \leq 0,05$. Статистическую значимость различий между двумя зависимыми выборками оценивали с

применением Т-критерия Вилкоксона при уровне значимости $p \leq 0,05$. Анализ выживаемости пациентов без прогрессирования проводили с помощью построения кривых по методике Каплана – Мейера. При этом критериями прогрессирования заболевания были появление новых метастатических очагов в печени, увеличение размеров метастазов более чем на 30 % за счёт роста солидного компонента или прогрессирование по клинико-биохимическим показателям. Статистическую значимость различий показателей выживаемости оценивали с помощью критериев Гехана-Вилкоксона при уровне значимости $p \leq 0,05$. Регрессионный и регрессионно-факторный анализы данных осуществляли в программах StatSoft STATISTICA 10 и «ФАКТОР-НАУКА–МЕДИЦИНА».

РЕЗУЛЬТАТЫ ИССЛЕДОВАНИЯ

Семиотика метастазов нейроэндокринных опухолей в печени

Результаты исследования показали, что вторичное поражение печени при НЭО наиболее часто имеет множественный характер: у 78 (75,7 %) пациентов при первичной диагностике отмечалось наличие 5 и более очагов, у 57 (55,3 %) пациентов – 10 и более очагов, медиана – 26 очагов. Медиана доли метастазов от всего объёма печёночной паренхимы по визуальной оценке составила 22 %, при этом в 19 (18,4 %) случаях было вовлечено 50 % паренхимы и более.

В подавляющем большинстве случаев (77,7 %) наименьшие размеры очагов составили 5 мм и менее. Максимальные размеры очагов существенно варьировали. У 63 (61,2 %) пациентов в структуре метастазов визуализировались аваскулярные зоны. При этом у 9 пациентов содержимое кистозного компонента имело неоднородный характер с формированием уровней границы сред (14,3 % от всех аваскулярных зон). У 27 (26,2 %) пациентов в структуре метастазов отмечались признаки наличия продуктов деградации гемоглобина.

Метастазы имели округлую форму в 53,5 % случаев, овальную – в 17,5 % случаев, неправильную – в 29 % случаев. В 61 % случаев контуры очагов были чёткие, в 39 % – нечёткие. Ровная и бугристая поверхность метастазов определялась в 31,5 % и 68,5 % случаев, соответственно. Большинство очагов имели гиперинтенсивный сигнал на T2-ВИ с и без FS и гипоинтенсивный сигнал на нативных T1-ВИ. Наличие гипоинтенсивного ободка на SWI по периферии метастазов отмечалось в 59 % случаев. Соотношение очагов как гипер-, изо- и гипоинтенсивных по отношению к паренхиме печени составило: на T2-ВИ HASTE – 90,4–93 %, 5–7 % и 2–2,8 %; на нативных T1-ВИ – 4,1 %, 12 % и 83,9 %; на SWI – 29,5 %, 29,5 % и 41 %, соответственно.

В артериальную фазу КУ отмечалось активное накопление МРКС в 30,8 % случаев, умеренное в 32,6 % случаев, слабое в 36,6 % случаев. В венозную фазу соотношение очагов с активным, умеренным и слабым накоплением МРКС составляет 16,3 %, 55,4 % и 28,3 %, соответственно.

соответственно. Значения ИКД существенно варьировали, медиана составила $1003,8 \times 10^{-6}$ мм²/сек.

Оценка степени злокачественности метастазов нейроэндокринных опухолей в печени

Определялась разница между наименьшим размером печёночных метастазов, $p = 0,0071$: в группе пациентов со степенью злокачественности НЭО G1 во всех случаях определялись мелкие метастазы (до 5 мм), в группе со степенью злокачественности G2 минимальный размер метастазов превышал 5 мм в 21 случае из 65 (32,3 %), в группе G3 – в 2 случаях из 19 (10,5 %).

Результаты работы показали различия в характере поверхности метастазов разной степени злокачественности, $p = 0,0275$. При этом при попарном сравнении в группе со степенью злокачественности G3 доля бугристой поверхности встречалась чаще, чем в группах со степенью злокачественности G1, $p = 0,0067$, и G2, $p = 0,0211$.

Была выявлена слабая положительная корреляция значения Ki67 с ИС на T2-ВИ HASTE с нормированием по паренхиме печени, коэффициент корреляции = 0,137617. Определялись значимые различия в группах по СО ИС на T2-ВИ HASTE без и с FS, $p = 0,011$ и $p = 0,0061$, соответственно. На обеих МР-последовательностях наблюдались более низкие значения СО в группе со степенью злокачественности G3 по сравнению с G2, $p = 0,009327$ на T2 HASTE, $p = 0,005471$ на T2 HASTE FS.

Отмечалась средняя положительная корреляция значения Ki67 с ИС на SWI, коэффициент корреляции = 0,335. Частота наличия гипоинтенсивного ободка по периферии метастазов на SWI была ниже в группе со степенью злокачественности G3 по сравнению с G1 и G2, $p = 0,0015$ и $p = 0,0016$, соответственно (Рисунок 2).



Рисунок 2 – Распределение частоты встречаемости гипоинтенсивного ободка по периферии очагов на SWI в зависимости от степени злокачественности метастазов НЭО

При сравнении ИС в ROI солидного компонента метастазов на нативных T1-ВИ отмечалось его понижение в группе со степенью злокачественности G3 по сравнению с группой G1, $p = 0,01454$.

Результаты анализа постконтрастных изображений показали, что для метастазов со степенью злокачественности G1 по сравнению с G2 в артериальную фазу КУ характерны более

высокие ИС и накопление МРКС без и с нормированием по паренхиме печени и мышце, $p = 0,00098$, $p = 0,00011$, $p = 0,00013$ и $p = 0,00014$, соответственно. По сравнению с группой со степенью злокачественности G3 в метастазах группы G1 отмечались более высокие ИС и накопление МРКС с нормированием по паренхиме печени и мышце, $p = 0,00123$, $p = 0,00148$ и $p = 0,0202$, соответственно. При анализе субъективной качественной оценки накопления МРКС в артериальную фазу различия были выявлены между всеми тремя группами с разным G, $p = 0,01529$ при сравнении G1и G3, $p = 0,00011$ для G1 и G2, $p = 0,03868$ для G2 и G3, при этом в группе со степенью злокачественности G1 преобладало активное накопление МРКС, в группе G2 умеренное, а в группе G3 слабое.

В венозную фазу КУ были выявлены более высокие показатели ИС (Рисунок 3А) и накопления МРКС без (Рисунок 3Б) и с нормированием по мышце в группе со степенью злокачественности G1 по сравнению с G2, $p = 0,00028$, $p = 0,00022$ и $p = 0,00402$, соответственно, а также более высокие ИС и накопление МРКС без и с нормированием по паренхиме печени и мышце по сравнению с G3, $p = 0,0005$, $p = 0,0111$, $p = 0,01494$ и $p = 0,00788$, соответственно. Визуальная оценка накопления МРКС в венозную фазу КУ отличалась во всех трёх группах с разным G, $p = 0,01529$ при сравнении G1и G3, $p = 0,00011$ для G1и G2, $p = 0,03868$ для G2 и G3, доля очагов со слабым накоплением МРКС увеличивалась по мере увеличения степени злокачественности опухолевой ткани (Рисунок 4).

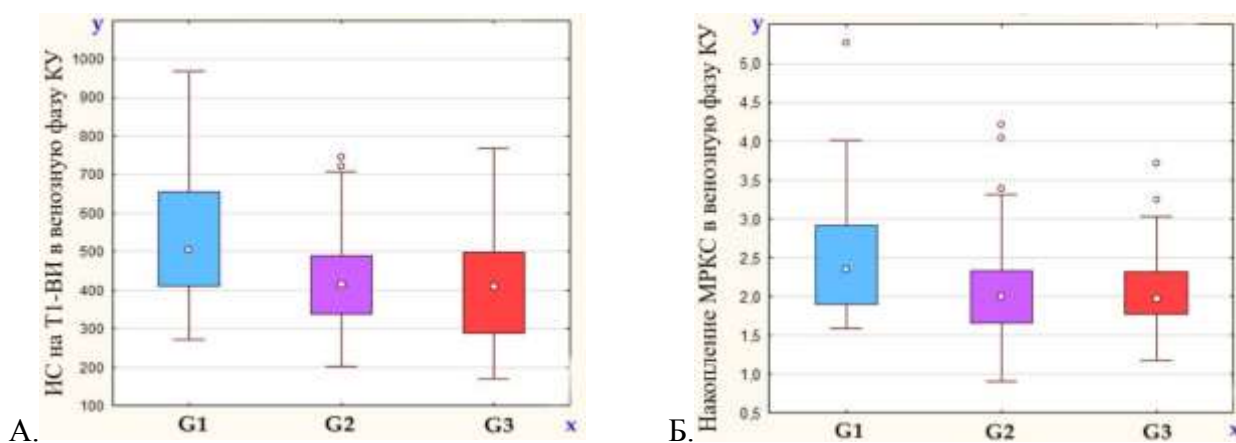


Рисунок 3 – Диаграммы значений ИС (А), степени накопления МРКС без нормирования (Б) на Т1-ВИ в венозную фазу КУ в солидном компоненте метастазов НЭО в зависимости от степени злокачественности опухолевой ткани

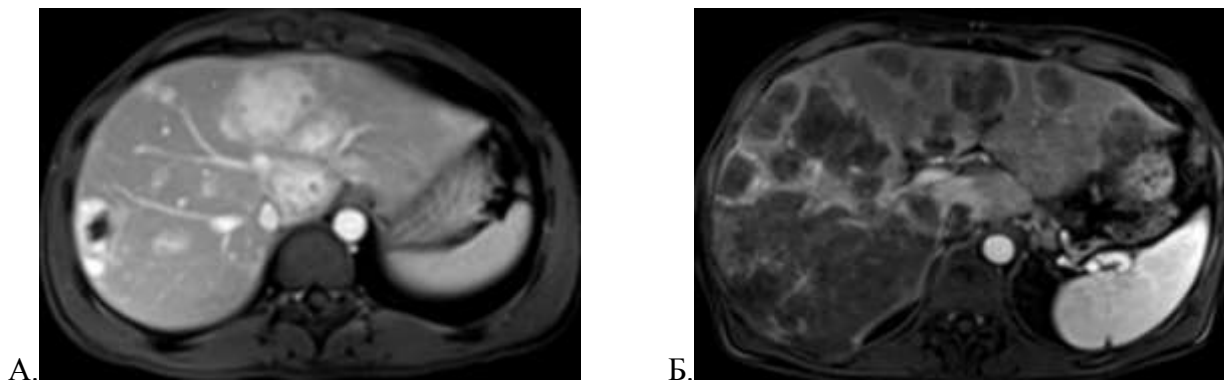


Рисунок 4 – МРТ органов брюшной полости в венозную фазу КУ в аксиальной проекции: А – метастазы НЭО G1 в печени; Б – метастазы НЭО G3 в печени

В отсроченную фазу КУ отмечались более высокие значения ИС и накопления без нормирования в солидной части метастазов в группе со степенью злокачественности G1 в сравнении с G2, $p = 0,00389$ и $p = 0,02179$, соответственно, а также более высокие значения ИС в сравнении с G3, $p = 0,03206$. В группе со степенью злокачественности G1 отмечалось менее выраженное вымывание МРКС, чем в группе со степенью злокачественности G3, $p = 0,04765$.

Выявлена слабая отрицательная корреляция индекса Ki67 со степенью накопления МРКС очагами в артериальную фазу КУ с нормированием по паренхиме печени и мышце, коэффициенты корреляции $-0,181340$ и $-0,158217$, соответственно, ИС солидного компонента метастаза и степенью накопления МРКС без нормирования в венозную фазу КУ, коэффициенты корреляции $-0,151606$ и $-0,175537$, соответственно. Значимых различий в группах метастазов НЭО различной степени злокачественности по остальным качественным и количественным характеристикам, а также их корреляции со значением Ki67 не было выявлено.

Регрессионно-факторный анализ оценки значимости факторов (поверхность очагов, ИС с нормированием по паренхиме печени и его СО на T2-ВИ НАСТЕ и нативных T1-ВИ, значение ИКД и его СО, накопление МРКС в артериальную, венозную и отсроченную фазы КУ с нормированием по паренхиме печени в солидном компоненте метастазов в печени) по критерию «степень злокачественности» позволяет получить весовую функцию, адекватную реальной зависимости ($F/F_{кр} = 0,831/1$), при $n = 169$. Наиболее значимыми факторами, характерными для более злокачественных НЭО, являются низкая ИС на нативных T1-ВИ и слабое накопление МРКС в артериальную фазу КУ с нормированием по паренхиме печени.

На основе полученной функции была создана анкета, с помощью которой можно автоматически рассчитать степени злокачественности метастазов НЭО после введения необходимых МРТ-характеристик. Точность полученной модели в выявлении НЭО G1 при пороговом значении 1,892 составила 73,4 %, чувствительность – 69,6 %, специфичность – 74,8 %, ППЦ (положительная прогностическая ценность) – 50,8 %, ОПЦ (отрицательная

прогностическая ценность) – 86,8 %. Точность полученной модели в выявлении НЭО G3 при пороговом значении 2,028 составила 68 %, чувствительность – 75,6 %, специфичность – 65,6 %, ППЦ – 41,3 %, ОПЦ – 89,4 %. Площадь под ROC-кривой (Area Under Curve, AUC) в обоих случаях составила 0,743, что соответствует хорошему качеству прогностической модели по шкале экспертных оценок.

Возможности определения локализации первичной нейроэндокринной опухоли по МРТ-характеристикам метастазов в печени

Результаты работы показали, что солидный компонент метастазов с локализацией первичной НЭО в ПЖ имел более низкую ИС на T2-ВИ HASTE FS по сравнению с метастазами НЭО ЖКТ, $p = 0,00299$. Значение ИКД было выше в группе с метастазами из ПЖ, $p = 0,01024$.

На T1-ВИ печёночные метастазы НЭО ПЖ имели более низкую ИС с нормированием по паренхиме в сравнении с НЭО ЖКТ, $p = 0,00018$, однако сравнение ИС без и с нормированием по мышце не показало различий между группами.

При анализе постконтрастных T1-ВИ в артериальную фазу КУ были выявлены более высокая ИС и более активное накопление МРКС с нормированием по паренхиме в группе с НЭО ПЖ по сравнению с НЭО ЖКТ, $p = 0,02936$, $p = 0,00018$ соответственно. В группе НЭО ПЖ были выявлены более высокая ИС солидного компонента печёночных метастазов, накопления им МРКС без и с нормированием по паренхиме в венозную фазу КУ по сравнению с группой НЭО ЖКТ, $p = 0,0004$, $p = 0,00263$, $p = 0,000002$, $p = 0,00602$, соответственно (Рисунки 5, 6).

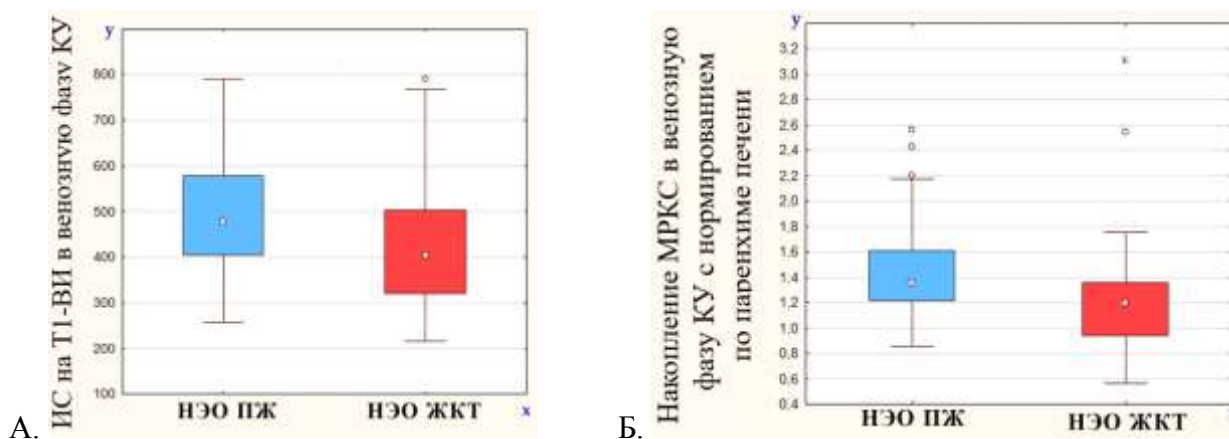


Рисунок 5 – Диаграммы значений ИС (А) и накопления МРКС с нормированием по паренхиме печени (Б) на T1-ВИ в венозную фазу КУ в солидном компоненте метастазов в зависимости от локализации первичной НЭО

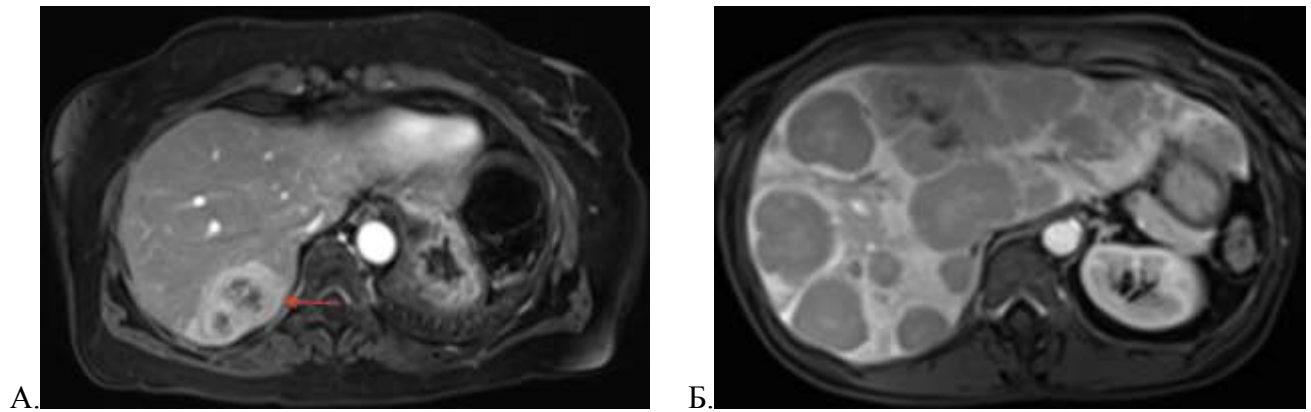


Рисунок 6 – МРТ органов брюшной полости в венозную фазу КУ в аксиальной проекции: А – метастазы НЭО ПЖ; Б. – метастазы НЭО ЖКТ

В отсроченную фазу КУ было выявлено более низкое накопление МРКС с нормированием по паренхиме печени в группе НЭО ПЖ по сравнению с НЭО ЖКТ, $p = 0,00022$, однако различий между ИС и накоплением МРКС без и с нормированием по мышце не отмечалось. Также в группе НЭО ПЖ отмечалось более активное вымывание МРКС, $p = 0,0057$.

Значимых различий в группах с разной локализацией первичной НЭО по остальным качественным и количественным характеристикам не было выявлено.

Регрессионный анализ оценки значимости всех параметров, различавшихся между группами метастазов НЭО ПЖ и ЖКТ (ИС на T2-ВИ НАSTEFs с нормированием по мышце, значение ИКД, ИС на нативных T1-ВИ с нормированием по паренхиме печени, ИС и накопление МРКС с нормированием по паренхиме печени в артериальную фазу КУ, ИС и накопление МРКС без и с нормированием по паренхиме и мышце в венозную фазу КУ, накопление МРКС с нормированием по паренхиме в отсроченную фазу КУ, вымывание МРКС), по качественному критерию «локализация первичной НЭО» позволяет получить весовую функцию высокой адекватности реальной зависимости ($F/F_{кр} = 0,439/1,3$), при $n = 65$ с ошибкой всего 33,8 % от критического значения ошибки по критерию Фишера. Наиболее значимым фактором, характерным для метастазов НЭО ЖКТ в сравнении с НЭО ПЖ, является более низкая ИС в солидной части очага в венозную фазу КУ

На основе полученной функции была создана анкета с помощью которой можно автоматически рассчитать прогноз локализации первичной опухоли после введения необходимых МРТ-характеристик метастазов в печени (Рисунок 7).

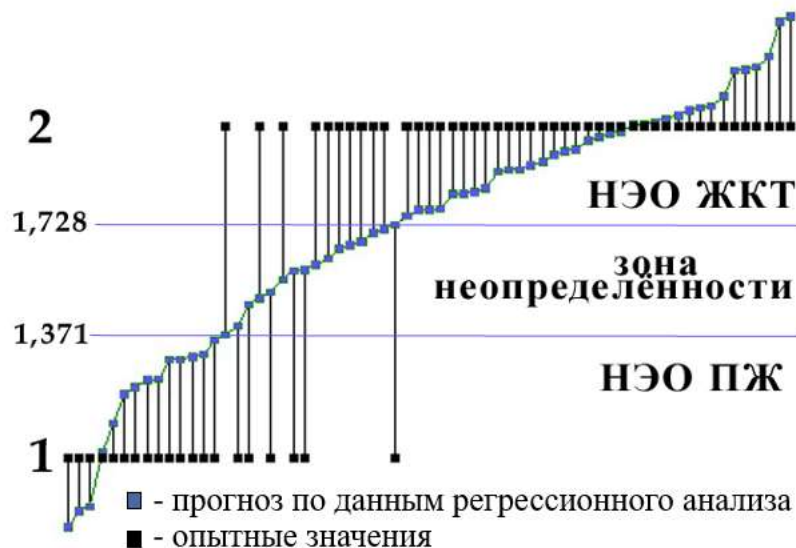


Рисунок 7 – График прогноза локализации первичной НЭО по данным регрессионного анализа в сравнении с её фактической локализацией

Точность полученной модели выявления локализации первичной НЭО в ЖКТ по сравнению с ПЖ по МРТ-признакам метастазов в печени при пороговом значении 1,583 составила 93,8 %, чувствительность – 93,3 %, специфичность – 95 %, ППЦ – 97,7 %, ОПЦ – 86,4 %. Значение AUC составило 0,978, что соответствует отличному качеству прогностической модели по шкале экспертных оценок.

Оценка эффективности трансартериальной химиоэмболизации печени у пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей

Медиана времени жизни от первой ТАХЭ составила 6 лет 8 месяцев и 20 дней. Кумулятивная выживаемость: 3 месяца – 98 %, 1 год – 85,1 %, 3 года – 70,5 %, 5 лет – 56,9 %, 10 лет – 40,4 %.

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. Статистически достоверных различий времени до прогрессирования между группами стабилизации и частичного ответа не выявлено.

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 %.

Статистически достоверных изменений размеров аваскулярных зон после ТАХЭ не было выявлено, однако отмечалось уменьшение толщины солидной части метастазов по их периферии $p = 0,00002$, $n = 35$, медиана изменений -25 % (Рисунки 11, 12).

На T2-ВИ HASTE отмечалось снижение ИС с нормированием по паренхиме печени после ТАХЭ, $p = 0,0453$, $n = 54$. Изменения ИС с нормированием по паренхиме печени после ТАХЭ на T2-ВИ HASTE имели умеренную прямую корреляцию с изменением толщины солидной стенки метастаза, коэффициент корреляции = $0,3575$.

Оценка ИС на T2-ВИ HASTE FS с нормированием по мышце показала её достоверное снижение после ТАХЭ, $p = 0,03153$, $n = 45$. Изменения ИС с нормированием по паренхиме печени после ТАХЭ на T2-ВИ BLADE имели слабую прямую корреляцию с изменением толщины солидной стенки метастаза, коэффициент корреляции = $0,2958$. ИС на T2-ВИ BLADE FS с нормированием по паренхиме печени уменьшалась после ТАХЭ, $p = 0,02604$, $n = 48$. При оценке ИС на T2-ВИ BLADE FS с нормированием по мышце было выявлено её уменьшение после ТАХЭ, $p = 0,03734$, $n = 48$, что также отмечалось при первых интервенционных вмешательствах, $p = 0,02081$, но не было выявлено при повторных ТАХЭ и при разделении на группы в соответствии со степенью злокачественности опухолевой ткани. Определялась обратная корреляция изменения СО ИС с нормированием как по паренхиме так и по мышце на T2-ВИ BLADE FS с изменением толщины солидной стенки метастазов НЭО, коэффициенты корреляции = $-0,307$, умеренная и $-0,291$, слабая, соответственно.

Выявлено достоверное повышение ИКД в солидной части целевых очагов после ТАХЭ, $p = 0,00166$, $n = 47$, медиана изменений 17% (Рисунок 8А). Изменения ИКД были более выражены в случаях уменьшения толщины солидной стенки опухоли более 30% , медиана изменений 49% и 7% , соответственно (Рисунок 8Б).

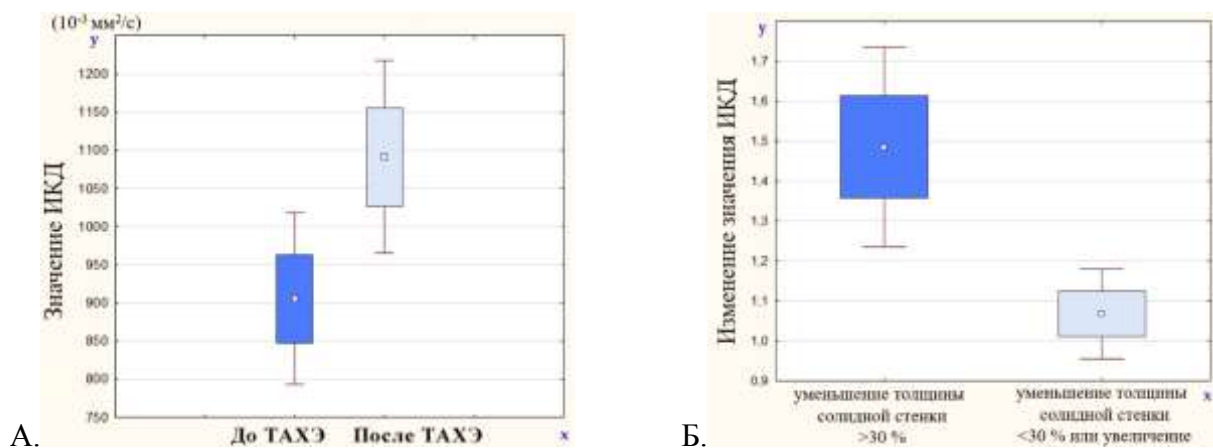


Рисунок 8 – Диаграммы значений ИКД в солидной части метастазов НЭО до и после ТАХЭ (А), а также их изменений после ТАХЭ в зависимости от изменения толщины солидной стенки после ТАХЭ (Б)

Динамика ИКД имеет умеренную прямую корреляцию с временем до прогрессирования (в группе больных, у которых зафиксировано прогрессирование, $n = 22$) коэффициент корреляции = $0,439$, и заметную обратную корреляцию с изменением размеров солидной части

метастазов, $n = 47$, коэффициент корреляции = $-0,514$. СО ИКД в солидной части очагов также статистически достоверно возросло после ТАХЭ, $p = 0,0059$, $n = 47$, медиана изменений 27% . Выявлена заметная обратная корреляция между динамикой этого показателя и изменением размеров солидной части метастазов, $n = 47$, коэффициент корреляции = $-0,521$. Увеличение СО ИКД после ТАХЭ в солидной части целевых очагов более 50% является положительным прогностическим фактором и связано с более длительным временем до прогрессирования заболевания, $n = 47$, $p = 0,009$ (Рисунок 9).

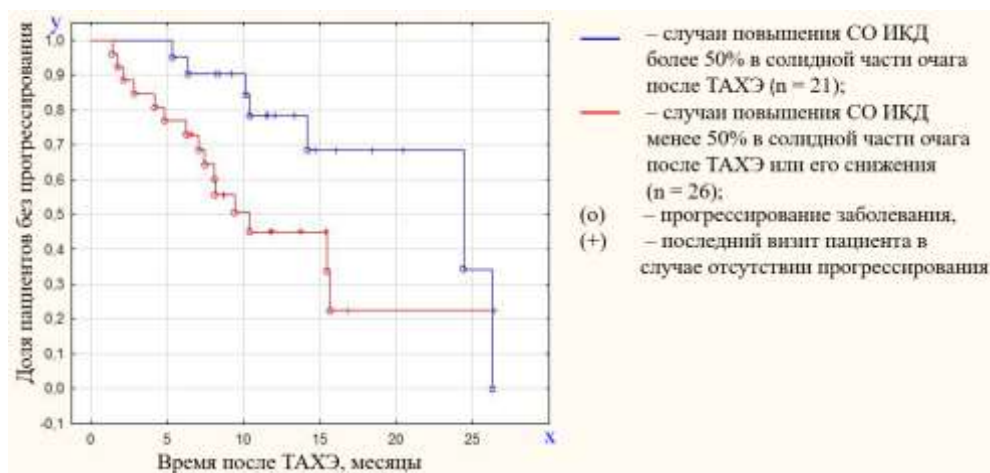


Рисунок 9 – Анализ выживаемости пациентов без прогрессирования по методике Каплана – Мейера в зависимости от изменения СО ИКД после ТАХЭ

Выявлено достоверное снижение накопления МРКС опухолевой тканью в артериальную фазу КУ с нормированием как по паренхиме печени, так и по мышце ($p = 0,01621$, медиана изменений $6,4\%$, $p = 0,04321$, медиана изменений $6,3\%$, соответственно, $n = 52$).

Отмечается умеренная прямая корреляция между динамикой накопления МРКС в артериальную фазу КУ, количественно выражающейся в отношении ИС после введения МРКС к ИС на нативных изображениях, с нормированием по паренхиме печени и изменением размеров солидной части метастазов ($n = 52$, коэффициент корреляции = $0,333$).

Накопление МРКС в венозную фазу КУ с нормированием по паренхиме печени и мышце статистически достоверно снижается после ТАХЭ, $n = 54$, $p = 0,00376$, медиана изменений $7,8\%$, $p = 0,02381$, медиана изменений $9,1\%$, соответственно (рисунки 10, 11).

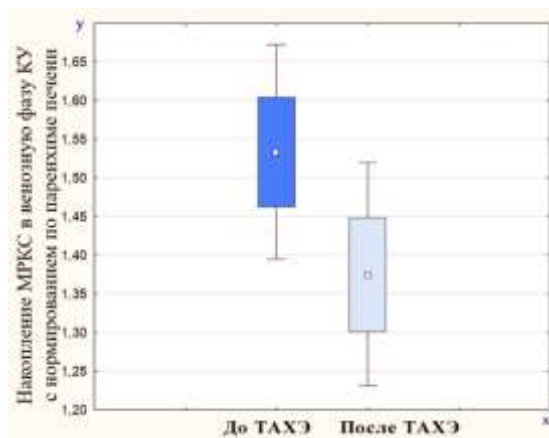


Рисунок 10 – Диаграмма значений в солидном компоненте метастазов НЭО до и после ТАХЭ

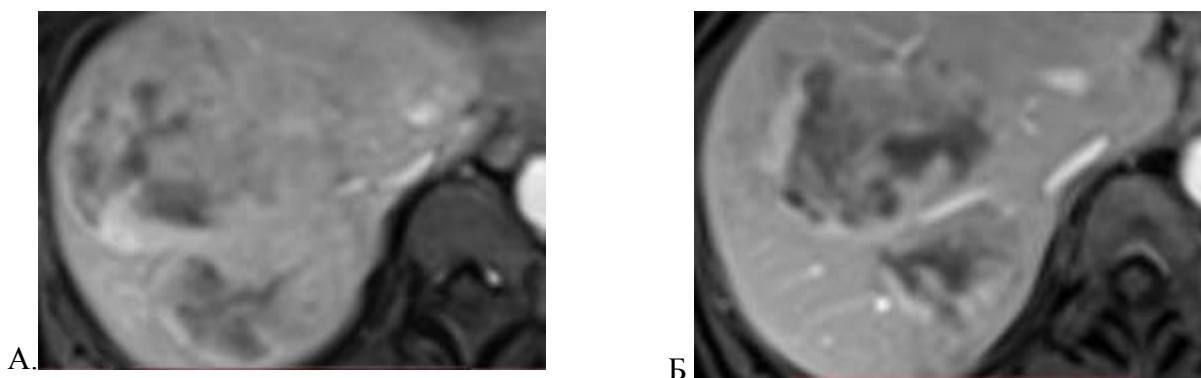


Рисунок 11 – МРТ органов брюшной полости, T1-ВИ в аксиальной проекции пациента с метастазами НЭО в печени: А. – до ТАХЭ; Б. – после ТАХЭ.

Уменьшение степени накопления МРКС в венозную фазу КУ более чем на 8,4 % является положительным прогностическим фактором и связано с более длительным временем до прогрессирования заболевания, $n = 54$, $p = 0,032$ (рисунок 12).

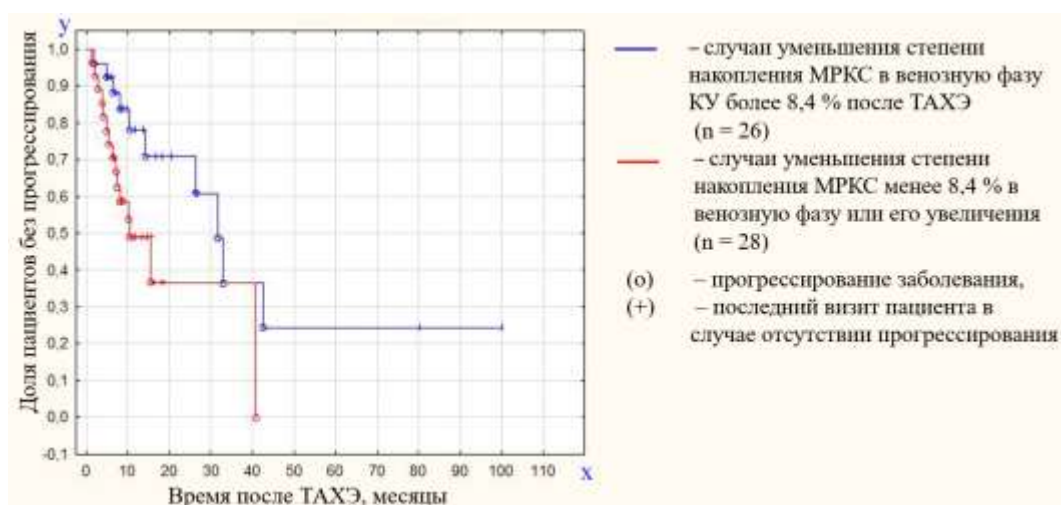


Рисунок 12 – Анализ выживаемости пациентов без прогрессирования по методике Каплана-Мейера в зависимости от изменения степени накопления МРКС в венозную фазу в солидной части очага после ТАХЭ

СО ИС на T1-ВИ в венозную фазу КУ увеличивалось после ТАХЭ, $n = 54$, $p = 0,02603$, медиана изменений 21,6 % и имело умеренную обратную корреляцию с изменением размеров солидного компонента очагов, $n = 54$, коэффициент корреляции = -0,357.

Скорость вымывания МРКС увеличивалась после ТАХЭ ($n = 48$, $p = 0,016$, медиана изменений 6,5 %), и его динамика имела умеренную обратную корреляцию с динамикой размеров солидной части очагов ($n = 48$, коэффициент корреляции = -0,357).

Достоверных изменений остальных количественных МР-характеристик после ТАХЭ не выявлено.

ВЫВОДЫ

1. Описана МРТ-семиотика метастазирования НЭО в печень. Метастазы НЭО представлены множественными очаговыми образованиями (5 и более очагов у 75,7 % пациентов, 10 и более очагов у 55,3 %), выраженно/умеренно накапливающие МРКС (63,4 % в артериальную фазу КУ, 71,7 % в венозную), с наличием у 26,2 % пациентов продуктов дегградации гемоглобина в структуре и у 8,1 % пациентов кистозного компонента с формированием уровней границы сред.

2. МРТ-семиотические признаки метастазов НЭО в печени достоверно отличаются в зависимости от степени злокачественности опухолевой ткани: для метастазов со степенью злокачественности G3 более характерны бугристая поверхность ($p = 0,0067$ и $p = 0,0211$, при сравнении с группами G1 и G2, соответственно) и отсутствие гипоинтенсивного ободка по периферии очагов на SWI ($p = 0,0015$ и $p = 0,0016$, при сравнении с группами G1 и G2, соответственно), менее выраженная неоднородность сигнала на T2-ВИ ($p = 0,0054$ при сравнении с группой G2); для метастазов со степенью злокачественности G1 более характерно активное накопление МРКС солидным компонентом очагов в артериальную ($p = 0,0001$ при сравнении с группой G2) и венозную ($p = 0,0002$ и $p = 0,0111$, при сравнении с группами G2 и G3, соответственно) фазы КУ.

3. Выявлены МРТ-признаки метастазов НЭО с различной локализацией первичного очага. Для солидного компонента метастазов НЭО ЖКТ по сравнению с НЭО ПЖ характерны более низкое значение ИКД ($p = 0,0102$, медианы: метастазы НЭО ПЖ – 1036×10^{-3} мм²/с, метастазы НЭО ЖКТ – 846×10^{-3} мм²/с), менее выраженное накопление МРКС в артериальную ($p = 0,0002$, медианы: метастазы НЭО ПЖ – 1,48, метастазы НЭО ЖКТ – 1,24) и венозную ($p = 0,0026$, медианы: метастазы НЭО ПЖ – 2,22, метастазы НЭО ЖКТ – 1,9) фазы КУ, более длительное вымывание МРКС ($p = 0,0057$, медианы: метастазы НЭО ПЖ – 0,92, метастазы НЭО ЖКТ – 0,98)

4. Разработаны МР-критерии оценки эффективности ТАХЭ печени у пациентов с метастазами НЭО. ТАХЭ печени при метастазах НЭО приводит к уменьшению их размеров ($p =$

0,0002, медиана изменений -6 %), толщины солидного компонента узлов по периферии аваскулярных зон ($p = 0,00002$, медиана изменений -25 %), а также повышению ИКД ($p = 0,0017$, медиана изменений 17 %), снижению накопления МРКС в артериальную ($p = 0,0162$, медиана изменений 6,4 %) и венозную ($p = 0,0038$, медиана изменений 7,8 %) фазы КУ, увеличению времени вымывания МРКС ($p = 0,016$, медиана изменений 6,5 %) и степени на T1-ВИ в венозную фазу КУ неоднородности ($p = 0,026$, медиана изменений 21,6 %) и на ИКД-картах ($p = 0,0059$, медиана изменений 27 %) в солидной части целевых очагов. Факторами благоприятного прогноза выживаемости до прогрессирования являются снижение накопления МРКС в венозную фазу КУ ($p = 0,032$), повышение ИКД (коэффициент корреляции с временем до прогрессирования = 0,439) и степени его неоднородности ($p = 0,009$).

ПРАКТИЧЕСКИЕ РЕКОМЕНДАЦИИ

1. При выявлении вторичного поражения печени неясной этиологии по данным МРТ с активным или умеренным накоплением МРКС в артериальную или венозную фазу КУ, признаками наличия продуктов деградации гемоглобина в структуре или кистозного компонента с формированием уровней границы сред следует предположить нейроэндокринный характер метастазов.

2. Следует использовать МРТ-признаки метастазов НЭО различной степени злокачественности для картирования потенциально наиболее агрессивных участков очагов для получения более информативного материала для гистологического исследования и своевременного выявления «миграции» степени злокачественности НЭО.

3. Возможно использовать разработанную на основании МРТ-признаков метастатического поражения печени математическую модель для корректировки плана дообследования больного НЭО из невыявленного первичного очага, поскольку она с точностью 93,8 % может предложить локализацию первичной опухоли.

4. Оценка эффекта ТАХЭ печени у пациентов с метастазами НЭО с использования предложенных критериев позволяет предположить время до прогрессирования и персонализировано определить временные промежутки между МРТ-исследованиями при динамическом

СПИСОК РАБОТ, ОПУБЛИКОВАННЫХ ПО ТЕМЕ ДИССЕРТАЦИИ

1. Лаптева, М.Г. Диффузионно-взвешенные МР-изображения в оценке эффективности трансартериальной химиоэмболизации печени у пациентов с метастазами нейроэндокринных опухолей / М.Г. Лаптева, О.Н. Сергеева, М.А. Шориков, Д.Ю. Францев, Н.В. Любимова, Е.В. Тарачкова, Э.Р. Виршке, Б.И. Долгушин // Российский электронный журнал лучевой диагностики (REJR). – 2018. – Т. 8. – № 4. – С. 103-110.
2. Лаптева, М.Г. Оценка изменений структуры метастазов нейроэндокринных опухолей в печени после трансартериальной химиоэмболизации с помощью магнитно-резонансной томографии / М.Г. Лаптева, О.Н. Сергеева, М.А. Шориков, Д.Ю. Францев, Е.А. Колосов, Э.Р. Виршке, Б.И. Долгушин // Радиология — практика. – 2019. – Т. 75. – №3. – С. 9-19.
3. Лаптева, М.Г. Возможности МРТ с контрастным усилением в оценке степени дифференцировки метастазов нейроэндокринных опухолей в печени // М.Г. Лаптева, О.Н. Сергеева, М.А. Шориков, Б.И. Долгушин // Диагностическая и интервенционная радиология. – 2020. – Т. 14. – №1. – С. 11-17.