

Роль и место лучевых методов, учитывающих изменения метаболизма в оценке лечебного патоморфоза рака молочной железы и прогноза течения заболевания

М. В. Егоров*,¹, В. Е. Синицын¹, О. С. Пучкова², Р. М. Жабина³,
А. А. Станжевский³, С. В. Серебрякова⁴, А. В. Бакунович⁵

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

² Ильинская больница, Московская область, поселение Ильинское

³ ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. академика А. М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург

⁴ ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова» МЧС России, Санкт-Петербург

⁵ ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва

The Role and Place of Metabolic Radiation Methods in the Assessment of Therapeutic Pathomorphism of Breast Cancer and Prognosis of the Course of the Disease

M. V. Egorov*,¹, V. E. Sinitsyn¹, O. S. Puchkova², R. M. Zhabina³,
A. A. Stangevsky³, S. V. Serebryakova⁴, A. V. Bakunovich⁵

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

² Il'inskay Hospital, Moscow region, poselenie Il'inskoe

³ A. M. Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies Ministry of Healthcare of Russia, St. Petersburg

⁴ Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine of the Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters, St. Petersburg

⁵ National Medical Research Centre «Treatment and Rehabilitation Centre», Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

* **Егоров Максим Витальевич**, аспирант, кафедра рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Адрес: 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.
Тел.: +7 (495) 324-71-44. Электронная почта: maximegorov91@mail.ru
ORCID: 0000-0003-1231-8422

Egorov Maksim Vital'evich, Postgraduate, Department of Radiology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Healthcare of Russia.

Address: 2/1, ul. Barrikadnaya, Moscow, 123995, Russia.
Phone number: +7 (495) 324-71-44. E-mail: maximegorov91@mail.ru
ORCID: 0000-0003-1231-8422

Реферат

Цель исследования — оценка эффективности одновоксельной протонной магнитно-резонансной спектроскопии (SV ^1H -MRS), совмещенного позитронно-эмиссионного и компьютерно-томографического (ПЭТ/КТ) сканирования в определении прогноза течения рака молочной железы (РМЖ), характера лечебного патоморфоза опухоли под воздействием неoadъювантной терапии. Под наблюдением в период с 2015 по 2020 г. находилось 112 больных РМЖ в возрасте от 30 до 83 лет (средний возраст $53,3 \pm 11,2$ года [54 (45; 59)], 95 %-ный ДИ: 51,2–55,4), которые были разделены в зависимости от схем обследования на 2 группы наблюдения. Первая группа состояла из 77 (68,75 %) больных, которым в дополнение к стандартному исследованию в протоколе мультипараметрической магнитно-резонансной томографии молочных желез (мпМРТ МЖ) проведена одновоксельная протонная магнитно-резонансная спектроскопия. Во 2-й группе из 35 (31,25 %) человек в дополнение к стандартному исследованию ПЭТ/КТ-сканирование всего тела с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой (^{18}F -ФДГ). В ходе наблюдения в динамике доказано, что проведение мпМРТ с SV ^1H -MRS целесообразно проводить при первичном обследовании больных РМЖ, так как она обладает более высокой точностью (Ac = 98,3 %, 95 %-ный ДИ: 86,3–100,0) по сравнению с ПЭТ/КТ в оценке местной распространенности опухолей, их размеров, структуры и васкуляризации. Наличие общего холина (tCho) в опухоли следует рассматривать как предиктор неблагоприятного прогноза течения заболевания. ПЭТ/КТ-сканирование с ^{18}F -ФДГ при первичном исследовании может применяться опционально, когда отмечаются неоднозначные результаты стандартного исследования МЖ (билатеральной ММГ и УЗИ), необходимо исключить наличие отдаленных метастазов (провести стадирование или рестадиравание заболевания).

Ключевые слова: рак молочной железы, мультипараметрическая магнитно-резонансная томография, одновоксельная протонная магнитно-резонансная спектроскопия, совмещенное позитронно-эмиссионное и компьютерно-томографическое сканирование.

Abstract

The aim of the study was to evaluate the effectiveness of single-voxel proton magnetic resonance spectroscopy (SV ^1H -MRS), combined positron emission and computed tomography (PET/CT) scans in determining the prognosis of breast cancer, the nature of therapeutic pathomorphism under the influence of neoadjuvant therapy. The supervision period lasted from 2015 to 2020. There were 112 breast cancer patients aged 30 to 83 years (mean age $53,3 \pm 11,2$ years [54 (45; 59)], 95 % CI: 51.2–55.4), who were divided into 2 study groups depending on the survey design. The 1st group consisted of 77 (68,75%) patients who have had single-voxel proton magnetic resonance spectroscopy added to the standard protocol of multiparametric magnetic resonance imaging of the mammary glands (mpMRI MG). In the 2nd group of 35 (31,25%) patients, PET/CT scans of the whole body with ^{18}F -fluorodeoxyglucose (^{18}F -FDG) were performed in addition to the standard study. In the course of the observation, it was proved in dynamics that it is advisable to carry out an mpMRI with SV ^1H -MRS during the initial examination of breast cancer patients since it has higher accuracy (Ac = 98,3 %, 95 % CI: 86,3–100,0) compared with PET/CT in assessing the local prevalence of tumors, their size, structure and vascularization. The peak of total choline (tCho) determined with SV ^1H -MRS should be considered as one of the metabolites — predictors of an unfavorable prognosis of the course of the disease.

Key words: Breast Cancer, Multiparametric Magnetic Resonance Imaging, Single-Voxel Proton Magnetic Resonance Spectroscopy, Combined Positron Emission And Computed Tomography.

Актуальность

В странах Западной Европы и России рак молочной железы (РМЖ) является самой частой злокачественной опухо-

лью у женщин. Ежегодно регистрируется около 570 тыс. новых случаев этого заболевания. В России на 100 тыс. жен-

ского населения приходится 36,5 случая РМЖ [6]. Результаты лечения зависят от эффективного и своевременного выявления образований МЖ, оценки характера и распространенности процесса. Наряду с клиническим обследованием, билатеральной ММГ и УЗИ МЖ, уже с первичных этапов диагностики стали применяться томографические методы и методики. Наибольший потенциал имеет МРТ [7].

В соответствии с рекомендациями EUSOMA, показаниями к предоперационной МР-маммографии является установленный диагноз неспецифицированной (протоковой) карциномы, РМЖ у пациенток высокого риска, возможность выполнения резекции МЖ с последующей лучевой терапией. Потенциальная польза от выполнения предоперационной МРТ имеется у женщин с очень плотной тканью МЖ, которая определена по данным ММГ [3, 10].

Однако следует отметить, что по данным МР-маммографии удается выявить лишь макроскопические изменения, в то время как функциональные сдвиги на биохимическом уровне оказываются нераспознанными. Перспективы развития МР-маммографии, и в первую очередь повышение специфичности метода, связывают с внедрением в клиническую практику методик, позволяющих оценивать изменения на биохимическом уровне.

В ряде исследований отмечен высокий потенциал некоторых радиологических тестов в качестве предикторов раннего ответа на неoadьювантную терапию у больных РМЖ, в том числе с использованием SV ¹H-MPC и совмещенного ПЭТ/КТ-сканирования [8].

В отечественной и зарубежной литературе имеется большое количе-

ство работ, посвященных роли и месту ПЭТ/КТ в диагностике РМЖ и оценке динамики процесса по метаболическому ответу на НАТ [1, 2, 9].

Отмечена высокая перспективность SV ¹H-MPC в дифференциальной диагностике РМЖ и прогнозе исходов заболевания [4, 5, 11].

Однако работы, посвященные SV ¹H-MPC, единичны, носят преимущественно описательный характер, отражая методику обследования и семиотику опухолей. В исследованиях не отображена корреляционная зависимость выживаемости больных РМЖ и метаболических характеристик опухолей.

Цель: оценка эффективности SV ¹H-MPC, совмещенного ПЭТ/КТ-сканирования в определении прогноза течения РМЖ, характера лечебного патоморфоза опухоли под воздействием неoadьювантной терапии.

Материалы и методы

В период с 2015 по 2020 г. проведено многоцентровое исследование на базе:

- ФГАУ «Национальный медицинский исследовательский центр «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России (ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России, Москва);
- ФГБУ «Российский научный центр радиологии и хирургических технологий им. акад. А. М. Гранова» Минздрава России (ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» Минздрава России, Санкт-Петербург);
- ФГБУ «Всероссийский центр экстренной и радиационной медицины им. А. М. Никифорова» МЧС России, Клиника № 1 (ФГБУ ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова МЧС России, Санкт-Петербург).

Под наблюдением находилось 112

человек. При клиническом обследовании регистрировали возраст пациенток, жалобы, анамнез, менструальную функцию.

В план лучевых исследований включены:

- первичное определение локализации образования в МЖ, его размеров, структуры, наличия изменений в регионарных лимфатических узлах проводили по данным билатеральной маммографии и УЗИ МЖ;
- для выявления метастатических осложнений выполнялись: цифровая рентгенография (или МСКТ) грудной клетки; УЗИ органов брюшной полости и малого таза, МСКТ/МРТ органов брюшной полости и малого таза с контрастированием; остеосцинтиграфия;
- в план комплексного обследования МЖ включена мультипараметрическая МРТ (мпМРТ), которую проводили на аппаратах Signa EXCITE (General Electric, США), Aera 4G (Siemens, Германия) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл, с применением специализированной 8-канальной катушки для маммологических исследований;
- совмещенное ПЭТ/КТ-сканирование всего тела выполняли на томографе Discovery 690 (General Electric, США) с ^{18}F -ФДГ (КТ-сканирование проведено с пероральным и внутривенным контрастированием).

В ходе морфологических исследований с ИГХ-анализа определялись степень дифференцировки ткани опухоли и ее пролиферативная активность (по уровню экспрессии гена Ki-67), а также молекулярные подтипы РМЖ по наличию экспрессии рецепторов ER и PR,

белка HER2/neu. По данным клинико-лучевых и морфологических исследований устанавливалась стадия заболевания.

В исследование были включены пациентки с:

- первично операбельным РМЖ (IB, IIA, IIB, IIIA (T3N1M0) стадиями) — 53 (47,32 %),
- местно-распространенным, первично не резектабельным РМЖ IIIA (кроме T3N1M0), IIIB и IIIC стадиями — 59 (52,68 %).

В исследование не включались пациентки с метастатическим РМЖ или рецидивом болезни. Характер неoadъювантной терапии (НАТ) определяли в соответствии со стадией заболевания (по TNM), G и гистотипом опухоли (Luminal A, Luminal B, HER2+, Triple negative). Перед началом НАТ применяли 2 различные уточняющие схемы, направленные на оценку метаболических характеристик опухолей, в зависимости от которых больные разделялись на 2 группы:

- 1-я группа: 77 (68,75 %) больных в возрасте от 30 до 80 лет (средний возраст $52,79 \pm 10,19$ года [54 (45; 59)], 95 % ДИ: 50,48–55,11), которым в дополнение к стандартному исследованию в протоколе мпМРТ МЖ проведена SV ^1H -МРС;
- 2-я группа: 35 (31,25 %) в возрасте от 32 до 83 лет (средний возраст $54,29 \pm 13,28$ больных [54 (45,5; 60)], 95 %-ный ДИ: 49,73–58,85), которым в дополнение к стандартному исследованию выполнены мпМРТ МЖ и ПЭТ/КТ-сканирование всего тела с ^{18}F -ФДГ.

Анализ результатов SV ^1H -МРС осуществлен с применением программного обеспечения AlgoM Viewer, с определением наличия или отсутствия tCho

в опухоли, а также высоты его пика. Конкретное положение сигнала от Cho на горизонтальной оси МР-спектрограммы является постоянным, определяется химическим сдвигом и характеризуется значением «частей на миллион» — parts per million (ppm). Cho резонирует на 3,2 ppm (рис. 1, а).

На ДВИ определяли признаки ограничения диффузии молекул воды в опухоли МЖ, что обусловлено большим количеством клеток в единице объема ткани и как следствие, меньшими межклеточными промежутками. При наличии ограничений диффузии на ДВИ отмечалось повышение МР-сигнала и его снижение на картах ИКД.

На постконтрастных МР-томограммах более отчетливо прослеживали границы опухоли, определяли ее линейные размеры (по сумме 2 диаметров), проводили МР-волюмометрию с посрезовым измерением объема опухоли (что очень важно в тех случаях, когда опухоль представляла собой не округлое узловое образование, а зону патологиче-

ского контрастирования неправильной формы) (рис. 1, б, в).

По типу ФКК оценивали васкуляризацию опухоли I тип характеризовал малую плотность сосудистой сети в опухоли с постепенным накоплением КВ и линейное нарастание интенсивности МР-сигнала, II или III тип кривых отражало большую сосудистую плотность с выраженным линейным нарастанием интенсивности МР-сигнала в течение 3 мин с последующим выходом на «плато» или быстрым вымыванием КВ (рис. 2, а — в). Обработка результатов ПЭТ/КТ включала визуальный анализ компьютерных и позитронно-эмиссионных томограмм по отдельности, затем при image fusion — совмещенных изображений. Максимальный показатель стандартизированного уровня захвата (SUV_{max}) ^{18}F -ФДГ рассчитывается программным комплексом автоматически и измеряется в г/мл. С клинически значимым уровнем захвата РФП считались образования, в которых $SUV_{max} = 3,1$ г/мл и выше.

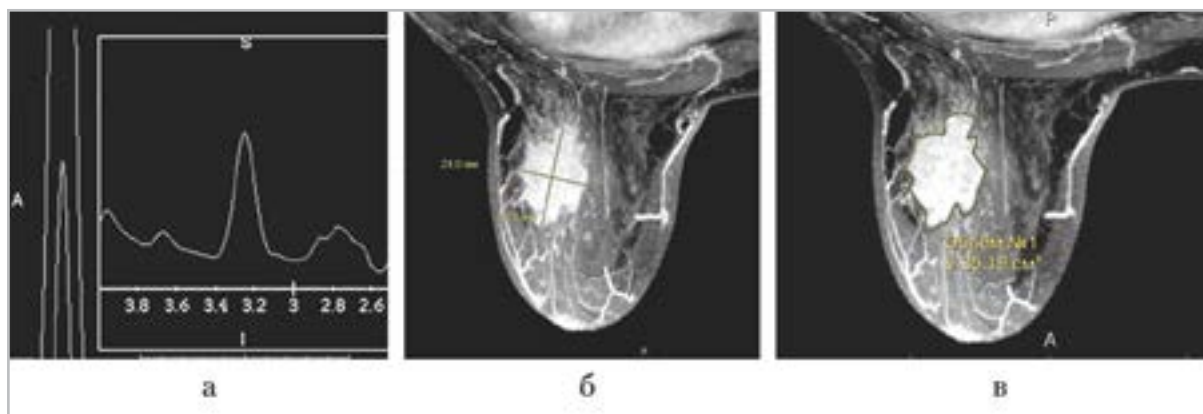


Рис. 1. МР-маммограммы пациентки Р., 56 лет, рак левой МЖ, (T2N1M0, IIВ ст., G2: а — при SV 1H -МРС с установлен tCho (высокий пик на 3,2 ppm); постконтрастные T1-субтракционные изображения в аксиальной проекции, в режиме MIP показаны примеры измерения 2 взаимно перпендикулярных наибольших диаметров по критериям RECIST 1.1 (б) и объема опухоли в виде сегментарной зоны неоднородного контрастирования (в)

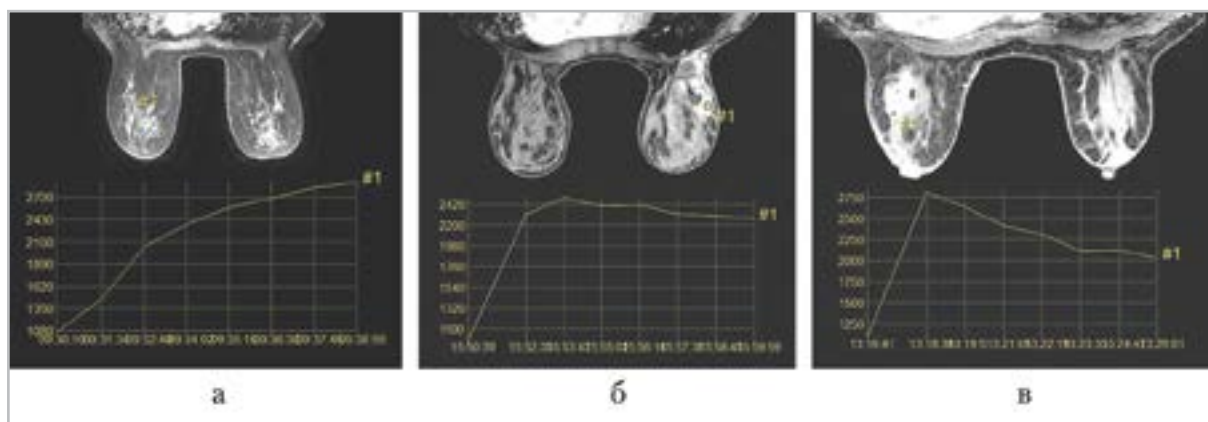


Рис. 2. Типы ФКК (ось абсцисс — время с момента введения КВ в с; ось ординат — интенсивность МР-сигнала в условных единицах): а — I тип; б — II тип; в — III тип

Ответ опухоли на системную противоопухолевую терапию определяли по динамике клинических и лучевых исследований: мпМРТ и ПЭТ/КТ (после 2-го курса и по завершении НАТ). Анализ результатов мпМРТ учитывали при оценке суммы 2 диаметров по критериям RECIST 1.1 и/или объема опухоли (МР-волюмометрия), данных ПЭТ/КТ — по метаболическому ответу опухоли на проведенное лечение. С учетом стадии заболевания, распространенности процесса органосохраняющие операции выполнялись при полном и частичном ответах; мастэктомии — при прогрессировании и стабилизации процессов.

Резекционный материал подвергался гистологическому исследованию с определением степени лечебного патоморфоза, что в раннем послеоперационном периоде было основой прогнозирования течения и исхода РМЖ, при вычислении Ноттингемского прогностического индекса (НПИ)

$$\text{НПИ} = G + L + (S \times 0,2),$$

где G — степень злокачественности; L — количество пораженных метастазами лимфоузлов (отсутствие поражен-

ных лимфатических узлов = 1 балл, 1–4 узла = 2 балла, более 4 узлов = 3 балла), S — максимальный размер опухоли, см.

В зависимости от значения НПИ определялся прогноз 5-летней выживаемости больных РМЖ: «отличный» — 2,02–2,4 (выживаемость 93 %); «хороший» — 2,41–3,4 (выживаемость 85 %); «умеренный» — 3,41–5,4 (выживаемость 70 %); «плохой» — более 5,41 (выживаемость 50 %).

Согласно действующим протоколам осуществлено наблюдение больных РМЖ в исследуемых группах в течение 5 лет с использованием стандартных схем, а также у пациенток с высоким риском метастатических осложнений — с применением ПЭТ/КТ-сканирования.

Статистическая обработка результатов осуществлялась с использованием описательной статистики (для категориальных и количественных переменных), при определении ассоциации независимых переменных и ранговой корреляции (в том числе для малых групп). Для анализа возможностей лучевых методов при определении характера ответа на НАТ вычислялись показатели диагностической эффективности.

Результаты и их обсуждение

Выполнен про- и ретроспективный анализ результатов обследования 112 пациенток РМЖ в возрасте от 30 до 83 лет (средний возраст $53,3 \pm 11,2$ года [54 (45; 59)], 95 %-ный ДИ 51,2–55,4). Из них 32,1 % (n = 36) больных были репродуктивного возраста (15 (13,4 %) человек — в возрасте до 40 лет, 3 (2,7 %) — в послеродовом периоде). У 67,9 % (n = 76) отмечена менопауза (табл. 1).

В 1-й группе сумма 2 диаметров = $58,03 \pm 8,95$ мм, объем = $30,03 \pm 6,95$ см³; во 2-й группе сумма 2 диаметров = $38,81 \pm 4,19$ мм, объем = $17,59 \pm 5,06$ см³.

Опухоли в 75,9 % (n = 85) были с высокой пролиферативной активностью (Ki-67 > 14 %), в 94,6 % (n = 106) случаев зарегистрирован умеренно и низ-

кодифференцированный РМЖ (G2–G3) с высокой сосудистой плотностью, что обусловило II и III типы ФКК, в 42,9 % (n = 48) и 43,8 % (n = 49) соответственно. В обеих группах первично операбельный РМЖ отмечен у 47,32 % (n = 53) пациенток, в 52,68 % (n = 59) диагностирован первично не резектабельный рак III стадии (табл. 2).

Luminal B подтип наиболее часто встречался в обеих группах, отмечен у 48,2 % (n = 54) женщин в возрасте 30–74 лет, достоверной связи с менструальной функцией не прослеживалось ($2 = 2,8139$; $p = 0,09345$). Более чем в 96,3 % наблюдений это были протоковые карциномы, G2–G3, при этом ER+ — 53,7 %; ER– — 46,3 %. Luminal A подтип диагностирован у 8,9 % (n = 10) больных, все

Таблица 1

Характеристика групп наблюдения по возрасту и менструальному статусу (n = 112)

Параметры на момент установления диагноза	Количество больных				p-значение*
	1-я группа (n = 77; 68,75 %)		2-я группа (n = 35; 31,25 %)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Возраст, лет					$p_{Mw} = 0,723$
Менее 40	9	11,69	5	14,29	$p_F = 0,761$
41–49	18	23,38	8	22,86	$p_F = 1,000$
50–59	32	41,56	13	37,14	$p_F = 0,684$
60–69	16	20,78	3	8,57	$p_F = 0,173$
70 и более	2	2,60	6	17,14	$p_F = 0,011$
Менструальная функция					$p_{\chi^2} \approx 1000$
Сохранена	25	32,47	11	31,43	
Менопауза	52	67,53	24	68,57	

* При $p > 0,05$ — нет статистически достоверной разницы, группы однородные, где p_{Mw} — тест Манна — Уитни; p_{χ^2} — тест и-квадрат; p_F — точный тест Фишера, разница недостоверна, группы однородные.

Таблица 2

Распределение в зависимости от морфологических характеристик РМЖ (n = 112)

Параметры на момент установления диагноза	Количество больных				р-значение*
	1-я группа (n = 77; 68,75 %)		2-я группа (n = 35; 31,25 %)		
	Абс.	%	Абс.	%	
Стадия заболевания					0,811
IB	1	1,3	0	0,0	
IIA	11	14,3	5	14,3	
IIB	27	35,1	9	25,7	
IIIA	13	16,9	9	25,7	
IIIB	17	22,1	7	20,0	
IIIC	8	10,4	5	14,3	
G (степень злокачественности)					0,297
G ₁	6	7,8	0	0,0	
G ₂	23	29,9	10	28,6	
G ₃	48	62,3	25	71,4	
Пролиферативная активность опухоли					0,635
Ki-67 > 14 %	57	74,0	28	80,0	

* p > 0,05, разница показателей недостоверна, группы однородные.

были в менопаузе, в возрасте от 50 до 64 лет, отмечены как дольковые, так и протоковые карциномы в равных соотношениях, G1 – G2 в 70 % случаев.

HER2+ и Triple negative (Basal-like) подтипы выявили у 42,8 % (n = 48) пациенток (26,8 %, n = 30; 16 %, n = 18 соответственно) в возрасте от 31 до 56 лет. В 2/3 наблюдений это были больные репродуктивного возраста, в 37,5 % (n = 18) пациентки находились в менопаузе. Для HER2+ и Triple negative (Basal-like) подтипов характерен дольковый РМЖ, который встречался в 77,1 % (n = 37) наблюдений, опухоли были низко-

дифференцированными (G3–83,3 %; n = 40).

Проведено от 4 до 6 курсов НАТ. После 2-го курса и по окончании НАТ делали мпМР-исследование, оценивали, как отреагировала опухоль с учетом типа КУ и показателей ИКД. Отмечено, что к концу лечения распределение типов ФКК смещалось в сторону превалирования I типа, с контрастированием опухоли по периферии (рис. 3, а). Также установлено исчезновение признаков ограничения диффузии молекул воды (рис. 3, б), с повышением ИКД преимущественно в центральных отделах. Это

было обусловлено центральным некрозом опухолей на фоне лечения.

При сопоставлении результатов анализа резекционного материала и данных лучевых исследований установлена наиболее высокая точность мпМРТ с ДКУ при определении:

- расположения опухолей и их местной распространенности, в том числе в виде мультицентрических и мультифокальных образований, аксиллярной лимфаденопатии;
- ответа опухоли на НАТ, причем, МР-волюмометрия имела большую точность по сравнению с измерением линейных размеров по критериям RECIST 1.1 (табл. 3, 4).

В плане реализации цели исследования изучены особенности характеристик злокачественных опухолей МЖ по данным SV ¹H-MPC. При первичном исследовании из 77 пациенток 1-й группы пик tCho:

- выявлен в 46 (59,7 %) случаях (95 %-ный ДИ 48,6 – 69,9) – подгруппа tCho+;
- не выявлен у 31 (40,3 %) пациентки (95 %-ный ДИ 30,9 – 54,6) – подгруппа tCho- (рис. 4, а, б).

В сравниваемых подгруппах 1-й группы не отмечено корреляции между наличием пика tCho и стадий заболевания (ρ Спирмена = 0,1359), показателем ИКД (ρ Спирмена = 0,0120).

Также не отмечено связи наличия tCho в опухоли с ее размерами как при измерении суммы 2 диаметров, так и при МР-волюмометрии (табл. 5).

Прослеживалась положительная корреляция средней силы между наличием пика tCho, умеренной и низкой дифференцировкой опухоли (G2–G3, ρ Спирмена = 0,59), гиперэкспрессией белка HER2-неу (ρ Спирмена = 0,49) и отрицательная корреляция с наличием рецепторов к ER+ (ρ Спирмена = -0,334). В наиболее агрес-

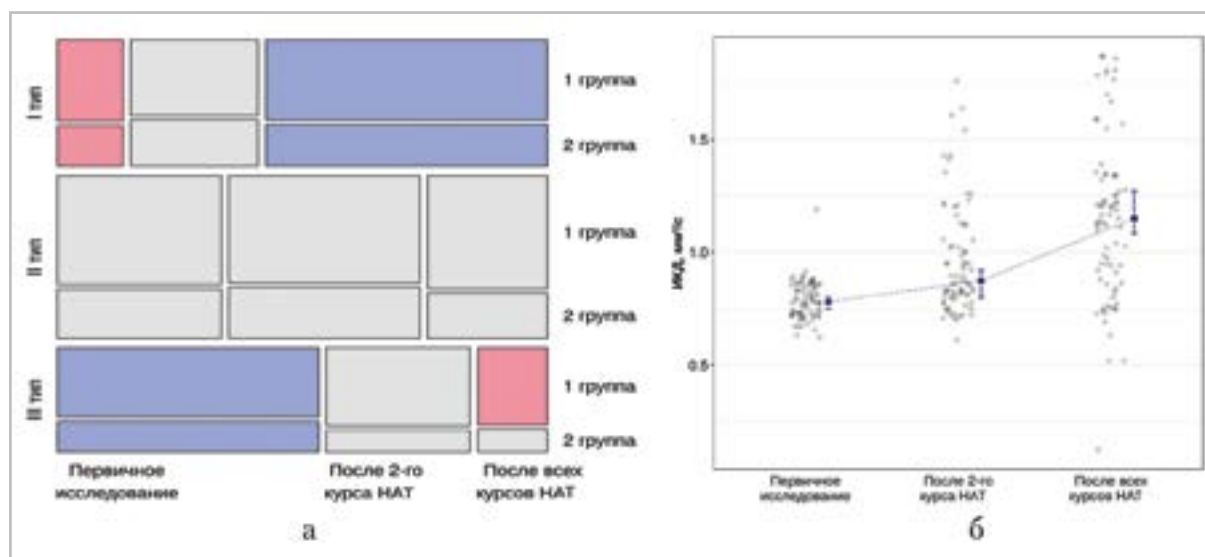


Рис. 3. Динамика на фоне НАТ типов ФКК (а) (мозаичные диаграммы – цветом обозначены значения так называемых стандартизованных остатков Пирсона со смещением характеристик кривых с III в сторону I типа); значений ИКД, с их увеличением, что соответствовало регрессу признаков ограничения диффузии молекул воды (n = 112); ($p < 0,0001$; 95 %-ный ДИ: 0,28–0,44 для разницы)

Таблица 3

Диагностическая эффективность в определении распространенности РМЖ (n = 112)

Показатели	ММГ, % (95 %-ный ДИ)	УЗИ МЖ, % (95 %-ный ДИ)	мпМРТ МЖ, % (95 %-ный ДИ)
Se	100,0 (76,8–100,0)	76,6 (32,3–96,1)	100,0 (87,8–100,0)
Sp	74,4 (58,7–87,8)	78,6 (61,3–92,6)	91,5 (84,1–98,0)
Ac	91,8 (78,3–100,0)	89,4 (72,5–98,7,0)	98,3 (86,3–100,0)

Таблица 4

Диагностическая эффективность в определении изменения размеров опухолей (n = 112)

Показатели	Линейные размеры, % (95 %-ный ДИ)	МР-волнометрия, % (95 %-ный ДИ)
Se	88,2 (46,8–96,9)	91,5 (72,0–99,0)
Sp	66,2 (32,2–94,9)	71,2 (31,9–90,1)
Ac	78,3 (53,6–93,0)	89,6 (64,1–90,9)

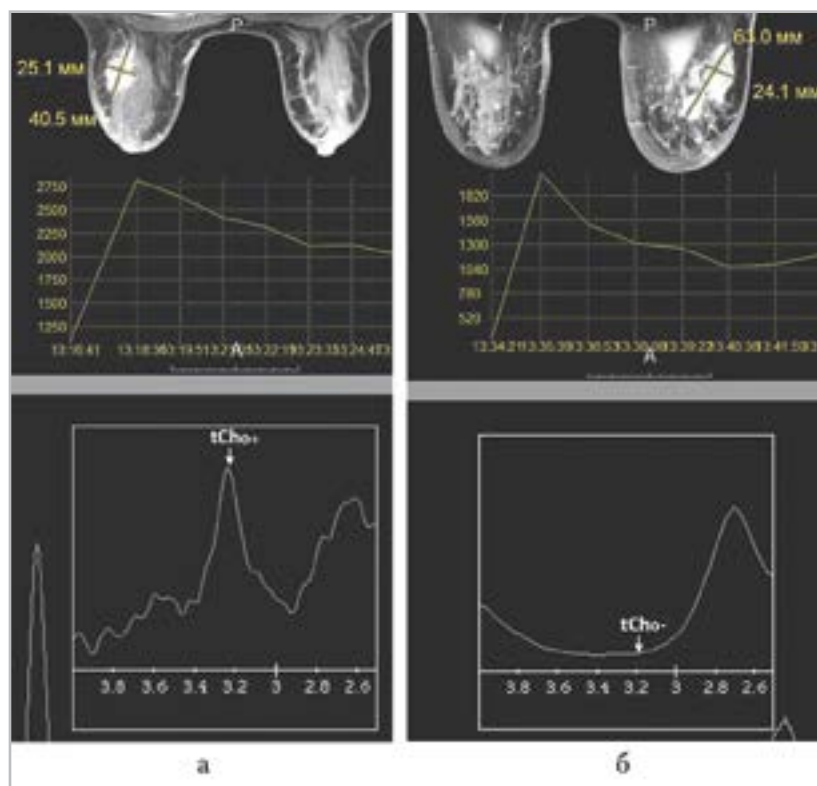


Рис. 4. Особенности характеристик опухолей МЖ по данным SV ¹H-MPC (разные пациентки): *а* – наличие пика tCho; *б* – отсутствие пика tCho

Показатели соотношения размеров опухолей МЖ и наличия пика tCho в 1-й группе наблюдения (n = 77)

Подгруппы	Сумма 2 диаметров, мм			
	M ± m	σ	p*	95 %-ный ДИ
tCho+ (n = 46; 59,7 %)	59,70 ± 2,55	17,29 (27,43; 78,5)	0,0747	-14,74 – 0,72
tCho- (n = 31; 40,7 %)	54,84 ± 2,92	16,23 (23,5; 46,5)		
Объем, см ³				
tCho+ (n = 46; 59,7 %)	35,48 ± 2,86	19,41 (6,19; 39,63)	0,0675	1,57 – 5,15
tCho- (n = 31; 40,7 %)	34,36 ± 2,96	16,47 (4,94; 37,22)		

* При p > 0,05 – нет статистически достоверной разницы, подгруппы однородные.

сивных подтипах РМЖ: HER2+, Triple negative (Basal-like) и Luminal B (ER-, HER2/neu+, PR+/-) присутствовал tCho как предиктор неблагоприятного прогноза заболевания (рис. 5, а, б).

Кроме того, в подгруппе tCho+ у 82,6 % (n = 38) опухоли МЖ были с высокой пролиферативной активностью, среднее значение Ki-67 = 43,24 ± 3,69 % (тест Манна – Уитни для зависимости экспрессии ядерного антигена Ki-67 и tCho+ составил W = 435,5).

При определении возможности SV¹H-MPC в оценке эффективности НАТ отмечено, что сохранение пика tCho у пациенток 1-й группы после 2-го курса системной медикаментозной терапии имело отрицательную корреляцию средней силы с характером лечебного патоморфоза, определенного в ходе морфологического анализа резекционного материала.

У 69,6 % (n = 26) больных РМЖ с установленным высоким пиком tCho при первичной SV¹H-MPC опухолей и сохранением его после 2-го курса НАТ прослеживалось отсутствие эффекта или слабый ответ на лечение (I–II степени лечебного патоморфоза).

При расчете НПИ в подгруппе tCho+ у 97,8 % (n = 45) больных получены значения, соответствующие «умеренному» и «плохому» прогнозу общей 5-летней выживаемости (от 50 до 70 %). В последующем при динамическом наблюдении анализ 5-летней безрецидивной выживаемости показал, что только у 15,2 % (95 %-ным ДИ 7,7–30,1), больных в подгруппе tCho+ после завершения НАТ и операции не отмечено прогрессирования заболевания (против 48,4 % (95 %-ным ДИ 33,6–69,6) в подгруппе tCho-). Уровень общей 5-летней выживаемости достиг 54,3 % (95 %-ным ДИ 33,6–69,6) у больных в подгруппе tCho+ (против 90,3 % (95 %-ным ДИ 80,5–100) в подгруппе tCho-).

Во 2-й группе наблюдения, состоящей из 35 больных РМЖ, с установленным при первичном исследовании повышенным риском метастатических осложнений, проведено ПЭТ/КТ-сканирование всего тела с ¹⁸F-ФДГ. В ходе динамического наблюдения на фоне НАТ анализировалась корреляция SUV_{max} ¹⁸F-ФДГ с критериями прогноза лечебного патоморфоза и исхода РМЖ, в сопоставлении с возможностями SV¹H-MPC.

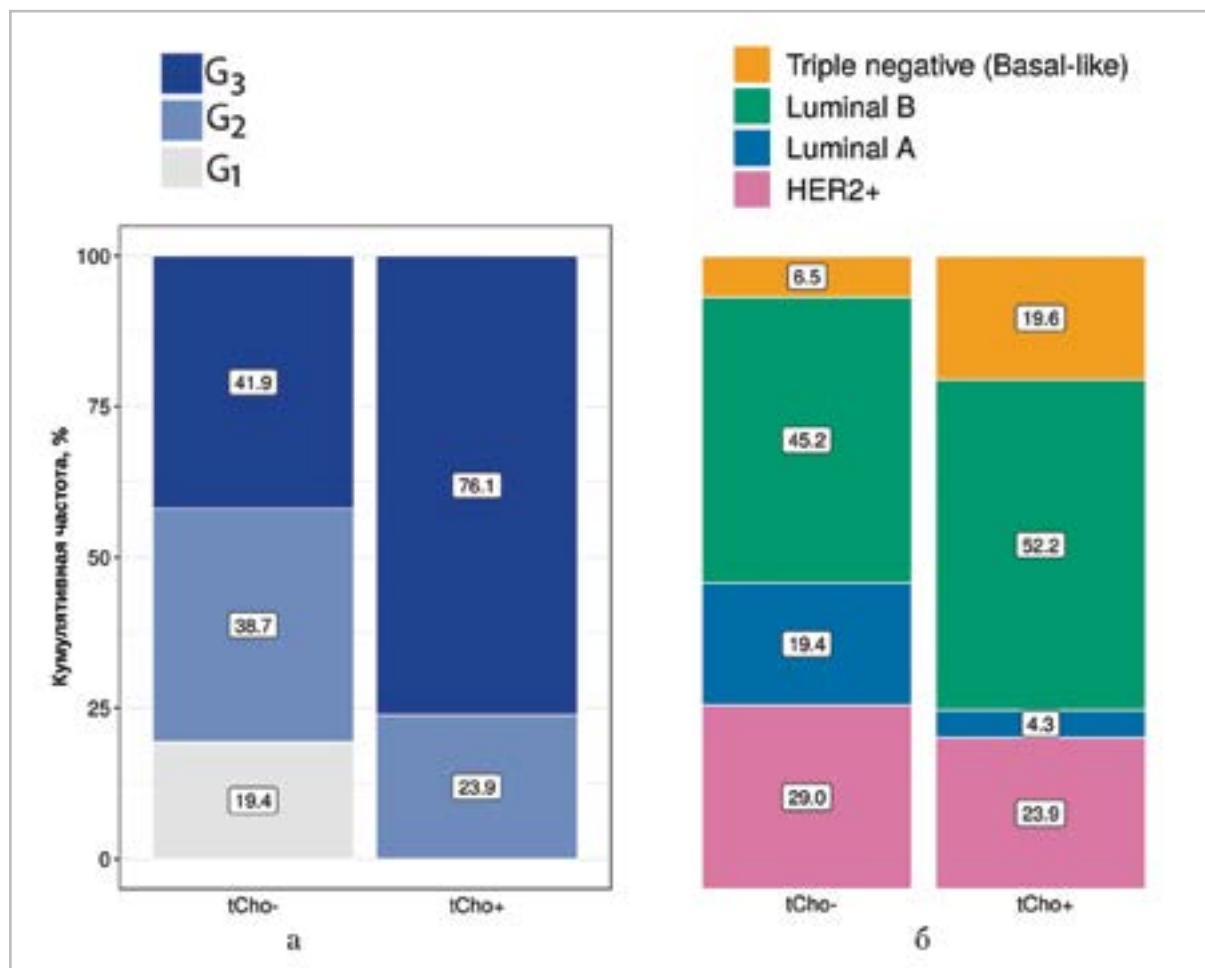


Рис. 5. Графики, отражающие взаимосвязь степени дифференцировки опухолей МЖ (а) и их молекулярных подтипов (б) у пациенток 1-й группы в зависимости от содержания холина

У пациенток 2-й группы ($n = 35$) опухоли отличались по уровню поглощения РФП до начала лечения. Физиологическая фиксация установлена у 37,1 % ($n = 13$) пациенток, при величине $SUV_{max} \leq 3$ г/мл; слабая — у 20 % ($n = 7$), при $3,1 < SUV_{max} \leq 6$ г/мл и гиперфиксация — 42,9 % ($n = 15$), при $SUV_{max} > 6,1$ г/мл.

Величина SUV_{max} имела ассоциацию с размером опухоли только в тех случаях, если максимальный линейный размер образований МЖ превышал $21,32 \pm 1,87$ мм ($\sigma = 6,74$; 21,3 (13; 21) и

объем $3,19 \pm 0,85$ см³ ($\sigma = 3,06$; 2,31 (0,98; 15,4)). При сопоставлении уровня поглощения РФП различными по своим размерам опухолями продемонстрирована корреляция средней силы (ρ Спирмена = 0,55 — для линейных измерений и 0,64 — для объема).

Таким образом, определение метаболических изменений в опухолях МЖ, размер которых был меньше 20 мм по фиксации ¹⁸F-ФДГ — недостоверно, в связи с чем применение ПЭТ/КТ для первичной диагностики РМЖ характеризовалось низкой эффективностью

($A_c = 56\%$, 95 %-ный ДИ: 32,5–58,1). Наличие гиперфиксации РФП ассоциировалось с опухолями МЖ более $32,5 \pm 0,56$ мм ($\sigma = 5,89$; 31,9 (20; 33), отличающимися высокой пролиферативной активностью, среднее значение экспрессии гена Ki-67 = 40,67 %.

Во 2-й группе все опухоли были умеренно и низкодифференцированными, прослеживалась положительная корреляция средней силы между значением $SUV_{max}^{18F-ФДГ}$ с G2 и G3, а также с гиперэкспрессией белка HER2-neu и отрицательная корреляция с наличием рецепторов к ER+. Аналогичные взаимосвязи прослеживались в подгруппе tCho+ у пациенток 1-й группы относительно наиболее агрессивных типов РМЖ: HER2+, тройного негативного и Luminal B (эстроген отрицательного) подтипа.

По динамике значений SUV_{max} проводили оценку ответа опухоли на НАТ и сопоставляли с характером лечебного патоморфоза. Достоверной связи этих показателей не установлено (прослеживалась очень слабая теснота ассоциации). Отмечено, что на фоне лечения увеличилось количество случаев отсутствия или физиологического уровня накопления $^{18}F-ФДГ$ в опухоли с 37,1 до 85,7 % (рис. 6, а, б). Этот тест ненадежен ввиду того, что ПЭТ/КТ имеет ограничения возможностей при опухолях малых размеров.

Наибольшей эффективностью ПЭТ/КТ-сканирование обладало при контроле результатов лечения РМЖ в динамике, в выявлении метастатических осложнений (как местных рецидивов, так и генерализации процесса). При неблагоприятном прогнозе

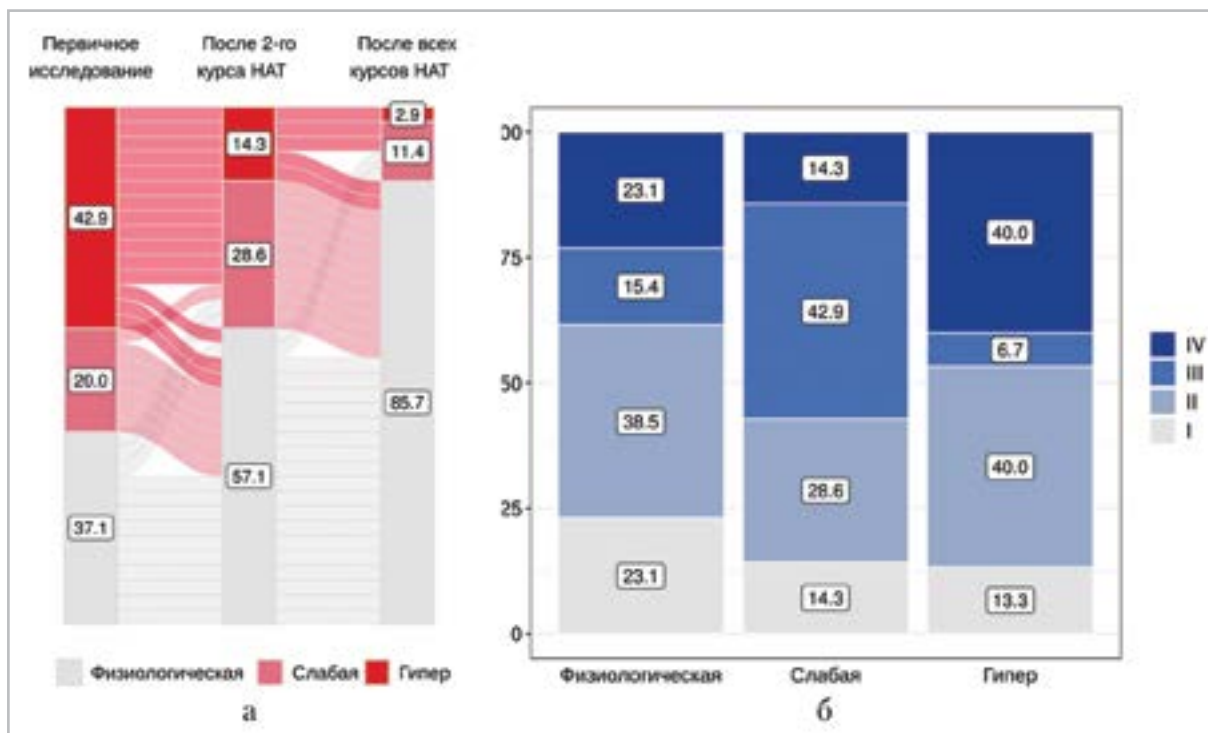


Рис. 6. Графики, отражающие взаимосвязь динамики $SUV_{max}^{18F-ФДГ}$ (а) на фоне курсов НАТ и лечебного патоморфоза РМЖ (б) во 2-й группе (n = 35) пациенток (в тесте прагLD $p < 0,0001$)

развития заболевания среднее значение НПИ = $5,06 \pm 0,34$ ($\sigma = 1,12$; 5,33 (3,73; 7,66), что отмечалось у больных РМЖ G2–G3, с 4 и более пораженными метастазами регионарными лимфоузлами. Зарегистрировано, что при гиперфиксации ^{18}F -ФДГ в опухоли отмечался низкий уровень безрецидивной и общей 5-летней выживаемости (20 %; 95%-ный ДИ: 7,3–55,0) и 46,7%; 95%-ный ДИ: 27,2–80,2 соответственно). Учитывая, что при ПЭТ/КТ-сканировании проводится МСКТ грудной и брюшной полостей, забрюшинного пространства и малого таза с внутривенным и пероральным контрастированием, а также ПЭТ с введением диагностической дозы РФП, из схемы обследования при динамическом контроле должны быть исключены МСКТ грудной клетки и брюшной полости и остеосцинтиграфия.

Выводы

Резюмируя вышеперечисленное, определены роль и место лучевых методов, учитывающих изменения метаболизма в опухоли (SV ^1H -МРС и совмещенного ПЭТ/КТ-сканирования), в алгоритме обследования больных РМЖ, оценке лечебного патоморфоза опухоли и прогнозе течения заболевания:

- мпМРТ МЖ с ДКУ, ДВИ и SV ^1H -МРС целесообразно проводить при первичном обследовании больных РМЖ, так как она обладает более высокой точностью ($A_c = 98,3$ %; 95 %-ный ДИ: 86,3–100,0) по сравнению с ПЭТ/КТ в оценке местной распространенности опухолей МЖ, их размеров, структуры и васкуляризации;
- ПЭТ/КТ-сканирование с ^{18}F -ФДГ для первичного исследования может применяться опционально при:

- 1) местно-распространенном РМЖ (ША (кроме T3N1M0), ШВ и ШС ст.), в тех случаях, когда отмечаются неоднозначные результаты стандартного исследования МЖ (билатеральной ММГ и УЗИ), необходимо исключить наличие отдаленных метастазов (провести стадирование/рестадирование заболевания);
- 2) умеренно и низкодифференцированных опухолях МЖ с высокой пролиферативной активностью, HER2+, тройном негативном и Luminal B (эстроген отрицательном) подтипах;
- 3) динамическом контроле эффективности лечения у больных РМЖ с I–II степенями лечебного патоморфоза и 4 метастатически измененными лимфатическими узлами по данным анализа резекционного материала и уровнем НПИ = 5,06 и выше;
- 4) динамическом контроле эффективности лечения у больных РМЖ с I–II степенями лечебного патоморфоза и 4 метастатически измененными лимфатическими узлами по данным анализа резекционного материала и уровнем НПИ = 5,06 и выше.

Список литературы

1. Гележе П. Б., Морозов С. П. Возможности применения магнитно-резонансной томографии и позитронно-эмиссионной томографии с ^{18}F -фтордезоксиглюкозой для диагностики рака молочной железы (обзор литературы и собственные клинические наблюдения) // Радиология – практика. 2018. № 6 (72). С. 22–35.
2. Демшина Т. Е., Рязанов В. В., Серебрякова С. В., Бойков И. В. Возможности

- ПЭТ/КТ в диагностике и оценке распространенности рака молочной железы // Невский радиологический форум. СПб., 2011. С. 63.
3. Карпова М. С., Алиева Г. С., Петровский А. В., Корженкова Г. П. Возможности магнитно-резонансной маммографии в диагностике неинвазивного протокового рака молочной железы (обзор литературы и собственный опыт использования) // Радиология – практика. 2017. № 6 (66). С. 60–70.
 4. Меладзе Н. В., Шария М. А., Устюжанин Д. В., Терновой С. К. Роль магнитно-резонансной маммографии и магнитно-резонансной спектроскопии в дифференциальной диагностике новообразований молочной железы // Вестник рентгенологии и радиологии. 2018. № 99 (1). С. 13–22. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2018-99-1-13-22>.
 5. Ненахова Ю. Н., Лядов В. К., Поддубная И. В. Циркулирующие опухолевые клетки: биология, методы выделения, клиническое значение при раке молочной железы // Современная онкология. 2016. № 3. С. 76–82.
 6. Серебрякова С. В., Труфанов Г. Е., Фокин В. А., Южно Е. А. Магнитно-резонансная томография с контрастным усилением в дифференциальной диагностике узловых образований молочных желез // Трансляционная медицина. 2016. № 3(5). С. 82–94. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2016-3-5-82-94>.
 7. Хоружик С.А., Шиманец С.В., Карман А.В., Шаповал Е.В. Использование системы BI-RADS для интерпретации данных магнитно-резонансной маммографии при раке молочной железы // Вестник рентгенологии и радиологии. 2014. № 4. С. 46–59. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2014-0-4-46-59>.
 8. Cao Q., Hersl J., La H. et al. A pilot study of FDG PET/CT detects a link between brown adipose tissue and breast cancer // BMC Cancer. 2014. V. 14. P. 126. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-126>.
 9. Groheux D., Giacchetti S., Delord M. et al. ¹⁸F-FDG PET/CT in staging patients with locally advanced or inflammatory breast cancer: Comparison to conventional staging // J. Nucl. Med. 2013. V. 54. P. 5–11. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.106864>.
 10. Menezes G., Knuttel F., Stehouwer B. et al. Magnetic resonance imaging in breast cancer: A literature review and future perspectives // World J. Clin. Oncol. 2014. V. 5. № 2. P. 61–70.
 11. Jagannathan N. R., Kumar M., Seenu V., Coshic O., Dwivedi S. N., Julka P. K., Srivastava A., Rath G. K. Evaluation of total choline from in vivo volume localized proton MR spectroscopy and its response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer // Br. J. Cancer. 2001. V. 84. P. 1016–1022. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1711>.

References

1. Gelizhe P. B., Morozov S. P. The possibility of applying magnetic resonance imaging and positron emission tomography with ¹⁸F-fluorodeoxyglucose for the diagnosis of breast cancer (literature review and own clinical observation). Radiologiya – praktika. 2018. No. 6 (72). P. 22–35 (in Russian).
2. Demshina T. E., Ryazanov V. V., Serebryakova C. B., Boikov I. V. Possibilities of PET/CT in the diagnosis and assessment of the prevalence of breast cancer. Nevsky radiological forum. Saint-Petersburg. 2011. P. 63 (in Russian).
3. Karpova M. S., Aliyeva G. S., Petrovsky A.V., Korzhenkova G. P. Possibilities of

- magnetic resonance mammography in the diagnosis of non-invasive ductal breast cancer (literature review and own experience of use. *Radiologiya – praktika*, 2017. № 6 (66). P. 60–70 (in Russian).
4. Meladze N. V., Sharia M. A., Ustyuzhanin D. V., Ternovoy S. K. The role of magnetic resonance mammography and magnetic resonance spectroscopy in the differential diagnosis of breast tumors. *Vestnik roentgenologiya i radiologiya*. 2018. No. 99 (1). P. 13–22. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2018-99-1-13-22> (in Russian).
 5. Nenakhova Yu. N., Lyadov V. K., Poddubnaya I. V. Circulating tumor cells: biology, isolation methods, clinical significance in breast cancer. *Sovremennaya onkologiya*. 2016. No. 3. P. 76–82 (in Russian).
 6. Serebryakova S. V., Trufanov G. E., Fokin V. A., Yukhno E. A. The magnetic resonance mammography with dynamic contrast enhancement in the differential diagnostics of breast nodes. *Translational Medicine*. 2016. No. 3 (5). P. 82–94. <https://doi.org/10.18705/2311-4495-2016-3-5-82-94> (in Russian).
 7. Kharuzhyk S. A., Shymanets S. V., Karman A. V., Shapoval E. V. Use of BI-RADS to interpret magnetic resonance mammography for breast cancer *vestnik rentgenologii i radiologii*. 2014. No. 4. P. 46–59. <https://doi.org/10.20862/0042-4676-2014-0-4-46-59> (in Russian).
 8. Cao Q., Hersl J., La H. et al. A pilot study of FDG PET/CT detects a link between brown adipose tissue and breast cancer. *BMC Cancer*. 2014. V. 14. P. 126. <https://doi.org/10.1186/1471-2407-14-126>.
 9. Groheux D., Giacchetti S., Delord M. et al. ¹⁸F-FDG PET/CT in staging patients with locally advanced or inflammatory breast cancer: Comparison to conventional staging. *J. Nucl. Med*. 2013. V. 54. P. 5–11. <https://doi.org/10.2967/jnumed.112.106864>.
 10. Menezes G., Knuttel F., Stehouwer B. et al. Magnetic resonance imaging in breast cancer: A literature review and future perspectives. *World J. Clin. Oncol*. 2014. V. 5. No. 2. P. 61–70.
 11. Jagannathan N. R., Kumar M., Seenu V., Coshic O., Dwivedi S. N., Julka P. K., Srivastava A., Rath G. K. Evaluation of total choline from in vivo volume localized proton MR spectroscopy and its response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Br. J. Cancer*. 2001. V. 84. P. 1016–1022. <https://doi.org/10.1054/bjoc.2000.1711>.

Сведения об авторах

Егоров Максим Витальевич, аспирант, кафедра рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.

Адрес: 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.
Тел.: +7 (495) 324-71-44. Электронная почта: maximegorov91@mail.ru
ORCID: 0000-0003-1231-8422

Egorov Maksim Vital'evich, Postgraduate, Department of Radiology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Healthcare of Russia.

Address: 2/1, ul. Barrikadnaya, Moscow, 123995, Russia.
Phone number: +7 (495) 324-71-44. E-mail: maximegorov91@mail.ru
ORCID: 0000-0003-1231-8422

Синицын Валентин Евгеньевич, доктор медицинских наук, профессор, профессор кафедры рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО РМАНПО Минздрава России.

Адрес: 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.
Тел.: +7 (495) 324-71-44. Электронная почта: vsini@mail.ru
ORCID: 0000-0002-5649-2193

Sinitsyn Valentin Evgen'evich, M. D. Med., Professor, Professor of Department of Radiology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Healthcare of Russia.
Address: 2/1, ul. Barrikadnaya, Moscow, 123995, Russia.
Phone number: +7 (495) 324-71-44. E-mail: vsini@mail.ru
ORCID: 0000-0002-5649-2193

Пучкова Ольга Сергеевна, врач-рентгенолог отделения лучевой диагностики, Ильинская больница.
Адрес: 143421, Московская обл., ул. Рублевское предместье, поселение Ильинское, д. 2/2.
Тел.: +7 (903) 273-02-17. Электронная почта: helgasoul@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-1182-1002

Puchkova Ol'ga Sergeevna, Radiologist, Radiology Department, Il'inskay Hospital.
Address: 2/2, poselenie Il'inskoe, Rublevskoe Predmest'e, Moscow region, 143421, Russia.
Tel.: +7 (903) 273-02-17. E-mail: helgasoul@yandex.ru
ORCID: 0000-0002-1182-1002

Жабина Разифа Мидхатовна, доктор медицинских наук, профессор, заведующая радиотерапевтическим отделением № 1, ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» Минздрава России.
Адрес: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, ул. Ленинградская, д. 70.
Тел.: +7 (812) 596-87-72. Электронная почта: razifa@me.com

Zhabina Razifa Midhatovna, M. D. Med., Professor, Head of Radiotherapeutic Department № 1, A. M. Granov Russian Scientific Center for Radiology and Surgical Technologies, Ministry of Healthcare of Russia.
Address: 70, ul. Leningradskaya, Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia.
Phone number: +7 (812) 596-87-72. E-mail: razifa@me.com

Станжевский Андрей Алексеевич, доктор медицинских наук, заместитель директора ФГБУ «РНЦРХТ им. ак. А. М. Гранова» Минздрава России по науке.
Адрес: 197758, Санкт-Петербург, пос. Песочный, Ленинградская ул., д. 70
Телефон: +7 (812) 596-85-36. Электронная почта: info@rrcrst.ru

Stanzhevsky Andrey Alekseevich, M. D. Med., Deputy Director for Science of the Federal State Budget Scientific Institution named after ac. A. M. Granova Ministry of Health of Russia.
Address: 70, ul. Leningradskaya, Pesochny, St. Petersburg, 197758, Russia.
Phone: +7 (812) 596-85-36. Email: info@rrcrst.ru

Серебрякова Светлана Владимировна, доктор медицинских наук, заведующая кабинетом магнитно-резонансной томографии клиники № 1 ФГБУ ВЦЭРМ им. А. М. Никифорова МЧС России.
Адрес: 194044, Санкт-Петербург, ул. акад. Лебедева, д. 4/2.
Тел.: +7 (812) 607-59-00. Электронная почта: medicine@arcerm.spb.ru

Serebryakova Svetlana Vladimirovna, M. D. Med., Head of MRI Department, Nikiforov Russian Center of Emergency and Radiation Medicine of the Ministry of Russian Federation for Civil Defense, Emergencies and Elimination of Consequences of Natural Disasters, Clinics № 1.
Address: 4/2, ul. acad. Lebedev, St. Petersburg, 194044, Russia.
Phone number: +7 (812) 607-59-00. E-mail: medicine@arcerm.spb.ru

Бакунович Александр Владимирович, врач-рентгенолог, ФГАУ «НМИЦ ЛРЦ» Минздрава России, Москва.
Адрес: 125367, г. Москва, Ивановское шоссе, д. 3.
Тел.: +7 (926) 982-43-89. Электронная почта: bioboi@yandex.ru
ORCID: 0000-0003-3404-0548

Bakunovich Alexander Vladimirovich, Radiologist, National Medical Research Centre «Treatment and Rehabilitation Centre», Ministry of Healthcare of Russia.
Address: 3, Ivan'kovskoe shosse, Moscow, 125367, Russia.
Phone number: +7 (926) 982-43-89. E-mail: bioboi@yandex.ru
ORCID: 0000-0003-3404-0548

Финансирование исследования и конфликт интересов.

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