

Сравнение диагностической эффективности рентгеновской компьютерной томографии, магнитно-резонансной томографии и диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии при дифференциации остаточных опухолей и образований посттерапевтического характера у пациентов с лимфомами после завершения лечения

С.А. Хоружик, Э.А. Жаврид, Н.В. Сачивко

ГУ «Республиканский научно-практический центр онкологии и медицинской радиологии им. Н.Н. Александрова»; Республика Беларусь, 223040, Минский район, агрогородок Лесной

Контакты: Сергей Анатольевич Хоружик skharuzhyk@nld.by

Проведено проспективное исследование эффективности методов рентгеновской компьютерной томографии (КТ), магнитно-резонансной томографии (МРТ) и МРТ с диффузионно-взвешенным исследованием (МРТ-ДВИ) с расчетом карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) при дифференциации остаточных опухолей и образований посттерапевтического характера у 40 взрослых пациентов с лимфомами. КТ и МРТ-ДВИ всего тела выполняли до начала и после завершения лечения. Исследовали эффективность критерия размера образований при КТ и МРТ, визуальных и количественных критериев при МРТ-ДВИ. Интенсивность сигнала остаточных образований на ДВИ-изображениях и картах ИКД сравнивали с интенсивностью сигнала пара-спинальных мышц. Точность определения общей степени регрессии опухолей при КТ составила 38 %, при МРТ – 48 %, при МРТ-ДВИ с визуальной оценкой ДВИ-изображений – 68 %, при МРТ-ДВИ с визуальной оценкой карт ИКД – 93 %. КТ-плотность поражений лимфоузлов до лечения и остаточных образований после лечения достоверно не отличалась – $40,4 \pm 9,4$ и $37,2 \pm 10,5$ единицы Хаунсфилда соответственно ($p = 0,08$), в то время как ИКД ($\times 10^{-3}$ мм²/с) достоверно повысился с $1,04 \pm 0,40$ до $2,01 \pm 0,82$ ($p < 0,0001$). ИКД образований посттерапевтического характера был достоверно выше, чем остаточных опухолей, – $2,32 \pm 0,62$ и $1,04 \pm 0,66$ соответственно ($p < 0,0005$). МРТ-ДВИ с визуальной оценкой карт ИКД является наиболее эффективным методом дифференциации остаточных опухолей и образований посттерапевтического характера у пациентов с лимфомами после завершения лечения. Вопрос полезности количественного анализа значений ИКД требует дальнейшего изучения.

Ключевые слова: лимфома, регрессия опухоли, рентгеновская компьютерная томография, магнитно-резонансная томография с диффузионно-взвешенным исследованием, измеряемый коэффициент диффузии

DOI: 10.17650/1818-8346-2016-11-3-40-48

Comparison of diagnostic effectiveness of X-ray computed tomography, magnetic resonance imaging and diffusion-weighted magnetic resonance imaging in the differentiation of residual tumors and posttherapeutic masses in patients with lymphoma after treatment

S.A. Khoruzhik, E.A. Zhavrid, N.V. Sachivko

N.N. Alexandrov National Cancer Center of Belarus; Lesnoy Agrotown, Minsk District, Minsk Region, 223040, Republic of Belarus

We conducted prospective study of the effectiveness of X-ray computed tomography (CT), magnetic resonance imaging (MRI) and MRI with diffusion-weighted imaging (MRI-DWI) with apparent diffusion coefficient (ADC) maps calculation for the differentiation of residual tumors and posttherapeutic masses in 40 adult patients with lymphoma. Whole body CT and MRI-DWI were performed before and after treatment. The effectiveness of lesions size criterion for CT and MRI, visual and quantitative criteria for MRI-DWI were investigated. Residual lesions signal intensity on DWI images and ADC maps was compared with paraspinous muscles signal intensity. The accuracy of the overall tumor response estimation was 38 % for CT, 48 % for MRI, 68 % for MRI-DWI with visual assessment of DWI images, 93 % for MRI-DWI with visual assessment of ADC maps. CT density of the lymph node lesions before treatment and residual masses after treatment did not differ significantly – 40.4 ± 9.4 and 37.2 ± 10.5 Hounsfield units respectively ($p = 0.08$), whereas ADC ($\times 10^{-3}$ mm²/s) increased significantly from 1.04 ± 0.40 to 2.01 ± 0.82 ($p < 0.0001$). ADC of posttherapeutic masses was significantly higher than that of residual tumors – 2.32 ± 0.62 and 1.04 ± 0.66 respectively ($p < 0.0005$). MRI-DWI with visual assessment of ADC maps is the most effective method for differentiation of residual tumors and posttherapeutic masses in patients with lymphoma after treatment. Usefulness of quantitative analysis of ADC values requires further investigation.

Key words: lymphoma, tumor response, X-ray computed tomography, magnetic resonance imaging with diffusion-weighted imaging, apparent diffusion coefficient

Введение

Оценка эффективности лечения при лимфомах имеет важное значение, поскольку определяет прогноз заболевания и показания для проведения дополнительного лечения. Для оценки степени регрессии опухолей наиболее часто выполняют рентгеновскую компьютерную томографию (КТ) [1, 2]. При этом в зоне исходных поражений нередко выявляют остаточные образования, которые могут быть как активными опухолями, так и носить посттерапевтический характер. Возможности дифференциации этих состояний при КТ весьма ограничены [3, 4]. Поэтому для оценки эффективности лечения лимфом рекомендована позитронная эмиссионная томография (ПЭТ) с 18-фтордезоксиглюкозой (ФДГ), а при морфологических вариантах лимфом, вариабельно накапливающих ФДГ, – КТ [5]. Оба метода являются радиационными. Поскольку на этапах диагностики, лечения и наблюдения пациенты с лимфомами проходят многократные КТ-исследования, то в итоге накапливается высокая доза облучения [6]. Следовательно, поиск альтернативных нерадиационных методов обследования пациентов с лимфомами является актуальным.

В последние годы все более широкое применение в онкологии находит магнитно-резонансная томография с диффузионно-взвешенным исследованием (МРТ-ДВИ). ДВИ – это дополнительное МРТ-сканирование с 2 или более факторами диффузии b с последующей программной реконструкцией карт измеряемого коэффициента диффузии (ИКД). ДВИ позволяет оценить диффузию молекул воды в органах и тканях на клеточном уровне [7]. Внутри клеток диффузия ограничена клеточными мембранами, в межклеточных пространствах – более свободна. Гиперцеллюлярные опухоли, в том числе лимфомы, характеризуются снижением МР-диффузии [8]. МР-диффузию можно оценить визуально и количественно. В 1-м случае визуально сравнивают интенсивность сигнала (ИС) опухоли на ДВИ-изображениях с высоким фактором диффузии b или на картах ИКД с ИС референтной ткани, во 2-м – измеряют значение ИКД. Показана более высокая эффективность МРТ-ДВИ по сравнению с КТ при стадировании лимфом [9] и возможность использования МРТ-ДВИ для раннего прогнозирования эффективности химиотерапии (ХТ) [10, 11]. При эффективном лечении происходит уменьшение количества опухолевых клеток и расширение межклеточных пространств, что приводит к изменению сигнала на ДВИ-изображениях и картах ИКД. Имеются единичные публикации, посвященные оценке эффективности лечения лимфом с помощью МРТ-ДВИ [12, 13].

Цель данного исследования – определить диагностическую эффективность МРТ-ДВИ в сравнении с КТ и МРТ без ДВИ при дифференциации остаточных опухолей и образований посттерапевтического характера у пациентов с лимфомами после завершения лечения.

Материалы и методы

В исследование проспективно включены пациенты с гистологически верифицированным диагнозом лимфомы, проходившие лечение в РНПЦ ОМР им. Н. Н. Александрова в 2013–2015 гг. До начала лечения и после завершения исходно назначенной схемы ХТ пациентам проводили КТ и МРТ-ДВИ всего тела. По показаниям назначали лучевую терапию (ЛТ) и высокодозную ХТ с аутологичной трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток (ВДХ-АТСК), после завершения которых вновь проводили КТ и МРТ-ДВИ в целях оценки эффективности лечения.

МРТ-сканирование осуществляли с помощью томографа Optima 450w (Дженерал Электрик, США) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл с использованием встроенной в обшивку сканера катушки для тела. Дополнительно к стандартным сериям МР-изображений в коронарной и трансверсальной плоскостях получали ДВИ-изображения в трансверсальной плоскости на уровне от основания черепа до средней трети бедер. Толщина срезов при ДВИ составляла 5 мм, значения фактора диффузии b – 0 и 800 с/мм². Общее время сканирования в зависимости от роста пациента составляло 34–40 мин. КТ проводили на 40-срезовом сканере SOMATOM Definition AS (Сименс, Германия) или 64-срезовом Discovery 750HD (Дженерал Электрик, США), толщина срезов – 5 мм. Более подробно протокол сканирования описан в наших предыдущих публикациях [9, 10].

Анализировали 17 зон лимфатических поражений, которые группировали в 5 анатомических областей: шеи (включая Вальдейерово кольцо и надключичные лимфатические узлы (ЛУ)), подмышечные ЛУ (включая подключичные), ЛУ средостения (включая ЛУ грудной стенки и корней легких), ЛУ брюшной полости (чревные, ворот печени, ворот селезенки, брыжеечные, парааортальные) и ЛУ таза (подвздошные, паховые). Также анализировали поражения 4 групп органов: селезенка, кости/костный мозг, легкие, другие органы. ЛУ считали пораженными при размере > 1 см по короткой оси. Подробнее критерии диагностики лимфатических и экстралимфатических поражений до начала лечения описаны в нашей предыдущей публикации [9]. На этапе оценки эффективности лечения регрессию поражений разделяли на полную (ПР) и неполную (НПР). К НПР относили случаи частичной регрессии, стабилизации и прогрессирования. Критерии оценки регрессии поражений ЛУ при КТ, МРТ без ДВИ, МРТ с визуальным анализом ДВИ $b800$ (МРТ-ДВИ- $b800$) и МРТ с визуальным анализом карт ИКД (МРТ-ДВИ-ИКД) представлены в табл. 1. В качестве референтной ткани для оценки ИС остаточных образований на ДВИ $b800$ и картах ИКД использовали параспинальные мышцы на том же срезе. Для констатации ПР поражений органов в них не должно определяться объемных образований и участков патологической плотности/интенсивности сигнала (кроме явно доброкачественных).

Таблица 1. Критерии оценки регрессии поражений ЛУ при КТ, МРТ и МРТ-ДВИ

Метод	ПР	НПР
КТ	Все ЛУ ≤ 1 см по короткой оси	Хотя бы один ЛУ > 1 см по короткой оси
МРТ		
МРТ-ДВИ-b800	ЛУ ≤ 1 см по короткой оси. ЛУ > 1 см должны иметь ИС ≤ ИС мышц на ДВИ-изображениях b800	Хотя бы один ЛУ > 1 см по короткой оси с ИС > ИС мышц на ДВИ-изображениях b800
МРТ-ДВИ-ИКД	ЛУ ≤ 1 см по короткой оси. ЛУ > 1 см должны иметь ИС ≥ ИС мышц на карте ИКД	Хотя бы один ЛУ > 1 см по короткой оси с ИС < ИС мышц на карте ИКД

Примечание. Здесь и в табл. 4, 6: ПР – полная регрессия; НПР – неполная регрессия; КТ – компьютерная томография; ЛУ – лимфатический узел; МРТ – магнитно-резонансная томография; ДВИ – диффузионно-взвешенное исследование; ИС – интенсивность сигнала; ИКД – измеримый коэффициент диффузии.

Стандарт диагностики поражений на этапе оценки эффективности лечения (ПР или НПР) устанавливали на основании данных биопсии или наблюдения в течение 6 мес после завершения лечения. Датой завершения лечения считали день окончания ХТ или, если проводились, день завершения ЛТ и ВДХ-АТСК. В период наблюдения пациенты проходили клинический осмотр, лабораторные и лучевые (ультразвуковое исследование, КТ) исследования в соответствии с руководством [1]. Для определения показателей чувствительности, специфичности, точности, положительного прогностического значения (ППЗ), отрицательного прогностического значения (ОПЗ) диагностики остаточных опухолей при отсутствии морфологической верификации использовали следующие критерии. Если при лучевой диагностике установлена ПР, но в течение 6 мес развился рецидив, диагностику считали ложноотрицательной (ЛО), при отсутствии рецидива – истинно отрицательной (ИО). Если при лучевой диагностике установлена НПР, но в течение 6 мес остаточные образования уменьшились, диагностику считали ложноположительной (ЛП), если увеличились или появились новые опухоли – истинно положительной (ИП). Показатели диагностической эффективности каждого метода рассчитывали отдельно для анатомических областей лимфатических поражений и для пациентов.

У пациентов с остаточными образованиями по данным КТ проведен количественный анализ КТ-плотностей и значений ИКД до и после лечения. ИКД измеряли в наиболее однородном не некротическом участке образования, нанося зону интереса неправильной формы, стараясь включить максимально возможную площадь и не включая контуры. На этом же срезе определяли ИКД референтной ткани – параспинальных мышц. При измерении КТ-плотности образований и ИКД мышц наносили округлую или овальную зону интереса размером не менее 1,5 см.

Для сравнения количественных показателей использовали t-критерий Стьюдента. Различия считали статистически значимыми при $p < 0,05$. Статистическую обработку данных проводили в программе Microsoft Excel 2007.

Результаты

Клиническая характеристика пациентов

В исследование проспективно включены 50 ранее не получавших лечение пациентов с лимфомой. Восемь пациентов не закончили ХТ, ввиду чего исключены из анализа: 2 прервали лечение, у 1 на фоне раннего прогрессирования опухолевого процесса осуществлен переход на ЛТ, 5 пациентов умерли до завершения лечения. Один пациент исключен ввиду неполного объема сканирования. Еще 1 пациентка исключена, поскольку выбыла из наблюдения сразу после окончания лечения. Таким образом, в анализ вошли 40 пациентов (рис. 1).

Клиническая характеристика и данные о лечении пациентов представлены в табл. 2. Лимфома Ходжкина (ЛХ) имела место у 21 (52,5 %) пациента, неходжкинская лимфома (НХЛ) – у 19 (47,5 %). В исследуемой группе было 17 (42,5 %) мужчин и 23 (57,5 %) женщины

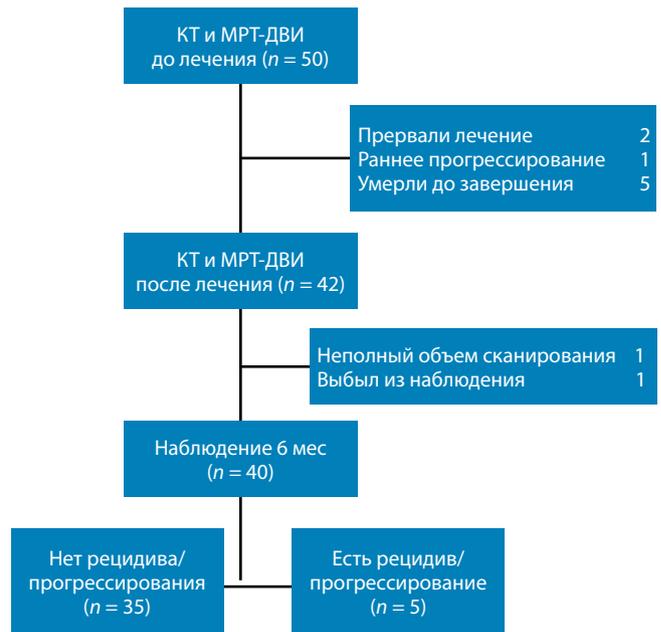


Рис. 1. Схема включения, исключения из исследования и исходы лечения пациентов с лимфомой. КТ – компьютерная томография; МРТ-ДВИ – магнитно-резонансная томография с диффузионно-взвешенным исследованием

Таблица 2. Клиническая характеристика и лечение 40 пациентов с лимфомой

Параметр	Лимфома	
	ЛХ (n = 21)	НХЛ (n = 19)
Пол, мужчины/женщины, n	8/13	9/10
Средний возраст (интервал), лет	28,9 ± 12,1 (19–71)	55,3 ± 15,3 (26–76)
Морфологический вариант, n	Нодулярный склероз – 17 Нодулярный тип лимфоидного преобладания – 2 Смешанно-клеточная – 1 Не установлен – 1	ДВКЛ – 13 Мантийноклеточная – 3 Мелкоклеточная лимфоцитарная – 1 Фолликулярная – 1 Т-клеточная анапластическая ALK-позитивная – 1
Стадия по Ann Arbor, n	I – 1, II – 10, III – 5, IV – 5	II – 9, III – 3, IV – 7
Схема лечения, n	3 курса АВВД, ЛТ – 4 6 курсов АВВД, ЛТ – 3 2 курса АВВД, ЛТ – 2 8 курсов АВВД, ЛТ – 2 2к ВЕАСОРР-esc, 6к АВВД – 2 3 курса АВВД, ЛТ – 1 5 курсов АВВД, ЛТ – 1 4 курса АВВД, 5 курсов СВРР, ЛТ – 1 5 курсов АВВД, ВДХ-АТСК – 1 8 курсов АВВД, ВДХ-АТСК – 1 2 курса ВЕАСОРР-esc, 4 курса АВВД, ЛТ – 1 2 курса ВЕАСОРР-esc, 6 курсов АВВД, ЛТ – 1 2 курса ВЕАСОРР-esc, 6 курсов АВВД, ВДХ-АТСК – 1	8 курсов R-СНОР – 7 6 курсов СНОР – 1 6 курсов СНОЕР – 1 2 курса СНОР, ЛТ – 1 6 курсов СНОР, ЛТ – 1 1 курс ЕРОСН, 6 курсов индивидуальная схема – 1 7 курсов ритуксимаб + бендамустин – 1 1 курс R-СНОР, 3 курса СНОР – 1 4 курса R-СНОР, 2 курса индивидуальная схема, ЛТ – 1 6 курсов R-СНОР, ЛТ – 1 5 курсов R-СНОР, 3к СНОР, ЛТ – 1 7 курсов R-FC – 1 8 курсов R-СНОР, ЛТ – 1

Примечание. ЛХ – лимфома Ходжкина; НХЛ – неходжкинская лимфома; ДВКЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома; ЛТ – лучевая терапия; ВДХ-АТСК – высокодозная химиотерапия с аутологичной трансплантацией стволовых гемопоэтических клеток.

ны. Средний возраст составил $41,4 \pm 19,0$ года. При ЛХ преобладал морфологический вариант нодулярно-склероза (81 %), при НХЛ – диффузная В-крупноклеточная лимфома (68,4 %). Стадии I–II и III–IV имели одинаковую частоту (по 50 %). Только ХТ получили 15 (37,5 %) пациентов, ХТ и ЛТ – 22 (55 %), ХТ и ВДХ-АТСК – 3 (7,5 %). Медиана наблюдения от даты завершения лечения составила 16,4 мес. Три пациента умерли через 2, 4 и 5 мес после завершения лечения, остальные находились под наблюдением от 6 до 29 мес.

Оценка степени регрессии опухолей

Согласно стандарту диагностики до начала лечения у 40 пациентов установлено поражение ЛУ 112 анатомических областей. После лечения по данным КТ имела место НПР поражений ЛУ 33 областей у 28 (70 %) пациентов, по данным МРТ без ДВИ – 28 областей у 24 (60 %) пациентов, МРТ-ДВИ-b800 – 18 областей у 14 (35 %) пациентов, МРТ-ДВИ-ИКД – 7 областей у 4 (10 %) пациентов (рис. 2). Рецидив/прогрессирование в течение 6 мес после завершения лечения развились в ЛУ 9 областей у 5 (12,5 %) пациентов (табл. 3). Показатели диагностической эффективности используемых методов лучевой диагностики при оценке степени регрессии поражений ЛУ по областям поражений представлены в табл. 4. МРТ с визуальным анализом карт ИКД оказалась наиболее эффективным методом – точность диагностики составила 82 % по сравнению с 71 % при КТ.

В табл. 5 представлены данные о частоте НПР поражений ЛУ различных анатомических областей при КТ и частоте рецидива в них. Размер остаточных образований по короткой оси варьировал от 1,1 до 7,0 см и в среднем составил $2,1 \pm 1,2$ см. Наиболее часто увеличенными оставались ЛУ средостения – у 17 (55 %) из 31 пациента с их увеличением до начала лечения. Прогрессирование опухоли в ЛУ средостения и кор-

Таблица 3. Характеристика случаев рецидива/прогрессирования поражений лимфатических узлов в течение 6 мес после завершения лечения

№ пациента	Рецидив/прогрессирование	
	Область лимфатических узлов	Время от завершения лечения, мес
3	Шеи справа	4
4	Шеи справа	3
38	Шеи справа	4
	Подмышечные слева	4
	Средостения	4
39	Брюшной полости	0
	Брюшной полости	0
47	Таза	0
	Корня правого легкого	0

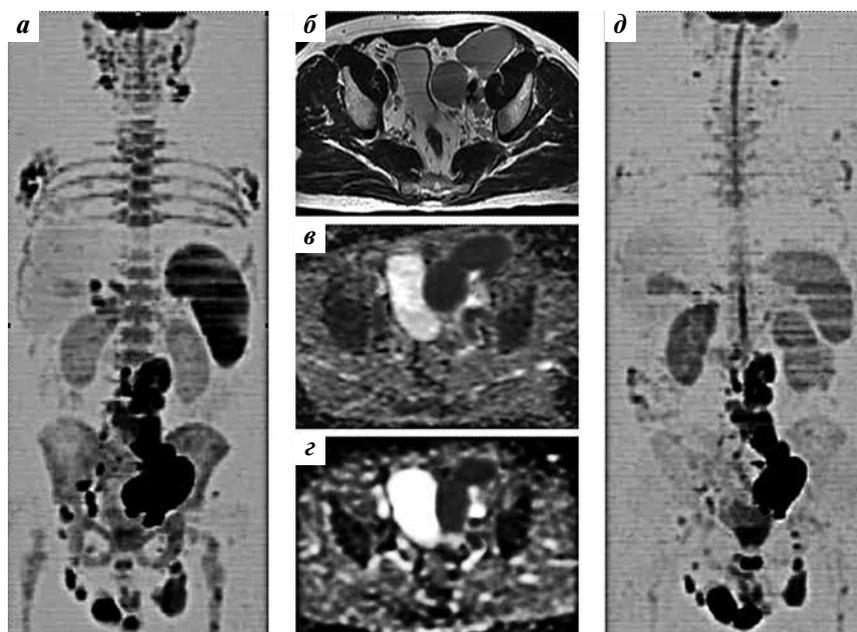


Рис. 2. Оценка степени регрессии опухолей у пациента Р. 51 года с неходжжкинской лимфомой из клеток мантинной зоны с поражением лимфатических узлов (ЛУ) шеи, подмышечных, брюшной полости и таза, костного мозга, IV стадия. Магнитно-резонансная томография с диффузионно-взвешенным исследованием до (а–в) и после (г, д) 7 курсов химиотерапии. Имеет место неполная регрессия поражений ЛУ брюшной полости и таза. Интенсивность сигнала (ИС) подвздошных ЛУ на карте измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) после лечения (г) ниже ИС мышцы, ИКД ($\times 10^{-3} \text{ мм}^2/\text{с}$) до лечения составил 0,57, после лечения снизился до 0,52

Таблица 4. Показатели диагностической эффективности методов КТ, МРТ и МРТ-ДВИ при оценке регрессии поражений ЛУ по областям поражения у 40 пациентов

Метод	Количество областей ЛУ с НПР				Показатель диагностической эффективности				
	ИП	ЛП	ИО	ЛО	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %	ППЗ, %	ОПЗ, %
КТ	6	27	164	3	67	86	71	18	98
МРТ	6	22	169	3	67	88	73	21	98
МРТ-ДВИ-b800	6	12	179	3	67	94	77	33	98
МРТ-ДВИ-ИКД	6	1	190	3	67	99	82	86	98

Примечание. Здесь и в табл. 6: ИП – истинно положительный, ЛП – ложноположительный; ИО – истинно отрицательный; ЛО – ложноотрицательный; ППЗ – положительное прогностическое значение; ОПЗ – отрицательное прогностическое значение.

Таблица 5. Частота неполных регрессий поражений ЛУ по данным КТ после завершения лечения и частота рецидива/прогрессирования в этой анатомической области в течение всего периода наблюдения у 40 пациентов

Анатомическая область ЛУ	ЛУ > 1 см по короткой оси при КТ на этапе оценки эффективности лечения		
	Число (%*) пациентов	Максимальные – минимальные размеры ЛУ по короткой оси, см	Количество (%*) случаев рецидива/прогрессирования
Шея	3 (10)	1,1–1,2	1 (33)
Подмышечные	4 (20)	1,2–2,7	1 (25)
Средостение и корни легких	17 (55)	1,3–4,3	5 (29)
Брюшная полость	5 (31)	1,2–7,0	2 (40)
Таз	4 (27)	1,2–4,1	1 (25)

*По отношению к числу пациентов с увеличением лимфатических узлов (ЛУ) этой области при компьютерной томографии (КТ) до начала лечения; *по отношению к числу пациентов с увеличением ЛУ этой области при КТ на этапе оценки эффективности лечения.

ней легких развилось в течение всего периода наблюдения у 5 (29 %) из 17 пациентов, в том числе в том же ЛУ, который оставался увеличенным на этапе оценки эффективности лечения, только у 1 пациента, в других группах в ЛУ средостения — у 2, в ЛУ корней легких — у 2 пациентов. Таким образом, в 16 (94 %) из 17 случаев определяемые после завершения лечения при КТ остаточные образования в средостении носили посттерапевтический характер (рис. 3).

Согласно стандарту диагностики до начала лечения у 15 из 40 пациентов установлено поражение 28 органов, в том числе селезенки — у 10 пациентов, костей/костного мозга — у 9, легких — у 3, других органов — у 6 (плевра, молочная железа, печень, почка, желудок, кишечник). После окончания лечения сохранялось поражение селезенки у 2 пациентов (по данным КТ), костного мозга — у 1 (по данным МРТ), легких — у 1 (по данным КТ). Еще у 1 пациентки через 3 мес после окончания лечения развилось поражение легких (по дан-

ным КТ и МРТ) и костного мозга (по данным МРТ). Степень регрессии поражений органов не оказывала влияния на общую оценку степени регрессии. Информация о диагностической эффективности методов лучевой диагностики при оценке общей степени регрессии поражений у 40 пациентов представлена в табл. 6. МРТ с визуальным анализом карт ИКД оказалась наиболее эффективным методом — точность диагностики составила 93 % по сравнению с 38 % при КТ.

Количественный анализ КТ-плотности и ИКД поражений ЛУ до лечения и остаточных образований после лечения

У 28 пациентов с определяемыми при КТ остаточными образованиями ЛУ проведен количественный анализ КТ-плотностей и значений ИКД до и после лечения. У 10 пациентов КТ выполнена только с внутривенным контрастированием, ввиду чего они исключены из анализа. Еще у 1 пациента ИКД остаточного

Таблица 6. Показатели диагностической эффективности методов КТ, МРТ и МРТ-ДВИ при общей оценке степени регрессии опухолей после завершения лечения у 40 пациентов

Метод	Число пациентов с НПР				Показатель диагностической эффективности				
	ИП	ЛП	ИО	ЛО	Чувствительность, %	Специфичность, %	Точность, %	ППЗ, %	ОПЗ, %
КТ	4	24	11	1	80	31	38	14	92
МРТ	4	20	15	1	80	43	48	17	94
МРТ-ДВИ-b800	3	11	24	2	60	69	68	21	92
МРТ-ДВИ-ИКД	3	1	34	2	60	97	93	75	94

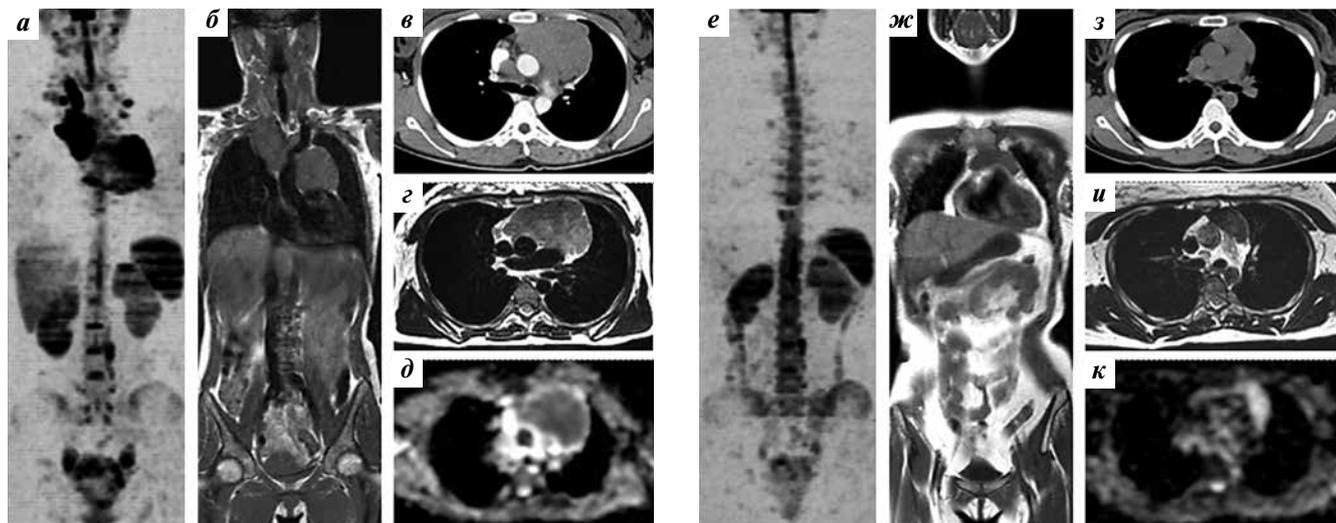


Рис. 3. Оценка степени регрессии опухолей у пациентки В. 22 лет с лимфомой Ходжкина, вариант нодулярного склероза, с поражением лимфатических узлов (ЛУ) шеи, средостения, II стадия. Магнитно-резонансная томография с диффузионно-взвешенным исследованием (МРТ-ДВИ) (а, б, г, д, е, ж, и, к) и КТ (в, з) до (а–д) и после (е–к) 6 курсов химиотерапии. При компьютерной томографии (КТ) после лечения (з) в переднем средостении определяется остаточная опухоль размером 2,6 × 5,4 см. По данным МРТ-ДВИ образование носит посттерапевтический характер, так как интенсивность сигнала (ИС) на карте ИКД (к) выше ИС мышц. ИКД ($\times 10^{-3}$ мм²/с) повысился с 1,35 до лечения до 3,19 после лечения. При наблюдении в течение 16 мес образование постепенно уменьшилось. Обращает на себя внимание физиологическое ограничение магнитно-резонансной диффузии в яичниках и эндометрии до начала химиотерапии (а)

образования после лечения не удалось измерить из-за малого размера, этот пациент также исключен. Остальные 17 пациентов, в том числе 1 пациент с прогрессирующей опухолью, составили исследуемую группу. В анализ включены 22 остаточных образования, в том числе ЛУ шеи – 1, подмышечные – 3, средостения – 10, брюшной полости – 3, таза – 4. Средняя КТ-плотность поражений до лечения составила $40,4 \pm 9,4$ единицы Хаунсфилда, остаточных образований после лечения – $37,2 \pm 10,5$ единицы Хаунсфилда ($p = 0,08$). ИКД ($\times 10^{-3}$ мм²/с) повысился с $1,04 \pm 0,40$ до лечения до $2,01 \pm 0,82$ после лечения ($p < 0,0001$). КТ-плотность после лечения снизилась в среднем на 6,4 %, ИКД повысился на 101,4 %.

Таким образом, после лечения лимфомы КТ-плотность поражений ЛУ достоверно снижается, значение ИКД – достоверно повышается (более чем в 2 раза). По сравнению с КТ ДВИ является более чувствительным методом характеристики структурных изменений в опухоли в процессе лечения.

Количественный анализ ИКД поражений ЛУ до лечения и остаточных образований после лечения в зависимости от степени регрессии

У 28 пациентов с остаточными образованиями ЛУ при КТ проведен количественный анализ значений ИКД до и после лечения в зависимости от степени регрессии. Рецидив/прогрессирование в течение 6 мес после завершения лечения в зоне остаточных образований развились только у 3 пациентов. У 1 из этих пациентов рецидив развился в ЛУ корня легкого, которые до лечения не были поражены (данная группа ЛУ не включена в анализ, поскольку невозможно измерить ИКД до начала лечения), но оставались увеличенными ЛУ средостения, в которых рецидив не развился (группа включена в анализ). Один пациент исключен из-за малого размера остаточного образования после лечения, что не позволяло достоверно измерить ИКД. Количественному анализу подвергнуты 35 ЛУ у 27 пациентов, в том числе 8 ЛУ с ННР (согласно стандарту диагностики) у 2 пациентов и 27 ЛУ с ПР у 25 пациентов. Значения ИКД ($\times 10^{-3}$ мм²/с) до начала лечения в группах ПР и ННР достоверно не отличались – $1,22 \pm 0,48$ и $1,03 \pm 0,38$ соответственно ($p = 0,26$). После лечения ИКД при ПР повысился до $2,32 \pm 0,62$, при ННР составил $1,04 \pm 0,66$ ($p < 0,0005$). Следовательно, при ННР ИКД после лечения не изменился ($p = 0,94$), при ПР – достоверно повысился ($p < 0,00001$). При этом ИКД мышц (референтная ткань) до и после лечения не изменился – $1,45 \pm 0,19$ и $1,44 \pm 0,22$ соответственно ($p = 0,72$).

Таким образом, при наличии по данным КТ после завершения лечения лимфомы остаточных образований выраженное повышение ИКД в них по отношению к значению до начала лечения указывает на посттерапевтический характер (см. рис. 3), отсутствие изменения ИКД – на опухолевый характер (см. рис. 2).

Обсуждение

Нами проведено проспективное исследование эффективности методов КТ, МРТ и МРТ-ДВИ при дифференциации остаточных опухолей и образований посттерапевтического характера у 40 пациентов с лимфомами. Не найдено публикаций, посвященных сравнению методов КТ и МРТ-ДВИ у этой категории пациентов. Сравнение эффективности визуального анализа ДВИ-изображений и карт ИКД ранее также не проводилось. В нашем исследовании визуальный анализ карт ИКД показал наибольшую эффективность. Визуальная оценка достаточно проста в практическом использовании, поскольку не требует проведения расчетов и измерений. Хорошим примером в этом отношении является шкала Deauville, используемая для интерпретации данных ПЭТ при лимфомах. В качестве референтных тканей для визуальной оценки степени накопления ФДГ в шкале Deauville используют пул крови в крупных сосудах средостения и печень [5, 14]. При ДВИ в качестве референтных тканей различные авторы использовали селезенку [15], спинной мозг [16, 17], мышцы [8, 18, 19]. Для лимфом характерно поражение селезенки, ввиду чего она менее подходит в качестве референтного органа. Использование спинного мозга также не является, на наш взгляд, оптимальным, поскольку желательна визуализация референтного органа на протяжении от шеи до бедер. Нами установлено, что ИКД параспинальных мышц до и после лечения лимфом не меняется, что является важным доводом в пользу применения их в качестве референтной ткани.

При оценке общей степени регрессии точность КТ составила всего 38 % по сравнению с 93 % при МРТ-ДВИ с визуальной оценкой карт ИКД. Такая низкая точность метода КТ связана с большим количеством ложноположительных заключений о ННР поражений ЛУ, поскольку единственным критерием ННР было увеличение размеров. В этом отношении весьма показательной является низкая частота рецидива в остающихся увеличенными при КТ после завершения лечения ЛУ средостения – в 1 (6 %) из 17 случаев.

Ряд других авторов исследовали возможности МРТ-ДВИ для уточнения степени регрессии поражений при лимфомах. N. Maggialelli и соавт. обследовали 11 пациентов с ЛХ и 7 с агрессивными НХЛ. Критерием ННР поражений ЛУ считали размер более 1 см по короткой оси и сигнал при ДВИ выше сигнала окружающих тканей. Согласие методов ПЭТ/КТ и МРТ-ДВИ при оценке степени регрессии поражений ЛУ установлено в 102 (94 %) из 108 зон поражений [12]. M.E. Maueghoef и соавт. обследовали 48 пациентов с ЛХ и ФДГ-avidными НХЛ. Признаком ННР считали высокий сигнал остаточных образований при ДВИ или низкий сигнал на картах ИКД. Согласие методов ПЭТ/КТ и МРТ-ДВИ по зонам нодальных поражений имело место в 99,6 %, по экстранодальным зонам – в 100 %.

При установлении общей степени регрессии между методами имело место только 1 расхождение [18].

Преимуществами МРТ-ДВИ по сравнению с КТ и ПЭТ являются нерадиационность, неинвазивность, отсутствие необходимости внутривенного введения контрастных веществ и радиоактивных изотопов, что позволяет безопасно повторять исследование для мониторинга лечения. Преимуществом ДВИ перед стандартными МР-импульсными последовательностями является количественная оценка с помощью ИКД. Нами показано, что значение КТ-плотности остаточных образований достоверно не отличается от плотности опухолей до начала лечения, в то время как ИКД при эффективном лечении достоверно повышается. ИКД ($\times 10^{-3}$ мм²/с) образований посттерапевтического характера был достоверно выше, чем остаточных опухолей, $-2,32 \pm 0,62$ и $1,04 \pm 0,66$ соответственно ($p < 0,0005$). Аналогичные данные получены в работе A. S. Littooij и соавт. [20]. В то же время, по данным С. Lin и соавт. [19] и А.И. Михайлова и соавт. [13], ИКД на этапе оценки эффективности лечения у пациентов с ПР и НПР достоверно не отличался. Таким образом, вопрос полезности количественного анализа карт ИКД для уточнения степени регрессии поражений при лимфомах требует изучения на больших группах пациентов.

Выводы

- При КТ после завершения лечения лимфомы остаточные образования в ЛУ средостения выявлены у 55 % пациентов, брюшной полости – у 31 %, таза – у 27 %, подмышечных – у 20 %, шеи – у 10 %.
- Частота рецидива лимфомы в остающихся увеличенными при КТ после завершения лечения ЛУ средостения составила 6 %, что подтверждает недостаточную эффективность критерия размеров при оценке степени регрессии поражений.
- МРТ-ДВИ с визуальной оценкой карт ИКД является наиболее эффективным методом по сравнению с КТ и МРТ при дифференциации остаточных опухолей и образований посттерапевтического характера у пациентов с лимфомами после завершения лечения.
- При МРТ-ДВИ в качестве референтной ткани для визуальной оценки степени регрессии опухолей рекомендуется использовать параспинальные мышцы. Наличие в проекции исходно пораженных ЛУ остаточных образований размером более 1 см по короткой оси с ИС на картах ИКД ниже ИС мышц указывает на НПР (точность диагностики 93 %).
- Вопрос полезности количественного анализа значений ИКД для уточнения степени регрессии поражений при лимфомах требует изучения на больших группах пациентов.

ЛИТЕРАТУРА / REFERENCES

1. Алгоритмы диагностики и лечения злокачественных новообразований. Под ред. О.Г. Суконко, С.А. Красного. Минск: Профессиональные издания, 2012. 508 с. [Algorithms for the diagnosis and treatment of malignant neoplasms. Ed. by O.G. Sukonko, S.A. Kasnyy. Minsk: Professional'nye izdaniya, 2012. 508 p. (In Russ.).]
2. Российские клинические рекомендации по диагностике и лечению лимфопролиферативных заболеваний. М.: Медиа Медика, 2013. 104 с. [Russian clinical guidelines for the diagnosis and treatment of lymphoproliferative disorders. M.: Media Medika, 2013. 104 p. (In Russ.).]
3. Adams H.J., de Klerk J.M., Fijnheer R. et al. Residual anatomical disease in diffuse large B-cell lymphoma patients with FDG-PET-based complete response after first-line R-CHOP therapy: does it have any prognostic value? *J Comput Assist Tomogr* 2015;39(5):810–5. DOI: 10.1097/RCT.0000000000000270.
4. Rigacci L., Castagnoli A., Dini C. et al. 18FDG-positron emission tomography in post treatment evaluation of residual mass in Hodgkin's lymphoma: long-term results. *Oncol Rep* 2005;14(5):1209–14. PMID: 16211287.
5. Cheson B.D., Fisher R.I., Barrington S.F. et al. Recommendations for initial evaluation, staging, and response assessment of Hodgkin and non-Hodgkin lymphoma: The Lugano Classification. *J Clin Oncol* 2014;32(27):3059–68. DOI: 10.1200/JCO.2013.54.8800.
6. Хоружик С.А., Леусик Е.А. Повторные компьютерно-томографические исследования: дозы облучения и радиационный риск при злокачественных лимфомах. *Радиационная биология. Радиоэкология* 2014;54(5):466–73. [Khoruzhik S.A., Leusik E.A. Repeated computed tomography examinations: radiation dose and radiation risk in malignant lymphomas. *Radiatsionnaya biologiya. Radioekologiya = Radiats Biol Radioecol* 2014;54(5):466–73. (In Russ.).] DOI:10.7868/S0869803114050075.
7. Kharuzhik S.A., Petrovskaya N.A., Vosmitel M.A. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging in non-invasive monitoring of antiangiogenic therapy in experimental tumor model. *Exp Oncol* 2010;32(2):104–106. PMID: 20693972.
8. Toledano-Massiah S., Luciani A., Itti E. et al. Whole-body diffusion-weighted imaging in Hodgkin lymphoma and diffuse large B-cell lymphoma. *Radiographics* 2015;35(3):747–64. DOI: 10.1148/rg.2015140145.
9. Хоружик С.А., Жаврид Э.А., Сачивко Н.В. и др. Сравнение возможностей диффузионно-взвешенной магнитно-резонансной томографии всего тела и рентгеновской компьютерной томографии при стадировании лимфом. *Онкологический журнал* 2015;9(1):43–8. [Khoruzhik S.A., Zhavrid E.A., Sachivko N.V. et al. Possibilities of whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging compared to X-ray computed tomography in staging lymphoma. *Onkologicheskij zhurnal = Oncological Journal* 2015;9(1):43–48. (In Russ.).]
10. Хоружик С.А., Жаврид Э.А., Сачивко Н.В. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография с расчетом измеряемого коэффициента диффузии при мониторинге и раннем прогнозировании регрессии опухолевых очагов в процессе химиотерапии лимфом. *Медицинская визуализация* 2015;5:83–99. [Khoruzhik S.A., Zhavrid E.A., Sachivko N.V. Diffusion-weighted magnetic resonance imaging with apparent diffusion coefficient measurement for monitoring and early tumor response prediction during lymphoma chemotherapy.

- Meditinskaya vizualizatsiya = Medical Visualization 2015;5:83–99. (In Russ.)].
11. Хоружик С.А. Количественный анализ диффузионно-взвешенных магнитно-резонансных изображений при химиолучевой терапии рака шейки матки: прогностическая роль измеряемого коэффициента диффузии до начала лечения. Вестник рентгенологии и радиологии 2015;6:12–23. [Khoruzhik S.A. Quantitative analysis of diffusion-weighted magnetic resonance images during chemoradiotherapy for cancer of the cervix uteri: prognostic value of pretreatment diffusion coefficient values. Vestnik rentgenologii i radiologii = Vestn Rentgenol Radiol 2015;6:12–23. (In Russ.)].
12. Maggioletti N., Ferrari C., Minoia C. et al. Role of WB-MR/DWIBS compared to (18)F-FDG PET/CT in the therapy response assessment of lymphoma. Radiol Med 2016;121(2):132–43. DOI: 10.1007/s11547-015-0581-6.
13. Михайлов А.И., Панов В.О., Тюрин И.Е. Диффузионно-взвешенная магнитно-резонансная томография всего тела с оценкой измеряемого коэффициента диффузии при лимфоме Ходжкина. Вестник рентгенологии и радиологии 2015;2:28–34. [Mikhaylov A.I., Panov V.O., Tyurin I.E. Whole-body diffusion-weighted magnetic resonance imaging by estimating the measurable diffusion coefficient in Hodgkin lymphoma. Vestnik rentgenologii i radiologii = Vestn Rentgenol Radiol 2015;2:28–34. (In Russ.)].
14. Meignan M., Gallamini A., Meignan M. et al. Report on the First International Workshop on Interim-PET-Scan in Lymphoma. Leuk Lymphoma 2009;50(8):1257–60. DOI: 10.1080/10428190903040048.
15. Papanikolaou N., Gourtsoyianni S., Yarmenitis S. et al. Comparison between two-point and four-point methods for quantification of apparent diffusion coefficient of normal liver parenchyma and focal lesions. Value of normalization with spleen. Eur J Radiol 2010;73(2):305–9. DOI: 10.1016/j.ejrad.2008.10.023.
16. Tsuji K., Kishi S., Tsuchida T. et al. Evaluation of staging and early response to chemotherapy with whole-body diffusion-weighted MRI in malignant lymphoma patients: a comparison with FDG-PET/CT. J Magn Reson Imaging 2015;41(6):1601–7. DOI: 10.1002/jmri.24714.
17. Cakir C., Genchellac H., Temizoz O. et al. Diffusion weighted magnetic resonance imaging for the characterization of solitary pulmonary lesions. Balkan Med J 2015;32(4):403–9. DOI: 10.5152/balkanmedj.2015.15663.
18. Mayerhoefer M.E., Karanikas G., Kletter K. et al. Evaluation of diffusion-weighted magnetic resonance imaging for follow-up and treatment response assessment of lymphoma: results of an 18F-FDG-PET/CT-controlled prospective study in 64 patients. Clin Cancer Res 2015;21(11):2506–13. DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-14-2454.
19. Lin C., Itti E., Luciani A. et al. Whole-body diffusion-weighted imaging with apparent diffusion coefficient mapping for treatment response assessment in patients with diffuse large B-cell lymphoma: pilot study. Invest Radiol 2011;46(5):341–9. DOI: 10.1097/RLI.0b013e3182087b03.
20. Littooij A.S., Kwee T.C., de Keizer B. et al. Whole-body MRI–DWI for assessment of residual disease after completion of therapy in lymphoma: a prospective multicenter study. J Magn Reson Imaging 2015;42(6):1646–55. DOI: 10.1002/jmri.24938.