

## **ЗНАЧЕННЯ ВИМІРЮВАНОВОГО КОЕФІЦІЄНТА ДИФУЗІЇ МРТ У ОЦІНЦІ РАННЬОЇ ТЕРАПЕВТИЧНОЇ ВІДПОВІДІ ПРИ СИСТЕМНІЙ ТЕРАПІЇ НИРКОВО-КЛІТИННОГО РАКУ**

**Ю.О. Мицик**

Львівський національний медичний університет імені Данила Галицького, м. Львів, Україна

### **Ключові слова:**

нирково-клітинний рак, системна терапія, біомаркер, вимірюваний коефіцієнт дифузії, терапевтична відповідь.

Буковинський медичний вісник. Т.22, № 2 (86). С. 55-59.

### **DOI:**

10.24061/2413-0737.XXII.2.86.2018.33

### **E-mail:**

mytsyk.yulian@gmail.com

**Резюме.** Існуючі критерії оцінки ефективності системного лікування нирковоклітинного раку (НКТР) не дозволяють повноцінно характеризувати глибинні зміни, що відбуваються в тканинах пухлини під дією таргетних агентів та прогнозувати ранню терапевтичну відповідь.

**Мета роботи** — вивчити роль вимірюваного коефіцієнта дифузії (ВКД) дифузійнозв'язаних зображень (ДЗЗ) МРТ в оцінці ранньої терапевтичної відповіді при системній терапії хворих на розповсюджений НКТР.

**Матеріал і методи.** У дослідження увійшло 32 хворих на розповсюджений НКТР — основна група, та 30 здорових волонтерів — контрольна група. Усім хворим на НКТР, як перша лінія терапії, призначався пазопаніб у дозуванні 800 мг перорально 1 раз на добу. Як базове (за 0-5 днів до початку системної терапії) та контрольне (через 1 місяць, у середньому 1,10±0,25 місяця) обстеження, усім хворим проводили МРТ із контрастним посиленням та із включеною додатково до стандартного протоколу сканування послідовністю ДЗЗ із b-значенням = 0 та 800 сек/мм<sup>2</sup>.

**Результати.** Отримана достовірна різниця у середньому значенні ВКД через 1 місяць після початку лікування у підгрупах: при частковій відповіді (ЧВ) середній ВКД складав 1,36±0,16×10<sup>-3</sup> мм<sup>2</sup>/с, при стабілізації захворювання (СЗ) — 1,57±0,12×10<sup>-3</sup> мм<sup>2</sup>/с та при прогресі захворювання (ПЗ) — 1,77±0,06×10<sup>-3</sup> мм<sup>2</sup>/с. У підгрупі із ЧВ спостерігали зниження даного показника в середньому на ↓19,11±10,64% (95% ДІ=12,35-25,87); у підгрупі із СЗ — зниження в середньому на ↓7,66±6,72% (95% ДІ=2,86-12,47); а в підгрупі із ПЗ, навпаки, зростання в середньому на ↑1,11±2,46% (95% ДІ= -0,64-2,67), p<0,001.

**Висновок.** Показник вимірюваного коефіцієнта дифузії, на відміну від розміру первинної пухлини, об'єктивно відображає ранні зміни, які мають місце в тканинах розповсюдженого конвенційного нирковоклітинного раку під впливом системного лікування пазопанібом, що може бути використане для оцінки ранньої терапевтичної відповіді.

### **Ключевые**

**слова:** почечно-клеточный рак, системная терапия, биомаркер, измеряемый коэффициент диффузии, терапевтический ответ

## **ЗНАЧЕНИЕ ИЗМЕРЯЕМОГО КОЭФФИЦИЕНТА ДИФФУЗИИ МРТ В ОЦЕНКЕ РАННЕГО ТЕРАПЕВТИЧЕСКОГО ОТВЕТА ПРИ СИСТЕМНОЙ ТЕРАПИИ ПОЧЕЧНО-КЛЕТОЧНОГО РАКА**

**Ю.О. Мыцик**

**Резюме.** Существующие критерии оценки эффективности системного лечения почечноклеточного рака (ПКР) не позволяют полноценно характеризировать глубинные изменения, которые имеют место в тканях опухоли под действием таргетных агентов и прогнозировать степень раннего терапевтического ответа.

**Цель работы** — определить роль измеряемого коэффициента диффузии (ИКД) диффузионнозвешенных (ДВЗ) изображений МРТ в оценке раннего терапевтического ответа при системной терапии распространенного ПКР.

## Оригінальні дослідження

Буковинський медичний вісник. Т.22, № 2 (86). С. 55-59.

**Матеріал і методи.** В исследование вошло 32 больных с распространенным ПКР — основная группа, и 30 здоровых волонтеров — контрольная группа. Всем больным с ПКР в качестве первой линии терапии назначался pazopanib в дозировке 800 мг перорально 1 раз в сутки. В качестве базового (за 0-5 дней до начала системной терапии) и контрольного (через 1 месяц, в среднем  $1,10 \pm 0,25$  месяцев) обследований, всем больным проводили МРТ с контрастом и с дополнительно включенной в протокол сканирования последовательностью ДВЗ с b-значениям = 0 та 800 сек/мм<sup>2</sup>.

**Результаты.** Получена достоверная разница в среднем значении ИКД через 1 месяц после начала лечения в подгруппах: при частичном ответе (ЧО) средний ИКД составлял  $1,36 \pm 0,16 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, при стабилизации заболевания (СЗ) —  $1,57 \pm 0,12 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с и при прогрессе заболевания (ПЗ) —  $1,77 \pm 0,06 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с. В подгруппе с ЧО наблюдали снижение данного показателя в среднем на  $\downarrow 19,11 \pm 10,64\%$  (95% ДИ=12,35-25,87); в подгруппе с СЗ — снижение в среднем на  $\downarrow 7,66 \pm 6,72\%$  (95% ДИ=2,86-12,47); а в подгруппе с ПЗ наоборот, увеличение в среднем на  $\uparrow 1,11 \pm 2,46\%$  (95% ДИ= -0,64-2,67),  $p < 0,001$ .

**Вывод.** Показатель измеряемого коэффициента диффузии, в отличие от размера первичной опухоли, объективно отражает ранние изменения, которые имеют место в тканях распространенного конвенционного почечноклеточного рака под влиянием системного лечения pazopanibом, что может быть использовано для оценки раннего терапевтического ответа.

**Key words:** Renal cell carcinoma, systemic treatment, biomarker, apparent diffusion coefficient, therapeutic response.

Bukovinian Medical Herald. V.22, № 2 (86). P. 55-59.

### THE SIGNIFICANCE OF APPARENT DIFFUSION COEFFICIENT OF MRI IN EARLY THERAPEUTIC RESPONSE ASSESSMENT IN PATIENTS WHO UNDERGO SYSTEMIC TREATMENT OF RENAL CELL CARCINOMA

Y.O. Mytsyk

**Abstract.** Existing criteria of the systemic treatment assessment in patients with renal cell carcinoma (RCC) do not allow to completely characterize profound changes in tumor tissues which appear due to target agents action, and to prognosticate degree of early therapeutic response.

**The objective** was to define the role of the apparent diffusion coefficient (ADC) of the diffusion-weighted images (DWI) of MRI in early therapeutic response assessment in patients who undergo systemic therapy of advanced RCC.

**Material and methods.** The study involved 32 patients with advanced RCC – main group, and 30 healthy volunteers – control group. In all patients with RCC as the first line of treatment, pazopanib 800 mg per os was administrated on daily basis. In all patients as a baseline (0-5 days prior to beginning of systemic treatment) and control (1 month after, mean  $1,10 \pm 0,25$  months) examination, contrast enhanced MRI with additionally included into scanning protocol DWI sequence with b-values 0 and 800 s/mm<sup>2</sup> was performed.

**Results.** We achieved significant difference in mean ADC values after 1 month of treatment in patients' subgroups: in patients with partial response (PR) mean ADC value was  $1,36 \pm 0,16 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, in cases with stable disease (SD) it was  $1,57 \pm 0,12 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с and in patients with progressive disease (PD) –  $1,77 \pm 0,06 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с. In subgroup with PR we observed mean decrease of ADC by  $\downarrow 19,11 \pm 10,64\%$  (95% CI=12,35-25,87); in subgroup with SD mean

ADC decrease was  $\downarrow 7,66 \pm 6,72\%$  (95% CI=2,86-12,47); in subgroup with PD conversely ADC increased by  $\uparrow 1,11 \pm 2,46\%$  (95% CI=-0,64-2,67),  $p < 0,001$ .

**Conclusion.** ADC unlike size of the primary tumor objectively reflects early changes which take place in tumor tissues of the advanced conventional RCC under the influence of the systemic treatment with pazopanib and can be used for the assessment of the early therapeutic response.

**Вступ.** Нирковоклітинний рак (НКР) становить близько 3,7% усіх злоякісних пухлин у дорослих і понад 90% — усіх новоутворень нирки [1]. На сьогодні, одним із найактуальніших питань при застосуванні системної терапії у лікуванні хворих на метастатичний нирковоклітинний рак (мНКР) є передбачення ранньої терапевтичної відповіді на дію одного чи комбінацію медикаментозних агентів, що б дозволило уникнути дороговартісного лікування із потенційними серйозними побічними ефектами. Проте типові критерії Response Evaluation Criteria In Solid Tumors (RECIST), які на даний момент застосовуються для оцінки ступеня терапевтичної відповіді при системному лікуванні НКР, не дозволяють повноцінно характеризувати глибинні зміни, що відбуваються в тканинах пухлини під дією таргетних агентів, а отже, із достатньою точністю характеризувати чи передбачати ефект такої терапії [2, 3]. Недосконалість вищезгаданої системи неодноразово визнана багатьма клініцистами [4-7]. Оновлена версія критеріїв RECIST (версія 1.1) продемонструвала відсутність різниці у передбаченні ТТР у хворих на НКР, порівняно з попереднім варіантом (версія 1.0) [5, 6].

**Мета роботи.** Вивчити роль вимірюваного коефіцієнта дифузії (ВКД) дифузійнозважених зображень (ДЗЗ) МРТ у оцінці ранньої терапевтичної відповіді при системній терапії хворих на розповсюджений НКР.

**Матеріал і методи.** Робота дозволена етичною комісією ЛНМУ ім. Данила Галицького і виконувалась упродовж 2013-2018 років. Критеріями включення в дослідження були: дорослий вік хворих на НКР; гістологічно підтверджений світлоклітинний підтип НКР (за даними черезшкірно пункційної біопсії чи післяопераційних патоморфологічних заключень); наявність показів до системної терапії НКР згідно з рекомендаціями Європейської асоціації урологів та за умов неоперабельної пухлини нирки (за наявності місцевих/віддалених метастазів); застосування системної терапії мНКР вперше. У дослідження входили як хворі, яким раніше нефректомія не проводилась у зв'язку із виявленням неоперабельної пухлини на пізній стадії, так і з локальним неоперабельним рецидивом НКР після парціальної нефректомії. Таким чином, у дослідження увійшло 32 хворих на розповсюджений світлоклітинний НКР, які склали основну групу (21 чоловік та 11 жінок, віком від 59 до 72 р., середній вік —  $65,23 \pm 4,85$  р.).

Усім хворим на конвенційний мНКР, як перша лінія терапії призначався пазопаніб (Вотріент, Глаксо Оперейнс ЮК Лтд, Великобританія) у дозуванні

800 мг перорально 1 раз на добу до прогресування захворювання або до розвитку неприйнятної токсичності, за 1 годину до їди, або 2 години після неї. Як базове (за 0-5 днів до початку системної терапії) та контрольне через 1 місяць (у середньому  $1,10 \pm 0,25$  місяця) обстеження усім хворим проводили МРТ із контрастним посиленням та із включеною додатково до стандартного протоколу сканування черевної порожнини послідовністю дифузійнозважених зображень із b-значенням = 0 та 800 мм<sup>2</sup>/с. У всіх випадках проводилась реестрація значень вимірюваного коефіцієнта дифузії. Кінцевою точкою дослідження було визначено час до прогресії — time to progression (ТТР) захворювання.

Для підтвердження наявності статистичних відмінностей у середніх значеннях ВКД у групах використовувався дисперсійний аналіз — analysis of variance (ANOVA).

**Результати дослідження та їх обговорення.** Упродовж усього періоду спостереження згідно з критеріями RECIST у жодного хворого не спостерігалось повної відповіді на терапію із застосуванням пазопанібу. Водночас у 12 (37,50%) пацієнтів констатована часткова відповідь (ЧВ), у 10 (31,25%) — стабілізація захворювання та (СЗ) у 10 (31,25%) — прогрес захворювання (ПЗ). Середній час до прогресу захворювання в підгрупах з ЧВ, СЗ та ПЗ складав відповідно  $10,33 \pm 2,06$  місяця (95% ДІ=9,05-11,61),  $7,40 \pm 2,50$  місяця (95% ДІ=5,61-9,19) та  $4,20 \pm 1,99$  місяця (95% ДІ=2,78-5,62). При порівнянні цих показників отримано достовірну різницю: ЧВ та СЗ ( $p=0,010$ ), ЧВ та ПЗ ( $p < 0,001$ ), СЗ та ПЗ ( $p=0,007$ ).

Вихідне середнє значення вимірюваного коефіцієнта дифузії первинного пухлинного вогнища в основній групі становило  $1,72 \pm 0,06 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, а через 1 місяць після початку лікування —  $1,56 \pm 0,22 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с ( $p=0,05$ ). У хворих на НКР та різними ступенями терапевтичної відповіді до початку лікування середні значення ВКД суттєво не відрізнялись між собою ( $p > 0,05$ ). На противагу цьому, ми отримали достовірну різницю у цих показниках через 1 місяць після початку лікування у названих підгрупах: при ЧВ середній ВКД становив  $1,36 \pm 0,16 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с, при СЗ —  $1,57 \pm 0,12 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с та при ПЗ —  $1,77 \pm 0,06 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с. При порівнянні вихідних середніх значень ВКД із середніми значеннями цього параметра через 1 місяць після початку лікування, у підгрупі із частковою відповіддю ми спостерігали зниження даного показника в середньому на  $\downarrow 19,11 \pm 10,64\%$  (95% ДІ=12,35-25,87); у підгрупі зі стабілізацією за-

## Оригінальні дослідження

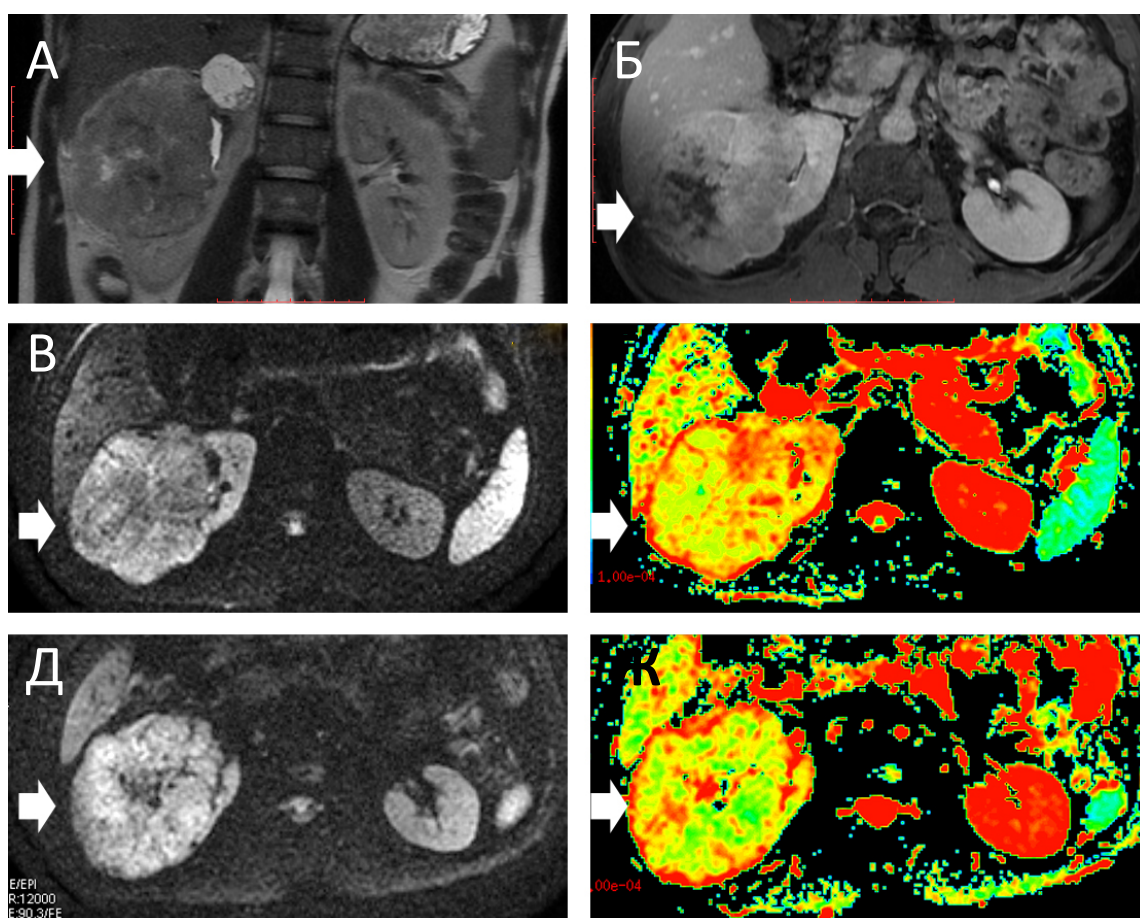


Рис. МРТ-дані хворого М., 71 р., світлоклітинний НКР середнього сегмента правої нирки, Т3аN0M0, III ступінь за Fuhrman (стрілки). А: корональне Т2-33 у режимі SSFSE; Б: осьове Т1-33 у режимі LAVA із контрастуванням, екскреторна фаза; В: осьове ДЗЗ за 1 день до лікування пазопанібом; Г: ВКД-карта за 1 день до лікування пазопанібом, ВКД над ділянкою пухлини –  $1,71 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с; Д: осьове ДЗЗ 1 місяць після початку лікування; Ж: ВКД-карта 1 місяць після початку лікування, ВКД над пухлиною= $1,35 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с; У хворого констатована стабілізація захворювання протягом 11 місяців.

хворювання — зниження в середньому на  $\downarrow 7,66 \pm 6,72\%$  (95% ДІ= $2,86-12,47$ ); а в підгрупі із прогресом захворювання, навпаки, зростання в середньому на  $\uparrow 1,11 \pm 2,46\%$  (95% ДІ= $-0,64-2,67$ ), при цьому різниця між підгрупами була статистично достовірною ( $p < 0,001$ ). Водночас при стабілізації захворювання ми спостерігали суттєво менше зниження показників ВКД, що пов'язано з не настільки вираженою терапевтичною відповіддю (рис.) правої нирки, Т3аN0M0, III ступінь за Fuhrman (стрілки). А: осьове ДЗЗ за 1 день до лікування пазопанібом; Б: ВКД-карта за 1 день до лікування пазопанібом, ВКД над ділянкою пухлини —  $1,71 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с; В: осьове ДЗЗ 1 місяць після початку лікування; Г: ВКД-карта 1 місяць після початку лікування, ВКД над пухлиною= $1,35 \times 10^{-3}$  мм<sup>2</sup>/с; У хворого констатована стабілізація захворювання протягом 11 місяців.

**Висновки.** Як впливає з отриманих даних, показник вимірюваного коефіцієнта дифузії, на відміну від розміру первинної пухлини, об'єктивно відображає ранні зміни, які мають місце в тканинах розповсю-

дженого конвенційного нирковоклітинного раку під впливом системного лікування інгібітором тирозинкінази, пазопанібом. Таким чином, можна стверджувати, що вимірюваний коефіцієнт дифузії може бути застосований як променевий біомаркер для оцінки ранньої терапевтичної відповіді (через 1 місяць після початку лікування пазопанібом) хворих на світлоклітинний розповсюджений нирковоклітинний раку та передбачення ефективності системної терапії.

**Перспективи подальших досліджень** полягають у застосуванні ВКД для оцінки терапевтичної відповіді при інших гістологічних підтипах НКР, таких, як папілярний та хромофобний, а також у випадку застосування інших таргетних агентів для системної терапії даного захворювання.

## References

1. Ljungberg B, Albiges L, Bensalah K, Bex A, Giles RH, Hora M, et al. EAU Guidelines on Renal Cell Carcinoma 2017. Arnhem: European Association of Urology; 2017. p.1-66.
2. Wahl RL, Jacene H, Kasamon Y, MA. Lodge Y. From RECIST to PERCIST: Evolving Considerations for PET Response

- Criteria in Solid Tumors. J Nuclear Med. 2009 May;50(Suppl 1):122S–50S.
3. Nathan PD, Vinayan A, Stott D, Juttla J, Goh V. CT Response Assessment Combining Reduction in Both Size and Arterial Phase Density Correlates with Time to Progression in Metastatic Renal Cancer Patients Treated with Targeted Therapies. Cancer Biol Ther. 2010 Jan;9(1):15–9.
  4. Grünwald V, Lin X, Kalanovic D, Simantov R. Early Tumour Shrinkage: A Tool for the Detection of Early Clinical Activity in Metastatic Renal Cell Carcinoma. Eur Urol. 2016 Dec;70(6):1006–15.
  5. Krajewski KM, Nishino M, Ramaiya NH, Choueiri TK. RECIST 1.1 Compared with RECIST 1.0 in Patients with Advanced Renal Cell Carcinoma Receiving Vascular Endothelial Growth Factor-Targeted Therapy. AJR Am J Roentgenol. 2015 Mar;204(3):W282–8.
  6. Rosen MA. Use of Modified RECIST Criteria to Improve Response Assessment in Targeted Therapies: Challenges and Opportunities. Cancer Biol Ther. 2010 Jan;9(1):20–2.

**Відомості про авторів:**

Мицик Юліан Олегович — к.мед.н., доцент кафедри урології Львівського національного медичного університету ім. Данила Галицького, м. Львів, Україна.

**Сведения об авторах:**

Мьцик Юлиан Олегович — к.мед.н., доцент кафедры урологии Львовского национального медицинского университета им. Данила Галицкого, г. Львов, Украина.

**Information about the authors:**

Mytsyk Y.M. — Ph.D., associate professor of Department of Urology, Danylo Halytskyi National Medical University, Lviv, Ukraine.

*Надійшла до редакції 19.03.2018*  
*Рецензент — проф. Зайцев В.І.*  
*© Ю.О. Мицик, 2018*