

МР-ТОМОГРАФИЧЕСКАЯ ОЦЕНКА ЭФФЕКТИВНОСТИ  
НЕОАДЬЮВАНТНОЙ ХИМИОТЕРАПИИ РАКА МОЛОЧНОЙ  
ЖЕЛЕЗЫ ПО ДАННЫМ ВЫЧИСЛИТЕЛЬНОГО  
ФАРМАКОКИНЕТИЧЕСКОГО АНАЛИЗА ПОГЛОЩЕНИЯ  
ОПУХОЛЮ ПАРАМАГНЕТИКОВ ПРИ ВНУТРИВЕННОМ  
КОНТРАСТНОМ УСИЛЕНИИ

Усов В. Ю.<sup>1</sup>, Минин С. М.<sup>1</sup>, Никитин Н. А.<sup>1</sup>, Ногина Е. Н.<sup>1</sup>,  
Косарев И. А.<sup>1</sup>, Кобелев Е.<sup>1</sup>, Башкиров Л. В.<sup>1</sup>, Анашбаев Ж. Ж.<sup>1</sup>,  
Тарабановская Н. А.<sup>2</sup>, Бабинов В. Ю.<sup>3</sup>, Денисова Н. В.<sup>4,5</sup>,  
Чернышова А. Л.<sup>1</sup>, Чернявский А. М.<sup>1</sup>

**Контактная информация:**  
Усов Владимир Юрьевич,  
ФГБУ «НМИЦ им. ак. Е. Н. Мешалкина»  
Минздрава России,  
ул. Речкуновская, 15, Новосибирск,  
Россия, 630055.  
E-mail: ussov1962@yandex.ru,  
usov\_v@meshalkin.ru

*Статья поступила в редакцию 18.05.2024  
и принята к печати 10.09.2024.*

<sup>1</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение  
«Национальный медицинский исследовательский центр имени  
академика Е. Н. Мешалкина» Министерства здравоохранения  
Российской Федерации, Новосибирск, Россия

<sup>2</sup> Научно-исследовательский институт онкологии — филиал  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Томский Национальный исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук», Томск, Россия

<sup>3</sup> Научно-исследовательский институт фармакологии  
и восстановительной медицины имени Е. Д. Гольдберга  
Федерального государственного бюджетного научного учреждения  
«Томский Национальный исследовательский медицинский центр  
Российской академии наук», Томск, Россия

<sup>4</sup> Федеральное государственное автономное образовательное  
учреждение высшего образования «Национальный  
исследовательский Новосибирский государственный университет»,  
Новосибирск, Россия

<sup>5</sup> Федеральное государственное бюджетное учреждение науки  
«Институт теоретической и прикладной механики имени  
С. А. Христиановича» Сибирского отделения Российской академии  
наук, Новосибирск, Россия

**Резюме**

**Актуальность.** В клинической практике МРТ патофизиологические и фармакокинетические модели с расчетами показателей транспорта контрастов используются неприемлемо мало. **Цель.** Предложить фармакокинетическую методику количественной оценки первичной опухоли и метастазов, эффективности химиотерапии рака молочной железы (РМЖ) по данным динамической МРТ с контрастным усилением (ПМКУ). **Материалы и методы.** Включено 18 пациенток, которым по поводу РМЖ  $T_{1-3}N_{0-1}M_0$  была проведена неoadьювантная химиотерапия (НАХТ) четырьмя циклами, с последующим радикальным хи-

рургическим удалением опухоли. По результатам трехлетнего наблюдения пациентки с безрецидивным течением ( $n = 11$ ) составили группу 1, а семь пациенток с выявленными метастатическими поражениями (3 — в печени, 2 — в легких, 2 — в головном мозге) — группу 2. Для начальных 120–180 с. МРТ с ПМКУ после введения парамагнетика справедливо упрощение:  $d\{C_{\text{опухоль}}(t)\} / dt = K_{\text{кр-он}} * C_{\text{кровь}}(t)$ , из чего очевидно:  $K_{\text{кр-он}} = (C_{\text{опухоль}}(T)) / (\int C_{\text{кровь}}(t) dt)$ , что и было использовано во всех расчетах константы переноса контраста. Контрастирование гадобутролом 0,1М/10 кг веса тела, TR = 5,5–6 мс, TE = 2,5 мс. **Результаты.** Если после первого цикла НАХТ  $K_{\text{кр-он}}$  первичной опухоли РМЖ < 0,22 мл/мин/г ткани, вероятность последующего безрецидивного течения = 0,78. Аналогично, снижение  $K_{\text{кр-он}}$  сторожевого лимфоузла после первого цикла НАХТ < 0,08 мл/мин/г ткани с вероятностью 0,75 прогнозирует безрецидивное течение. **Заключение.** Предложенный метод расчета коэффициента переноса  $K_{\text{кр-он}}$  позволяет получить дополнительную диагностическую и прогностическую информацию у пациенток с локальными и местно-распространенными формами РМЖ.

**Ключевые слова:** динамическая МРТ молочных желез с контрастным усилением, кинетика опухолевого накопления парамагнетиков, константа переноса парамагнетика из крови в опухоль  $K_{\text{кр-он}}$ , неoadъювантная химиотерапия, рак молочной железы.

*Для цитирования:* Усов В.Ю., Минин С.М., Никитин Н.А. и др. МР-томографическая оценка эффективности неoadъювантной химиотерапии рака молочной железы по данным вычислительного фармакокинетического анализа поглощения опухолью парамагнетиков при внутривенном контрастном усилении. Трансляционная медицина. 2024; 11(5): 428-444. DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-5-428-444. EDN: ERFXXC

## MR TOMOGRAPHIC EVALUATION OF THE EFFECTIVENESS OF NEOADJUVANT CHEMOTHERAPY FOR BREAST CANCER BASED ON PHARMACOKINETIC NUMERICAL ANALYSIS OF TUMOR UPTAKE OF PARAMAGNETIC CONTRAST IN INTRAVENOUS CONTRAST ENHANCEMENT

Wladimir Yu. Ussov<sup>1</sup>, Stanislav M. Minin<sup>1</sup>, Nikita A. Nikitin<sup>1</sup>,  
Elena N. Nogina<sup>1</sup>, Ilya A. Kosarev<sup>1</sup>, Evgeny Kobelev<sup>1</sup>,  
Leonid V. Bashkirov<sup>1</sup>, Zhanat Zh. Anashbaev<sup>1</sup>,  
Natalia A. Tarabanovskaya<sup>2</sup>, Viktor Yu. Babikov<sup>3</sup>,  
Natalia V. Denisova<sup>4,5</sup>, Alyona L. Chernyshova<sup>1</sup>,  
Aleksandr M. Chernyavsky<sup>1</sup>

### Corresponding author:

Wladimir Yu. Ussov,  
National Medical Research Center named  
after Academician E. N. Meshalkin,  
Rechkunovskaya str., 15, Novosibirsk,  
Russia, 630055.  
E-mail: ussov1962@yandex.ru,  
usov\_v@meshalkin.ru

Received 18 May 2024; accepted  
10 September 2024.

<sup>1</sup> National Medical Research Center named after Academician E. N. Meshalkin, Novosibirsk, Russia

<sup>2</sup> Research Institute of Oncology of the Tomsk Scientific Research Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

<sup>3</sup> Research Institute of Pharmacology and Restorative Medicine of the Tomsk Scientific Research Center of the Russian Academy of Sciences, Tomsk, Russia

<sup>4</sup> National Research Novosibirsk State University, Novosibirsk, Russia

<sup>5</sup> Institute of Theoretical and Applied Mechanics named after Academician S. A. Khristianovich, Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences, Novosibirsk, Russia

**Abstract**

**Background.** In clinical practice, MRI pathophysiological and pharmacokinetic models with calculations of contrast transport indicators are unacceptably little used.

**Aim of the study.** To propose a pharmacokinetic technique for the quantitative assessment of primary tumors and metastases, the effectiveness of breast cancer chemotherapy (BC), from dynamic contrast enhancement MRI. **Material and methods.** 18 patients were included who underwent neoadjuvant chemotherapy (NACHT) in four cycles for breast cancer T1-3N0-1M0, followed by radical surgical removal of the tumor. According to the results of a three — year follow-up, patients with a relapse — free course (n = 11) formed group 1, and seven patients with detected metastatic lesions (3 in the liver, 2 in the lungs, 2 in the brain) — group 2. For the initial 120–180 s of MRI with contrast after the injection of a paramagnetic, the simplification is valid for concentrations in tumor and blood and for transfer coefficient:  $d\{C_{\text{ОПУХОЛЬ}}(t)\} / dt = K_{\text{Кр-Он}} * C_{\text{КРОВЬ}}(t)$ , from which it is obvious:  $K_{\text{Кр-Он}} = (C_{\text{ОПУХОЛЬ}}(T)) / (\int C_{\text{КРОВЬ}}(t) dt)$ , which was used in all calculations of the contrast transfer constant. Gadobutrol contrast is 0.1M/10 kg of body weight, TR = 5.5–6 ms, TE = 2.5 ms. **Results.** If, after the first cycle of NACHT, the  $K_{\text{Кр-Он}}$  of the primary breast cancer is < 0.22 ml/min/g of tissue, the probability of subsequent relapse-free course = 0.78. Similarly, a decrease in the KCr-Op  $K_{\text{Кр-Он}}$  of the sentinel lymph node after the first cycle of NACHT < 0.08 ml/min/g of tissue with a probability of 0.75 predicts a relapse-free course. **Conclusion.** The proposed method for calculating the  $K_{\text{Кр-Он}}$  transfer coefficient allows obtaining additional diagnostic and prognostic information in patients with local and locally advanced forms of breast cancer.

**Key words:** breast cancer, constant of contrast transfer from blood to tumor  $K_{\text{Кр-Он}}$ , dynamic breast MRI with contrast enhancement, kinetics of tumor accumulation of paramagnetic, neoadjuvant chemotherapy (NACHT).

*For citation: Ussov WYu, Minin SM, Nikitin NA, et al. MR tomographic evaluation of the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy for breast cancer based on pharmacokinetic numerical analysis of tumor uptake of paramagnetic contrast in intravenous contrast enhancement. Translational Medicine. 2024; 11(5): 428-444. (In Rus.) DOI: 10.18705/2311-4495-2024-11-5-428-444. EDN: ERFXXC*

**Список сокращений:** КТ — рентгеновская компьютерная томография, МРТ — магнитно-резонансная томография, НАХТ — неoadъювантная химиотерапия, ОФЭКТ — однофотонная эмиссионная компьютерная томография, ПМКУ — парамагнитное контрастное усиление, ПЭТ — позитронная эмиссионная томография, РМЖ — рак молочной железы, 18F-ФДГ — 18F-фтордезоксиглюкоза.

**Введение**

Использование количественных методов оценки визуальной диагностической информации в современной лучевой диагностике является одним из важнейших направлений совершенствования ее клинического использования [1], поскольку позволяет улучшить качество изображения за счет методов его вычислительной обработки, а кроме того, позволяет внедрить в рутинную клинику патофизиологически обоснованные модели патологических процессов, численные характеристики которых, как правило, обладают самостоятельным диагностическим и прогностическим значением [2].

Это в первую очередь касается вычислительной оценки различных процессов транспорта и выведения контрастов-парамагнетиков опухолями различных локализаций. Показано [3, 4], что объем распределения парамагнетика и постоянные переноса контраста из крови в опухоль обладают высоким самостоятельным диагностическим и прогностическим значением. Однако их надежный расчет почти всегда заметно затруднен тем, что зависимости интенсивности T1- и T2-взвешенных изображений от концентрации контрастного препарата в той или иной среде нелинейны, основаны на достаточно сложном и в общем виде не линеаризируемом уравнении Соломона-Блумбергера, что почти всегда сводит поиск удовлетворительного решения к какой-либо эмпирической или полуэмпирической схеме, в отличие от радионуклидной и рентгеновской диагностики, где общетеоретические подходы намного ближе к повседневной рутине.

С другой стороны, практические клинические подходы к оценке состояния опухолевых процессов, как правило, не используют патофизиологические и фармакокинетические модели. Так, широко

распространенная методика оценки эффективности лечения и текущего состояния солидных опухолей по системе Recist 1.1 [5, 6] не предполагает расчета патофизиологических показателей кровотока опухоли, проницаемости ее гистогематического барьера или же метаболических показателей потребления глюкозы [7, 8], даже в случае таких распространенных социально значимых опухолевых заболеваний, как рак молочной железы (РМЖ) либо рак легкого.

Поэтому мы поставили **целью** настоящего исследования — создать фармакокинетически обоснованную и в то же время упрощенную, реализуемую простыми вычислительными средствами методику количественной оценки текущего состояния первичной опухоли и метастазов в лимфоузлы, а также эффективности неoadъювантной химиотерапии рака молочной железы, по данным динамической МРТ с парамагнитным контрастным усилением (ПМКУ).

### Материалы и методы

*Обследованные пациентки.* Всего в исследование было включено 18 женщин, которым по поводу РМЖ стадий T<sub>1-3</sub>N<sub>0-1</sub>M<sub>0</sub> провели неoadъювантную химиотерапию с последующим радикальным хирургическим удалением опухолевого новообразования молочной железы. Всем пациенткам при поступлении была выполнена трепан-биопсия, при морфологическом иммуногистохимическом исследовании определен гистологический тип опухоли, степень злокачественности по Ellis-Elston, экспрессия рецепторов стероидных гормонов (ЭР и/или ПР), Ki67 и HER-2 статус. Затем женщины получали стандартную неoadъювантную терапию с использованием таксанов и антрациклинов, четырьмя циклами. У пяти больных с HER2-положительными новообразованиями также была использована терапия Транстузумабом.

По результатам последующего послеоперационного трехлетнего наблюдения пациенток разделили на две группы в зависимости от рецидивирования и выявления метастазов в этот период. Больные с безрецидивным течением (11 человек) составили группу 1, а семь пациенток с выявленными метастатическими поражениями (у троих — в печени, у двоих — в легких и еще у двоих — в головном мозге) — образовали группу 2, у четырех женщин в этой группе также были отмечены костные метастазы (от двух до пяти) в грудном и поясничном отделах позвоночника. Новообразования с выявленными антигенами HER2+ были обнаружены у пяти человек (у троих — из группы 1 и у двоих — из группы 2).

*Теория метода МР-томографической количественной оценки транспорта парамагнетика из крови в опухоль.* В основе принципа использования МРТ с ПМКУ при РМЖ лежит патофизиологический механизм повреждения и усиления проницаемости гистогематического барьера в ткани РМЖ, за счет пролиферации внутриопухолевых артериоларных и капиллярных сосудов [9, 10], с неполноценным эндотелием и повышенным проникновением в толщу опухолевой ткани контраста-парамагнетика, усиливающего МРТ-визуализацию новообразования, и других биологических макромолекул. Поглощение парамагнитных контрастов опухолевыми структурами хорошо подчиняется уравнениям линейной фармакокинетики [2], когда скорость перехода препарата в опухоль пропорциональна концентрации парамагнетика в притекающей крови, а обратное вымывание из опухоли в кровь — концентрации парамагнетика в ткани опухоли [3, 9].

Тогда, если обозначить:

$C_{\text{КРОВЬ}}(t)$  — содержание парамагнетика в крови в момент времени ( $t$ ) после болюсного внутривенного введения;

$C_{\text{ОПУХОЛЬ}}(t)$  — содержание парамагнетика в ткани опухоли в момент времени ( $t$ );

$K_{\text{кр-оп}}$  — линейный коэффициент диффузии парамагнетика из крови в опухоль по градиенту концентрации, предполагается, что активный направленный транспорт как таковой отсутствует;

$K_{\text{он-кр}}$  — линейный коэффициент диффузии парамагнетика в обратном направлении, из опухоли в кровь, то очевидно, кинетика накопления контраста-парамагнетика в опухоли описывается простейшим уравнением:

$$\frac{d\{C_{\text{ОПУХОЛЬ}}(t)\}}{dt} = K_{\text{кр-оп}} * C_{\text{КРОВЬ}}(t) - K_{\text{он-кр}} * C_{\text{ОПУХОЛЬ}}(t) \quad (1)$$

Общим решением этого уравнения является очевидное:

$$C_{\text{ОПУХОЛЬ}}(T) = K_{\text{кр-оп}} * \int C_{\text{КРОВЬ}}(t) * e^{-K_{\text{он-кр}}*(T-t)} dt \quad (2)$$

Как было показано неоднократно, показатели скорости обратной диффузии препарата-парамагнетика из опухоли в кровь, как правило, меньше по сравнению со скоростными параметрами прямого проникновения парамагнетика из крови в ткань опухоли [3, 4], хотя могут быть и примерно им равны. Но в течение времени — меньше среднего времени транзита парамагнетика по опухолевой ткани — он может в любом случае счи-

таться удерживаемым опухолью, поскольку еще «не успевает» вернуться в кровоток (до 3–4 мин.). В течение этого начального периода обоснованно пренебречь обратной диффузией контраста-парамагнетика. Если для первых минут после введения контраста внутривенно вкладом обратной диффузии из опухоли в кровь можно пренебречь, то есть практически весь попавший в опухоль контраст-парамагнетик остается еще в ней, не успев продиффундировать назад, то тогда зависимость концентрации контраста в опухоли от времени приобретает крайне простой вид:

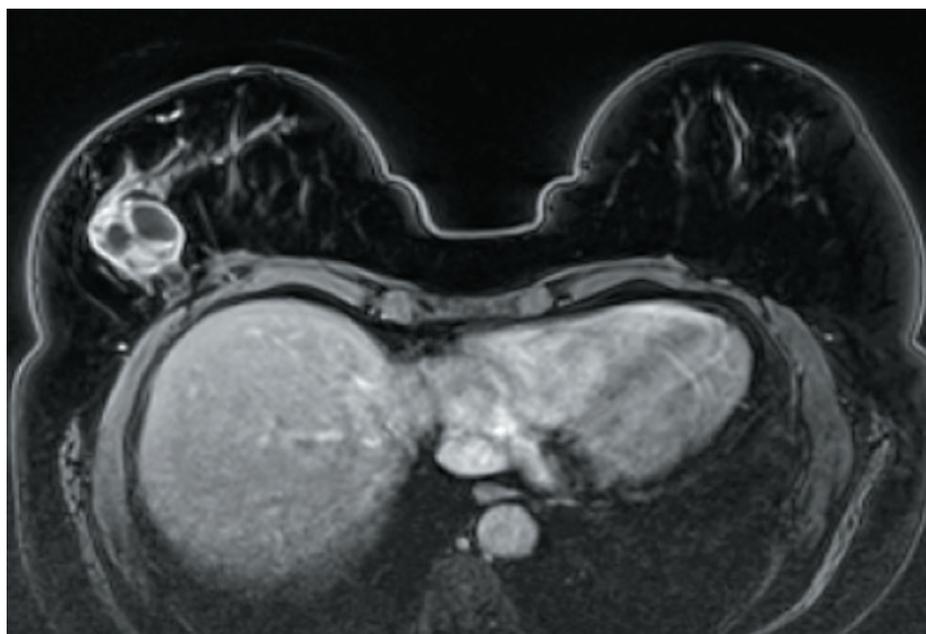
$$d\{C_{\text{опухоль}}(t)\} / dt = K_{\text{кр-он}} * C_{\text{кровь}}(t) \quad (3)$$

и не составляет труда рассчитать

$$K_{\text{кр-он}} = (C_{\text{опухоль}}(T)) / (\int C_{\text{кровь}}(t) dt) \quad (4)$$

Следует подчеркнуть, что концентрация препарата в опухоли здесь является величиной, усредненной для всего объема опухолевой ткани, без выделения компонентов межклеточного вещества опухоли и внутриклеточного пула парамагнетика, что, как правило, включается в описательную модель распределения контраста в более биофизически детализированных моделях [3, 10].

Такой подход может использоваться как при МРТ с ПМКУ, так и в радионуклидных ОФЭКТ-КТ исследованиях. При этом величины концентраций в крови и в опухоли для контрастного препарата-парамагнетика — в случае МРТ, и радиофармпрепарата — в случае ОФЭКТ, могут быть прямо оценены по интенсивности соответствующих локальных сигналов томографических изображений, как представлено на рисунках 1, 2. При этом для корректности модели существенно лишь, чтобы и для опухоли,



**Рис. 1. Кадр динамического МРТ-исследования молочных желез с парамагнитным контрастным усилением, с максимумом интенсивности на данном кадре — наиболее яркой контрастной визуализации собственно опухоли правосторонней молочной железы и также и внутрисердечного пула, т. е. спустя 30–60 с. после внутривенного введения**

По данным этого динамического исследования выполняется формирование кривых «Контрастное усиление — время» для опухолевых объемных образований, в первую очередь — первичной опухоли (рис. 2), а также пораженных метастазами лимфоузлов, с последующим расчетом по представленному здесь методу величины  $K_{\text{кр-он}}$ .

**Figure 1. A frame of dynamic MRI examination of the mammary glands with paramagnetic contrast enhancement, with a maximum intensity on this frame — the most vivid contrast visualization of the tumor of the right-sided breast itself and also of the intracardiac pool, i.e. 30–60 seconds after intravenous administration**

According to this dynamic study, the formation of “Contrast enhancement — time” curves is performed for tumor, primarily the primary tumor (Fig. 2), as well as lymph node metastases, followed by calculation  $K_{\text{кр-он}}$  using the method presented here.

и для пула крови соотношение между концентрацией парамагнетика и интенсивностью T1-ВИ было бы одинаковым и линейным. Тогда, учитывая, что формулы (1–4) представляют собой отношения, интенсивности T1-ВИ можно полноценно и вычислительно строго использовать вместо абсолютных величин концентраций препаратов.

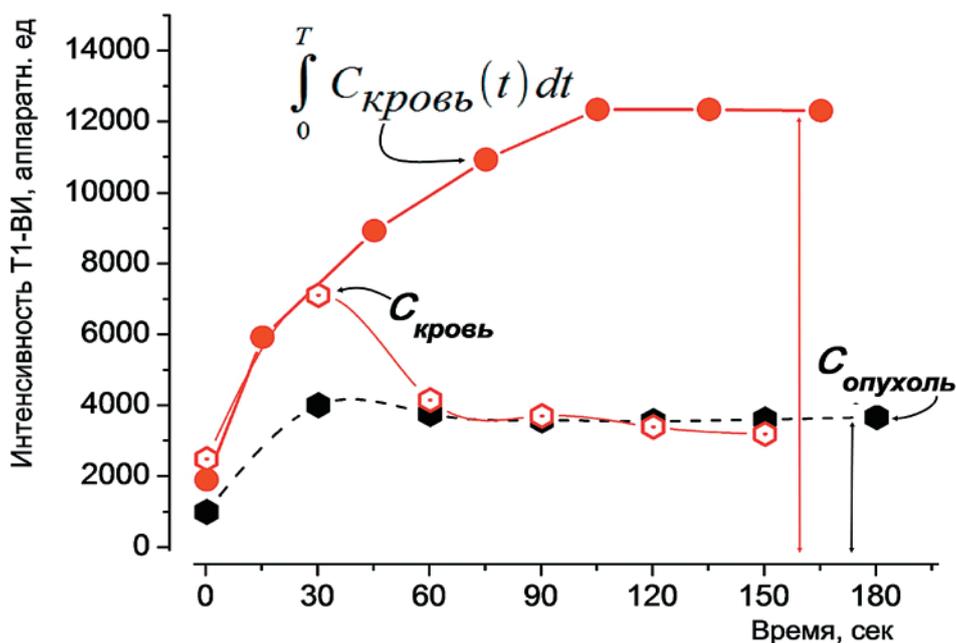
Для случая МР-томографии и использования контрастов-парамагнетиков следует иметь также в виду, что линейность зависимости интенсивности сигнала T1-ВИ МРТ от концентрации сохраняется только для интервала низких, не превышающих 3 мМ/л, содержаний парамагнетиков в растворе [4]. В нашем случае мы использовали быструю T1-ВИ последовательность, с параметрами TR = 5,5–6 мс, TE = 2,5 мс, длительность кадра 15–20 с., с помощью высокопольного МРТ-сканера Toshiba Titan Vantage с напряженностью поля 1,5 Т. Ранее эта же последовательность использовалась в динамических исследованиях состояния миокарда при его воспалительных и ишемических повреждениях, в частности при остром инфаркте и вирусном миокардите, и показала достоверные, согласующиеся с результатами ПЭТ [7] величины

показателя проницаемости —  $K_{кр-Он}$ , а также показателей кровенаполнения поврежденной ткани.

Поэтому мы здесь попытались модифицировать и практически реализовать такой подход у пациенток с диагнозом РМЖ, в частности при их обследовании в динамике контроля неoadьювантной химиотерапии (НАХТ).

*Методика и протоколы МР-томографического исследования молочных желез с парамагнитным контрастным усилением.* Динамическое МР-томографическое исследование молочных желез с последующим расчетом показателя  $K_{кр-Он}$  по нашей методике осуществлялось при следующем положении тела. Пациентка, лежа на животе, опиралась грудной клеткой на специальную маммологическую радиочастотную катушку, при свободном (свешенном) расположении молочных желез в ее индивидуальных для каждой железы вырезах, с предварительно установленным внутривенным катетером 19G или 21G для болюсного введения контраста-парамагнетика.

Контраст-парамагнетик в дозировке 1 мл 1М раствора на 10 кг веса тела пациентки вводился



**Рис. 2.** Типичный вид кривых зависимости от времени содержания парамагнетика в опухоли ( $C_{опухоль}$ ), в крови ( $C_{кровь}$ ), и кривой интеграла по времени ( $\int C_{кровь}(t) dt$ )

В соответствии с представленной выше теорией  $K_{кр-Он} = (C_{опухоль}) / (\int C_{кровь}(t) dt)$  — отношение соответствующих ординат, они представлены слева у края оси абсцисс.

**Figure 2.** A typical view of the curves depending on the time of the paramagnetic content in the tumor ( $C_{опухоль}$ ), in the blood ( $C_{кровь}$ ), and the curve of the time integral ( $\int C_{кровь}(t) dt$ )

In accordance with the theory presented above,  $K_{кр-Он} = (C_{опухоль}) / (\int C_{кровь}(t) dt)$  is the ratio of the corresponding ordinates, they are represented on the left at the edge of the abscissa axis.

внутривенно болюсно. При этом запись велась как группа томографических срезов — быстрых Т1-ВИ турбо-спин-эхо, толщиной 1–2 мм, с охватом всей грудной клетки и, в частности, уровня подмышечных впадин и собственно молочных желез, длительность записи одной группы по 15–30 с., в матрицу 256 x 392 элемента изображения, при TR = 5,5–6 мс, TE = 2,5 мс, с помощью высокопольного МРТ-сканера Toshiba Titan Vantage с напряженностью поля 1,5 Т. Это позволяет затем без потерь пространственного разрешения осуществить реконструкцию изображений МРТ-исследования с ПМКУ в произвольных анатомических плоскостях, для областей левого желудочка сердца, первичной опухоли и метастатически вовлеченных лимфоузлов.

Затем показатель  $K_{Кр-Он}$  рассчитывался для собственно опухоли и проксимального пораженного (сторожевого) лимфоузла как отношение уровней кривых  $C_{опухоль}$  и интегральной кривой  $\int C_{кровь}(t) dt$  — см. рис. 2.

Исследование проводилось у каждой пациентки трижды: до начала НАХТ, после первого цикла и по окончании четвертого цикла НАХТ, перед выполнением хирургического этапа лечения — радикальной мастэктомии.

Кроме того, у 7 пациенток (4 — из группы 1 и 3 — из группы 2) до и после проведения перво-

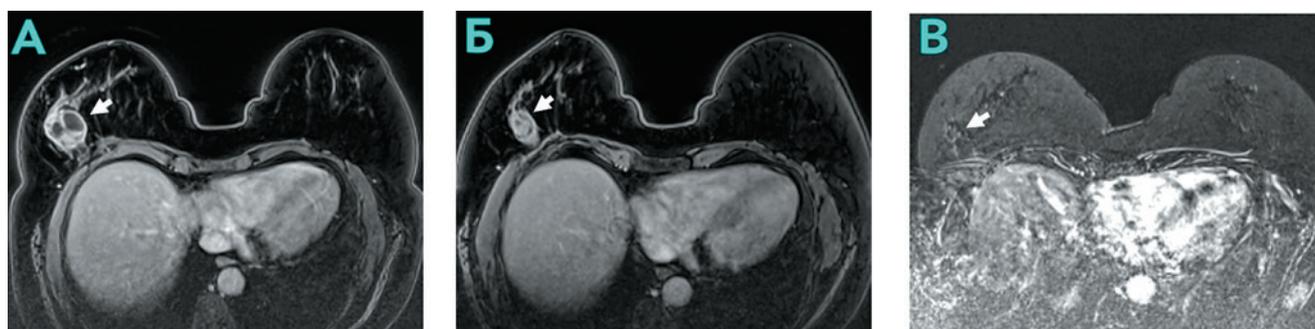
го цикла неoadъювантной химиотерапии выполнялось маммосцинтиграфическое исследование с  $^{99m}Tc$ -Технетрилом по классической полипозиционной планарной методике [11].

Статистическая обработка кривых «Интенсивность — Время» и групповых численных результатов исследований проводилась с помощью пакета прикладных программ Origin 6.1.

### Результаты

Как уже представлено выше, в целом включенные в исследование пациентки были разделены на две группы — у которых в течение трехлетнего наблюдения после НАХТ и последующего радикального удаления опухоли молочной железы не отмечалось рецидива или отдаленных метастазов (11 пациенток, группа 1, без рецидива и метастазирования), и тех (7 пациенток, группа 2, с метастазированием), у кого в эти сроки были выявлены отдаленные метастазы в печени (3 пациентки), головном мозге (2 пациентки) и легких (2 пациентки). У четырех из семи пациенток группы 2 также имели место метастазы в тела позвонков грудного и/или поясничного отделов позвоночника.

При благоприятном течении и эффективной НАХТ — в группе 1 — отмечалось визуально заметное снижение интенсивности накопления контраста-парамагнетика уже после первого цикла,



**Рис. 3. Временная динамика изменений визуальной картины контрастирования опухоли молочной железы справа, в ходе комплексной химиотерапии**

А — до начала, при поступлении; Б — после 1 цикла неoadъювантной химиотерапии; В — после 4 цикла неoadъювантной химиотерапии, перед выполнением радикального хирургического вмешательства. Очевидно прогрессивное снижение размеров опухоли и выраженное уменьшение интенсивности аккумуляции парамагнетика в самом начале лечения — см. рис. 3Б. После 4 курсов химиотерапии опухоль вообще визуализируется с трудом и практически не видна.

**Figure 3. Temporal dynamics of changes in the visual contrast pattern of the breast tumor on the right, during complex chemotherapy**

А — before the start, upon admission; В — after 1 cycle of neoadjuvant chemotherapy; С — after 4 cycles of neoadjuvant chemotherapy, before performing radical surgery. There is obviously a progressive decrease in tumor size and a marked decrease in the intensity of paramagnetic accumulation at the very beginning of treatment — see Figure 3B. After 4 courses of chemotherapy, the tumor is generally difficult to visualize and practically invisible.

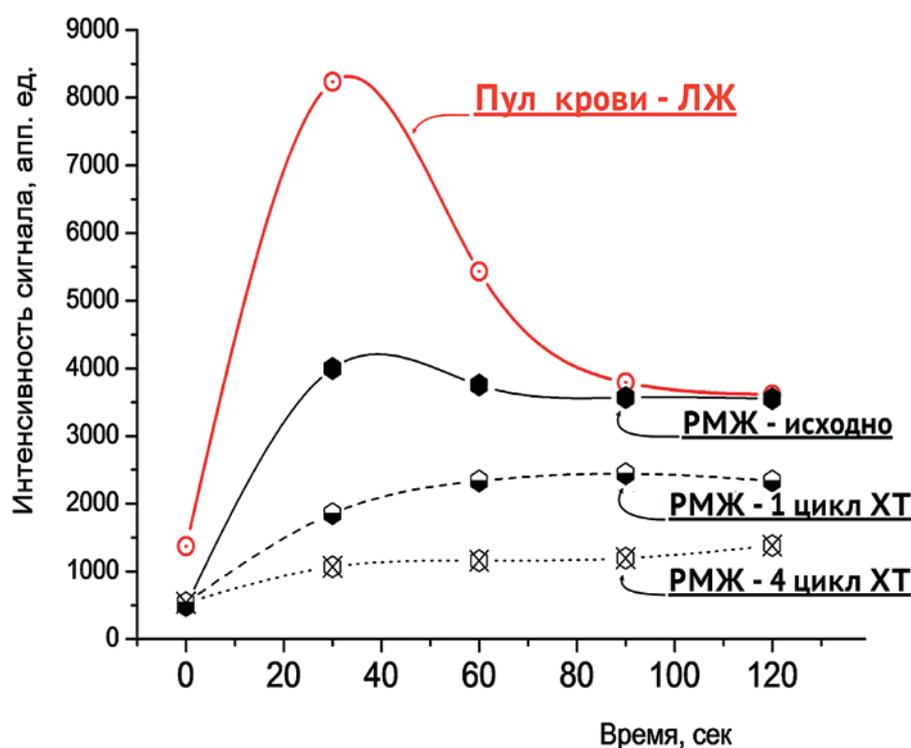
как хорошо можно видеть на рисунках 3А, Б. Затем, к четвертому циклу, эта тенденция сохранялась и приводила к почти полному исчезновению контраст-усиленного изображения первичного узла РМЖ (рис. 3В).

Кривые «Интенсивность — время» также характеризовались прогрессивным снижением по достигаемому уровню плато, ко времени четвертого цикла НАХТ практически доходя до уровня фона (см. рис. 4). Кривая пула крови, получаемая с области левого желудочка, при этом имела неизменный вид и заметно по уровню и форме не менялась от исследования к исследованию, что в условиях примерно неизменного объема циркулирующей крови и постоянного объема вводимого контраста физиологически понятно и очевидно.

Маммосцинтиграфическая картина у пациенток группы 1, которая в деталях была хорошо изучена и классифицирована еще в начале 2000-х годов

[11, 12] и впоследствии подтверждена [13], клинически однозначно указывала на выраженную положительную динамику уже при первом цикле НАХТ (рис. 5), аналогично наблюдаемой при МР-томографии с парамагнитным контрастным усилением (рис. 3, 4).

Обращало на себя внимание типичное практически во всех случаях группы 1 и выраженное уменьшение в объеме и снижение по интенсивности аккумуляции контраста-парамагнетика не только и не столько даже в первичной опухоли рака молочной железы, сколько в сторожевом — проксимальном к опухоли — лимфатическом узле, как детально можно видеть на рисунках 6, 7. Детальная визуализация динамики аккумуляции контраста-парамагнетика одновременно в областях первичной опухоли и лимфоузла, как правило, требовала реконструкции в произвольной плоскости — см. рисунки 6, 7 — в связи с большой



**Рис. 4. Временная динамика изменений кривых «содержание парамагнетика — время», в зависимости от времени проведения цикла неoadъювантной противоопухолевой ХТ**

Можно видеть достоверное снижение уже после первого цикла ХТ, с последующим проградцентным снижением уровня кривой «содержание парамагнетика — время» РМЖ и фактическим выравниванием этих кривых, асимптотически приближаясь к оси абсцисс.

**Figure 4. The temporal dynamics of changes in the curves “paramagnetic content — time”, depending on the time of the cycle of neoadjuvant anticancer CT**

One can see a significant decrease after the first cycle of CT, followed by a progressive decrease in the level of the «paramagnetic content — time» curve of breast cancer and the actual alignment of these curves, asymptotically approaching the abscissa axis.

анатомической подвижностью и вариабельностью их расположения.

Групповые усредненные результаты по пациентам групп 1 и 2 представлены в таблице 1.

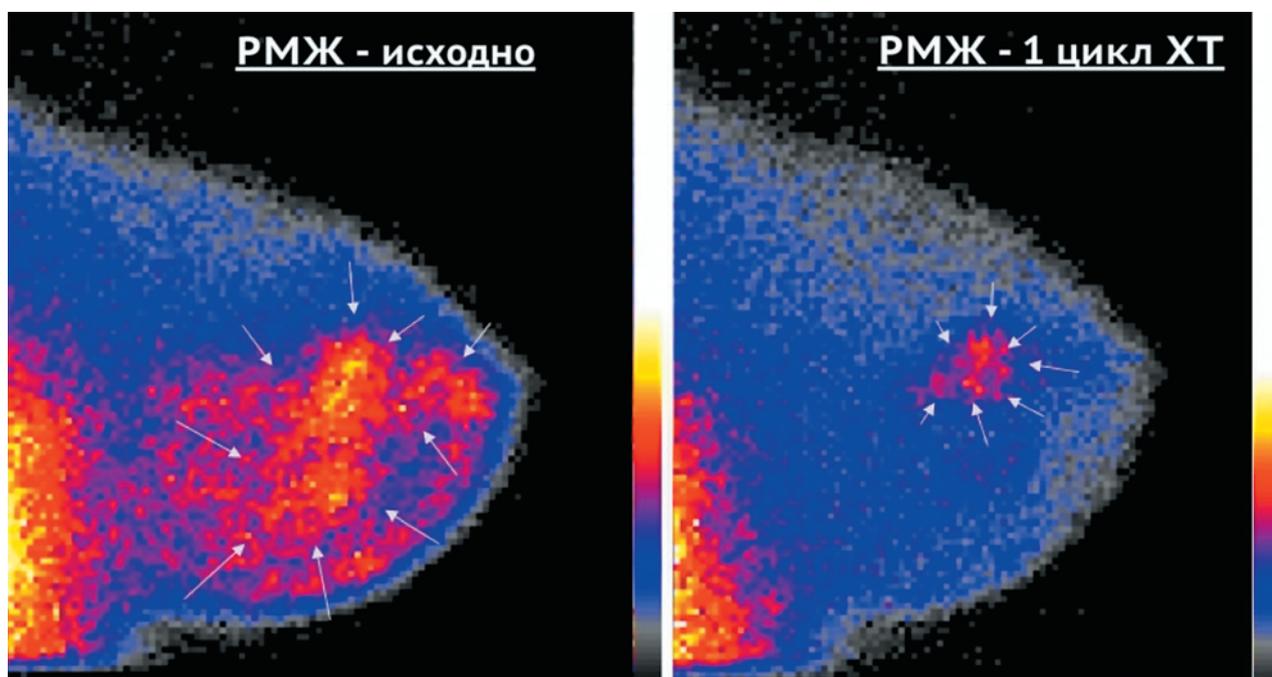
Из таблицы можно видеть, что в группе 1 — безрецидивной и благоприятной, отмечалось более выраженное снижение показателя  $K_{кр-Он}$  в первичной опухоли молочной железы, однако, не достигая статистической межгрупповой достоверности, и в особенности — в сторожевом лимфоузле. Визуальная картина снижения накопления контраста-парамагнетика после 1 цикла НАХТ в сторожевом лимфоузле наряду с снижением в первичной опухоли также была очевидна — см. рисунки 6, 7.

Индивидуальное представление величин показателей  $K_{кр-Он}$  для опухоли и пораженного проксималь-

ного сторожевого лимфоузла — рисунки 8, 9 — дополнительно укрепляло этот вывод. В частности, по данным ROC-анализа оказывается, что, если в результате первого цикла НАХТ величина  $K_{кр-Он}$  снижается менее 0,22 мл/мин/г ткани, вероятность последующего безрецидивного течения составляет 0,78.

Для сторожевого лимфоузла степень уменьшения  $K_{кр-Он}$  в результате первого цикла НАХТ оказывается выраженной как минимум не в меньшей степени, чем для первичной опухоли. В частности, по данным ROC-анализа, снижение  $K_{кр-Он}$  сторожевого лимфоузла в результате первого цикла НАХТ менее 0,08 мл/мин/1 г ткани с вероятностью 0,75 позволяет прогнозировать безрецидивное течение.

Таким образом, пациентки с худшим прогнозом течения заболевания продемонстрировали



**Рис. 5. Контроль эффективности неoadъювантной химиотерапии у той же пациентки средствами планарной маммосцинтиграфии с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом**

Наружный боковой скан правой молочной железы. Картина распределения радиофармпрепарата в толще железы изначально (правый скан) может быть оценена как соответствующая РМЖ с множественными сливными участками опухолевого поглощения, отмеченными тонкими стрелками. После первого цикла химиотерапии (левый скан) резко выраженное уменьшение перфузируемой — поглощающей  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрил ткани рака молочной железы, соответствующее отмеченному на рис. 3 и 4 уменьшению опухоли на изображениях и графиках МРТ с парамагнитным контрастным усилением.

**Figure 5. Control of the effectiveness of neoadjuvant chemotherapy in the same patient by means of planar mammoscintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$ -Technetrit**

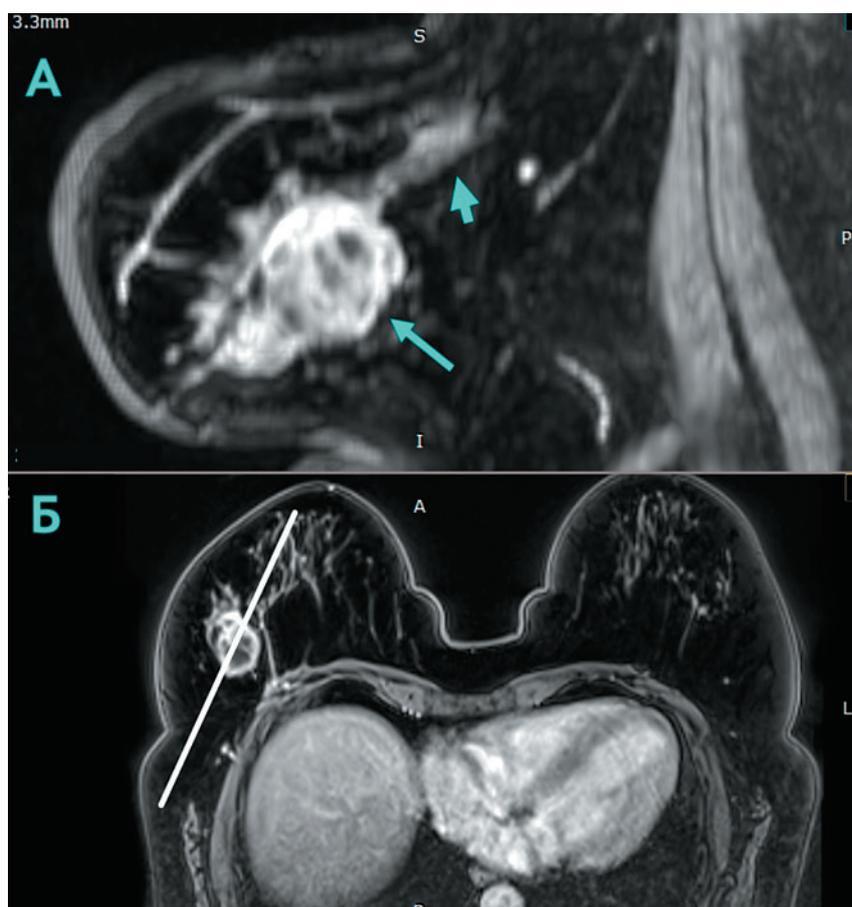
Right-sided lateral scan of the right breast, the picture of the distribution of radiopharmaceutical in the thickness of the gland initially (right scan) can be assessed as corresponding to the edematous infiltrative form of cancer. After the first cycle of chemotherapy (left scan), there was a pronounced decrease in perfused — absorbing  $^{99m}\text{Tc}$ -Technetrit breast cancer tissue, corresponding to the tumor reduction noted in Figures 3 and 4 in MRI images and graphs with paramagnetic contrast enhancement.

худшие показатели коэффициента транспорта  $K_{кр-оп}$  «кровь — опухоль» и «кровь — лимфоузел», нежели женщины с безрецидивным послеоперационным течением и прогнозом. Учитывая относительную простоту представленной нами методики определения коэффициента транспорта  $K_{кр-оп}$ , а также полное отсутствие радиационного воздействия при МРТ с контрастным усилением, оказывается возможным использовать эту несложную схему расчета для прогноза состояния опухоли при НАХТ, а стало быть — и для оптимизации медикаментозного лечения при ней.

### Обсуждение

Традиционно, при патологии молочной железы и, в первую очередь, — при РМЖ, лучевые методы исследования играют ведущую роль в оценке детального состояния опухолевого поражения молочных желез и его регресса в результате комплексного предоперационного лечения, в частности неoadъювантной химиотерапии [5, 6].

Это доказано как для наиболее широко используемых методов ультразвуковой диагностики [14], так и для современных томографических технологий: ПЭТ-КТ, ОФЭКТ и ОФЭКТ-КТ [7, 11, 12], МРТ с контрастным усилением [15]. МРТ с кон-

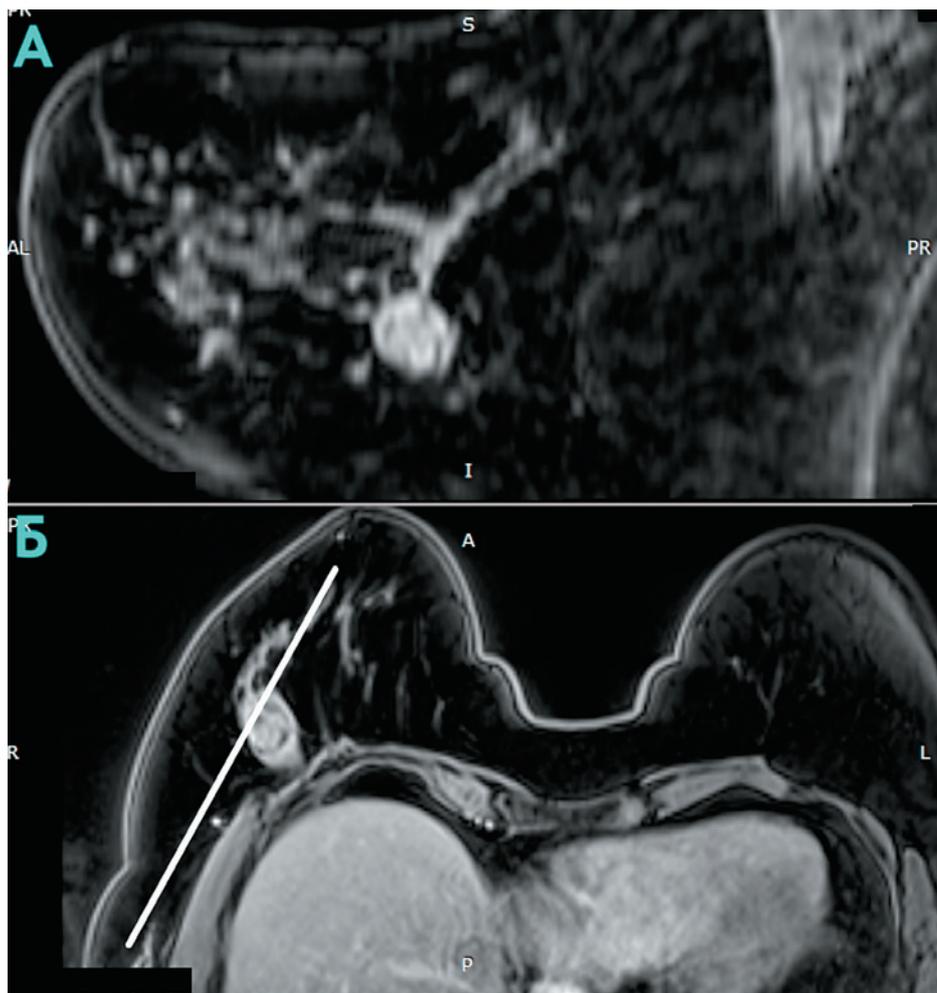


**Рис. 6. Реконструкция в произвольной плоскости**

Верхний скан (А) — произвольная реконструкция расположения и одновременное изображение первичной опухоли рака молочной железы справа (длинная толстая стрелка) и лимфатического оттока от нее с опухолевым вовлечением проксимального — сторожевого — лимфатического узла (короткая стрелка). На аксиальном срезе на нижнем изображении (Б) представлено расположение плоскости томосреза А, позволившее визуализировать таким образом весь объем ткани молочных желез, вовлеченный в опухолевый процесс. Также обращает внимание усиление васкуляризации — сосудистого рисунка в окружении опухоли (А).

**Figure 6. Reconstruction in an arbitrary plane**

Upper scan (A) is an arbitrary reconstruction of the location and simultaneous image of the primary breast cancer tumor on the right and lymphatic outflow from it with tumor involvement of the proximal sentinel lymph node. The axial section in the lower image (B) shows the location of the tomosectomy plane A, which made it possible to visualize in this way the entire volume of mammary gland tissue involved in the tumor process. Also attracts attention to the enhancement of vascularization — vascular pattern around the tumor (A).



**Рис. 7. После проведения первого цикла комплексной химиотерапии (данные той же пациентки, что и на рис. 6)**

А — кососагиттальный реконструированный срез с охватом первичной опухоли и сторожевого аксиллярного лимфоузла. Б — расположение кососагиттальной плоскости реконструкции относительно аксиллярной плоскости. Очевидно выраженное снижение, по сравнению с рис. 6, контрастного усиления и анатомических размеров первичной опухоли. При этом в области сторожевого лимфоузла также выраженное уменьшение аккумуляции контрастного препарата по интенсивности, приближенное к фону, с одновременным уменьшением размеров лимфоузла, по сравнению с рис. 6.

На нижнем аксиальном скане Б представлено положение реконструируемого томосреза (верхний скан А), на котором отмечается накопление как в первичном опухолевом узле, так и по ходу лимфоузлов, в частности — в сторожевом. Таким образом, имеет место очевидный выраженный лечебный эффект уже с первого цикла неoadъювантной химиотерапии, и в частности — снижение накопления ПМКС не только в первичном узле опухоли молочной железы, но и в сторожевом лимфоузле, почти до фона.

**Figure 7. After the first cycle of complex chemotherapy (data from the same patient as in Figure 6)**

A is a oblique sagittal reconstructed section covering the primary tumor and the sentinel axillary lymph node. B is the location of the oblique-sagittal plane of reconstruction relative to the axillary plane. There is an obvious decrease in contrast to Figure 6 in the contrast enhancement and anatomical size of the primary tumor. At the same time, in the area of the sentinel lymph node, there is also a pronounced decrease in the accumulation of contrast agent in intensity, approaching the background, with a simultaneous decrease in the size of the lymph node as such.

The lower axial scan B shows the position of the reconstructed tomoslice (upper scan A), which shows accumulation both in the primary tumor node and along the lymph nodes, in particular, in the guard. Thus, there is an obvious pronounced therapeutic effect already from the first cycle of neoadjuvant chemotherapy, and in particular, a decrease in the accumulation of PMCS not only in the primary node of the breast tumor, but also in the sentinel lymph node.

**Таблица 1. Показатели константы скорости поглощения контраста-парамагнетика первичной опухолью молочной железы и проксимальным — сторожевым лимфоузлом, в динамике 1–4 циклов НАХТ, в зависимости от последующего трехлетнего прогноза — отсутствия (группа 1) или наличия (группа 2) метастазов (величины представлены как «среднее ± среднее квадратичное отклонение»; достоверность различия  $p$  — по межгрупповому сравнению)**

**Table 1. Indicators of the constant rate of absorption of contrast paramagnetic by the primary breast tumor and the proximal sentinel lymph node, in the dynamics of 1–4 cycles of NACHT, depending on the subsequent three-year prognosis — the absence (group 1) or the presence (group 2) of metastases (the values are presented as “mean ± standard deviation”; the reliability of the difference  $p$  is based on an intergroup comparison)**

Группа пациенток / Group of patients	Показатель / Index	Исходно при поступлении, до неoadъювантной химиотерапии / Initially upon admission, before neoadjuvant chemotherapy	После 1 цикла неoadъювантной химиотерапии / After 1 cycle of neoadjuvant chemotherapy	Перед выполнением хирургического этапа (после 4 цикла) / Before performing the surgical stage (after 4 cycles)
Группа 1, без рецидива и метастазирования / Group 1, without recurrence and metastasis. (n = 11)	$K_{кр-оп}$ , мл/мин/100 г первичная опухоль РМЖ / ml/min/100 g primary breast cancer tumor	0,380 ± 0,14	0,173 ± 0,083	0,082 ± 0,040
	$K_{кр-оп}$ , мл/мин/100 г сторожевой лимфоузел / ml/min/100 g sentinel lymph node	0,151 ± 0,037	0,075 ± 0,0355	0,036 ± 0,021
Группа 2, с метастазированием в срок до 3 лет / Group 2, with metastasis for up to 3 years (n = 7)	$K_{кр-оп}$ , мл/мин/100 г первичная опухоль РМЖ / ml/min/100 g primary breast cancer tumor	0,307 ± 0,1 ( $p_{1-2} < 0,05$ )	0,192 ± 0,075 ( $p_{1-2} > 0,05$ )	0,101 ± 0,032 ( $p_{1-2} > 0,05$ )
	$K_{кр-оп}$ , мл/мин/100 г, сторожевой лимфоузел / ml/min/100 g sentinel lymph node	0,153 ± 0,070 ( $p_{1-2} > 0,05$ )	0,102 ± 0,040 ( $p_{1-2} < 0,05$ )	0,060 ± 0,027 ( $p_{1-2} < 0,05$ )

трастным усилением при этом, с одной стороны, является наиболее визуально ярким и поэтому диагностически информативным методом зрительного представления текущего состояния молочных желез [6], а с другой — существенно реже использует различные физиологические и биофизические показатели, такие как тканевой кровоток в опухоли при ОФЭКТ-КТ с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом [11] или скорость поглощения глюкозы при ПЭТ с  $^{18}\text{F}$ -ФДГ [6]. В первую очередь это вызвано тем, что в МР-томографии линейный характер какой бы то ни было зависимости является исключением, и большинство функциональных зависимостей биофизических показателей от концентрации

парамагнетика носят сложный экспоненциальный характер [4]. Однако в принципе мнение о конечной необходимости использовать биофизические, фармакокинетические и патофизиологические модели, а не индексы отношений типа «опухоль/фон» является общепринятым [4].

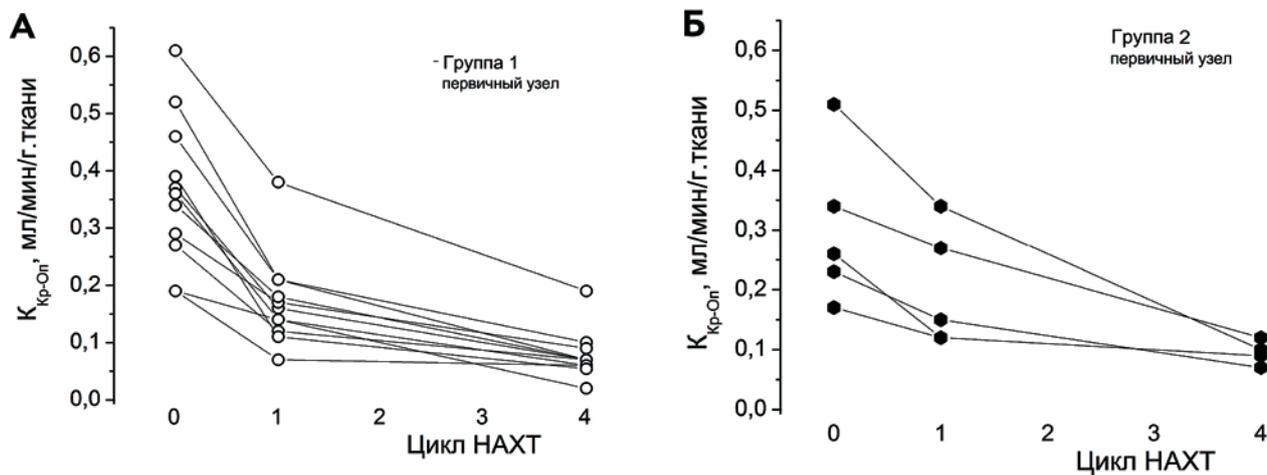
Детальный анализ фармакокинетических параметров накопления контраста-парамагнетика в различных опухолях при динамической контрастированной МР-томографии доказанно обладает прогностическим значением как в отношении вероятности рецидивирования первичной опухоли РМЖ [3], так и в отношении эффективности противоопухолевой неoadъювантной терапии

[15]. При этом используется целый ряд фармакокинетических показателей, получаемых на основе модельной оценки динамики накопления контрастного препарата-парамагнетика в опухоли, в частности — модели Kety-Schmidt и Toft [4]. В первую очередь это константа скорости переноса «кровь — опухоль», а также показатели внеклеточного и общего объема ткани, их соотношение в опухоли [2, 4]. Для всех этих моделей одной из вновь и вновь возникающих трудностей является индивидуальная идентификация их параметров, а также определение так называемой входной функции — зависимости концентрации контраста-парамагнетика в артериальной притекающей крови от времени, для которой вместо реальных значений у конкретного пациента используют популяционно-усредненные статистические значения [3].

Различные модели, в частности — так называемая модель скорости записывания, или «фотоаппарат» (shutter-speed — дословно это «выдержка при фотографии») [3, 15], дополнительно принимают во внимание скоростные параметры обмена воды между внутриклеточной и внеклеточной составляющими системы. Быстрый режим обмена внутриклеточной воды позволяет точнее оценить

показатели константы скорости переноса из крови (плазмы) в опухоль  $K_{trans}$ , объем внесосудистой и внеклеточной жидкостных фракций и среднее время внутриклеточного нахождения воды [16, 17]. Последний параметр был введен специально для характеристики кинетики движения воды через клеточную стенку. На практике при использовании методов динамической МРТ не меньшие усилия прилагаются для полуэмпирического подбора протоколов и методик с такими условиями, чтобы линейность расчетов сохранялась, а результаты исследований были бы воспроизводимы [9, 17, 18].

Поэтому мы также попытались найти возможности для линейзации сигнала на основе использования наиболее физиологически очевидного показателя транспорта  $K_{кр-оп}$ , аналога  $K_{trans}$ , но рассчитываемого не по методу Рутланда-Патлака, а как отношение суммарного количества накопленного в опухоли парамагнетика к интегралу зависимости концентрации парамагнетика в плазме от времени, по времени (формула (4) выше, в разделе «Материалы и методы»). Биофизическая суть используемого нами показателя  $K_{кр-оп}$  состоит в том, что он характеризует усредненную скорость поступления контраста-парамагнетика из крови в собственно ткани новообразования,



**Рис. 8. Индивидуальная временная динамика показателя коэффициента транспорта контраста-парамагнетика  $K_{кр-оп}$  в первичном узле рака молочной железы для групп с благоприятным безрецидивным прогнозом (группа 1, А) и с рецидивом и метастазированием в течение 3 лет после операции (группа 2, Б)**

При снижении показателя  $K_{кр-оп}$  для первичного опухолевого узла менее 0,22 мл/мин/г ткани после первого цикла НАХТ прогнозируется с вероятностью 0,78 последующее безрецидивное течение (принадлежность к группе 1).

**Figure 8. Individual temporal dynamics of the coefficient of contrast-paramagnetic  $K_{cr-op}$  transport in the primary node of breast cancer for groups with a favorable relapse-free prognosis (group 1, A) and with recurrence and metastasis within 3 years after surgery (group 2, B)**

With a decrease in the  $K_{кр-оп}$  index for the primary tumor node of less than 0.22 ml/min/g of tissue after the first cycle of NACT, a subsequent relapse-free course (belonging to group 1) is predicted with a probability of 0.78.

то есть произведение фракции экстракции контрастного препарата опухолью и ее же удельной величины опухолевого кровотока.

Сравнение с ограниченными по количеству, но яркими изменениями маммосцинтиграфической картины у этих пациентов (рис. 5) позволяет предполагать, что такое снижение  $K_{кр-Он}$  в результате уже первого цикла НАХТ отражает именно снижение кровотока, то есть поражение клеточного массива опухоли. Это вероятно тем более, что при использовании маммосцинтиграфии или ОФЭКТ с  $^{99m}Tc$ -Технетрилом ранее, после первого цикла НАХТ, снижение локального поглощения радиофармпрепарата также обладает достоверным положительным прогностическим значением [11]. Однако для подтверждения этого предположения потребуется дополнительное, большее по численности исследование, к тому же предпочтительно в режиме ОФЭКТ-КТ, а не планарной маммосцинтиграфии.

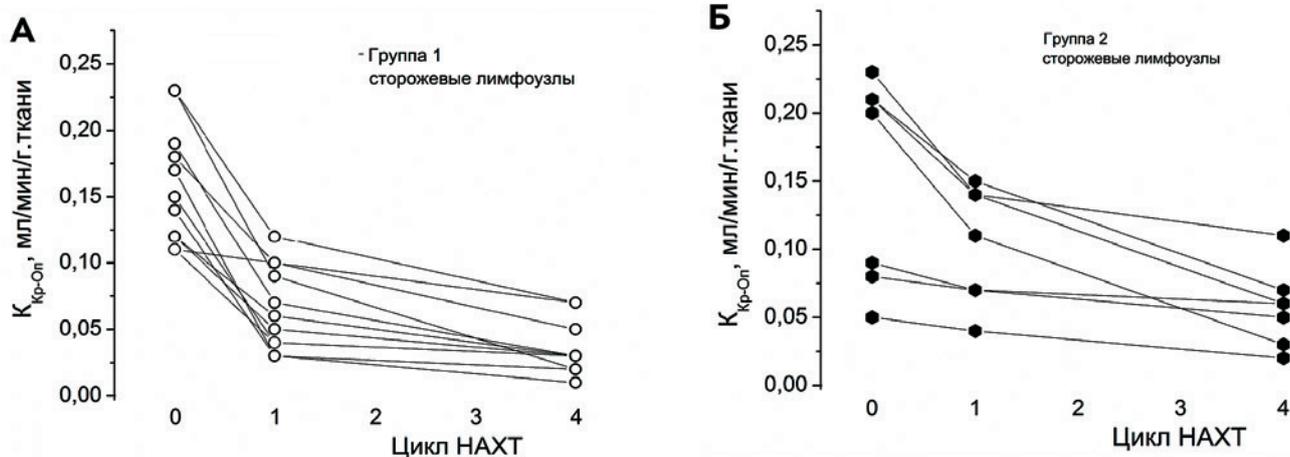
Но уже представленный нами подход оказался практически эффективным в нашем случае проспективного наблюдения НАХТ и позволил получить достоверные различия между группами с различным прогнозом, в зависимости от динамики опухолевого процесса — формирования метастазов.

Очевидным недостатком нашего метода является то, что при его использовании пока невозможен расчет показателя объема распределения контраста-парамагнетика в ткани опухоли, который, хотя и менее информативен, чем  $K_{кр-Он}$ , но также патофизиологически весьма важен [9, 18]. Частично это искупается простотой реализации нашей методики, причем не только на высокопольных, но и на средне-, и низкопольных открытых МР-томографических сканерах.

Кроме того, в перспективе использование других парамагнитных контрастов со специфическими свойствами и с высокой фракцией экстракции, то есть высокой тропности к определенным органам, например миокарду, или опухолевой ткани, позволит применять данную методику для расчета тканевого кровотока в норме и при патологии.

### Заключение

Использование упрощенного фармакокинетического метода расчета коэффициента переноса парамагнетика из крови в опухоль  $K_{кр-Он}$  у пациентов с локальными и местно-распространенными формами РМЖ, при проведении у них динамической МРТ с парамагнитным контрастным усилением, в ходе НАХТ, позволяет получить су-



**Рис. 9.** Индивидуальная временная динамика показателя коэффициента транспорта контраста-парамагнетика  $K_{кр-Он}$  в пораженном сторожевом лимфоузле при раке молочной железы для групп с благоприятным безрецидивным прогнозом (группа 1, А) и с рецидивом и метастазированием в течение 3 лет после операции (группа 2, Б)

При сравнении А и Б можно видеть, что снижение показателя  $K_{кр-Он}$  менее 0,08 мл/мин/1 г ткани с чувствительностью (вероятностью) 0,75 позволяет прогнозировать принадлежность к группе 1, т. е. безрецидивное течение.

**Figure 9.** Individual time dynamics of the coefficient of contrast-paramagnetic  $K_{кр-Он}$  transport in the affected sentinel lymph node in breast cancer for groups with a favorable relapse-free prognosis (group 1, А) and with recurrence and metastasis within 3 years after surgery (group 2, Б)

When comparing А and В, it can be seen that a decrease in the  $K_{кр-Он}$  index of less than 0.08 ml/min /1 g of tissue with a sensitivity (probability) of 0.75 makes it possible to predict belonging to group 1, i.e., a relapse-free course.

шественную дополнительную диагностическую и прогностическую информацию об опухолевом процессе и эффективности терапии.

#### Конфликт интересов / Conflict of interest

Авторы заявили об отсутствии потенциально-го конфликта интересов. / The authors declare no conflict of interest.

#### Финансирование / Funding

Исследование выполнено в соответствии с Государственным заданием № 123030900018-1. / The study was carried out in accordance with the a Government assignment №123030900018-1.

#### Список литературы / References

- Shirshin AV, Boikov IV, Malakhovsky VN, et al. Application of digital processing methods for automated segmentation of the heart according to computed tomography data // Proceedings of the Russian Military Medical Academy. 2022; 41:1:49–54. In Russian [Ширшин А.В., Бойков И.В., Малаховский В.Н. и др. Применение методов цифровой обработки для автоматизированной сегментации сердца по данным компьютерной томографии // Известия Российской военно-медицинской академии. 2022; 41:1:49–54]. DOI 10.17816/rmmar104344.
- Varfolomeev SD, Gurevich KG. Biokinetics. A practical course. Moscow. FAIR PRESS. 1999; 720. In Russian [Варфоломеев С.Д., Гуревич К.Г. Биокинетика. Практический курс. М.: ФАИР-ПРЕСС, 1999; 720].
- Wang W, Lv S, Xun J, et al. Comparison of diffusion kurtosis imaging and dynamic contrast enhanced MRI in prediction of prognostic factors and molecular subtypes in patients with breast cancer. *Eur J Radiol.* 2022; 154:110392. DOI: 10.1016/j.ejrad.2022.110392.
- Li X, Rooney WD, Springer CS. A unified magnetic resonance imaging pharmacokinetic theory: intravascular and extracellular contrast reagents. *Magn Reson Med.* 2005; 54:6: 1351–9. DOI: 10.1002/mrm.20684.
- Seymour L, Bogaerts J, Perrone A, et al. iRECIST: guidelines for response criteria for use in trials testing immunotherapeutics. *Lancet Oncol.* 2017; 18:3: e143–e152. DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30074-8.
- Serebryakova SV, Shumakova TA, Safronova OB, et al. Magnetic resonance mammography in the diagnosis of intraductal cancer in situ (DCIS) // Radiology — practice. 2021; 3:87:41–61. In Russian [Серебрякова С.В., Шумакова Т.А., Сафронова О.Б. и др. Магнитно-резонансная маммография в диагностике внутрипротокового рака in situ (DCIS) // Радиология — практика. 2021; 3:87:41–61]. DOI 10.52560/2713-0118-2021-3-41-61.
- Chipiga LA, Vodovatov AV, Kataeva GV, et al. Proposals of quality assurance in positron emission tomography in Russia. *Medical Physics.* 2019; 2:82:78–92. In Russian [Чипига Л.А., Водоватов А.В., Катаева Г.В. и др. Современные подходы к обеспечению качества диагностики в позитронно-эмиссионной томографии. *Медицинская физика.* 2019; 2:82:78–92].
- Nenakhova YuN. Radiological early predictors of response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer patients. // Diagnostic and interventional radiology. 2017; 11:1:67–73. In Russian [Ненахова Ю.Н. Лучевые методы диагностики в оценке эффективности неoadъювантной химиотерапии у пациенток раком молочной железы (обзор литературы) // Диагностическая и интервенционная радиология. 2017; 11:1:67–73]. DOI: 10.25512/DIR.2017.11.1.09.
- Ioannidis GS, Maris TG, Nikiforaki K, et al. Investigating the Correlation of  $K_{trans}$  With Semi-Quantitative MRI Parameters Towards More Robust and Reproducible Perfusion Imaging Biomarkers in Three Cancer Types. *IEEE J Biomed Health Inform.* 2019; 23:5:1855–1862. DOI: 10.1109/JBHI.2018.2888979.
- Thawani R, Gao L, Mohinani A, et al. Quantitative DCE-MRI prediction of breast cancer recurrence following neoadjuvant chemotherapy: a preliminary study. *BMC Med Imaging.* 2022; 22:1:182. DOI: 10.1186/s12880-022-00908-0.
- Ussov WYu, Ryannel YuE, Popadich S, et al. The possibilities of single-photon emission computed tomography with  $^{99m}\text{Tc}$ -Technetrit in the diagnosis and assessment of anatomic extent of breast cancer. *Medical vizualisation.* 2001; 4(3):74–86. In Russian [Усов В.Ю., Ряннель Ю.Э., Попадич С. и др. Возможности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом в диагностике и оценке распространенности рака молочной железы. *Медицинская визуализация.* 2001; 4(3):74–86].
- Ussov WYu, Ryannel YuE, Medvedeva AA, et al. Mammoscintigraphy with  $^{99m}\text{Tc}$ -Technetrit in assessing the state of a primary tumor in breast cancer chemotherapy // Medical vizualisation. 2002; 5:2:86–94. In Russian [Усов В.Ю., Ряннель Ю.Э., Медведева А.А. и др. Маммосцинтиграфия с  $^{99m}\text{Tc}$ -Технетрилом в оценке состояния первичной опухоли при химиотерапии рака молочной железы. *Медицинская визуализация.* 2002; 5:2: 86–94].
- Krzhivitsky PI, Novikov SN, Kanaev SV, et al. SPECT-CT diagnosis od metastatic lymph nodes in breast cancer patients. *Problems in oncology.* 2017; 63:2:261–266. In Russian [Крживицкий П.И., Новиков С.Н., Канаев С.В. и др. ОФЭКТ-КТ в диагностике метастатического поражения лимфатических узлов у больных раком молочной железы. *Вопросы онкологии.* 2017; 63:2:261–266].
- Semiglazov VF, Gorbunova VA, Tyulyandin SA. Chemotherapy of breast cancer: a modern view of the problem. *Medical Council.* 2017; 6:56–60. In Russian [Семиглазов В.Ф., Горбунова В.А., Тюляндин С.А. Химиотерапия рака молочной железы: современный взгляд

на проблему. Медицинский совет. 2017; 6:56–60]. DOI 10.21518/2079-701X-2017-6-56-60.

15. Tudorica A, Oh KY, Chui SY-C, et al. Early Prediction and Evaluation of Breast Cancer Response to Neoadjuvant Chemotherapy Using Quantitative DCE-MRI. *Transl Oncol.* 2016; 9:1:8–17. DOI: 10.1016/j.tranon.2015.11.016.

16. Liang X, Chen X, Yang Z, et al. Early prediction of pathological complete response to neoadjuvant chemotherapy combining DCE-MRI and apparent diffusion coefficient values in breast Cancer. *BMC Cancer.* 2022; 22:1:1250. DOI: 10.1186/s12885-022-10315-x.

17. Wang TC, Huang YH, Huang CS, et al. Computer-aided diagnosis of breast DCE-MRI using pharmacokinetic model and 3-D morphology analysis. *Magn Reson Imaging.* 2014; 32:3:197–205. DOI: 10.1016/j.mri.2013.12.002.

18. MRI with dynamic contrast enhancement in the assessment of axillary lymph nodes in breast cancer after neoadjuvant chemotherapy. P. Y. Grishko, A. S. Petrova, A. V. Komyakhov, A. V. Mishchenko. Collection of scientific papers of the III St. Petersburg International Oncological Forum “White Nights 2017”, St. Petersburg, June 22–24, 2017. Federal State Budgetary Institution “N. N. Petrov Research Institute of Oncology” of the Ministry of Health of the Russian Federation. St. Petersburg: “Problems of Oncology”. 2017. In Russian [МРТ с динамическим контрастным усилением в оценке подмышечных лимфатических узлов при раке молочной железы после неoadjuvantной химиотерапии. П. Ю. Гришко, А. С. Петрова, А. В. Комяхов, А. В. Мищенко. Сборник научных работ III Петербургского Международного онкологического форума «Белые ночи 2017», Санкт-Петербург, 22–24 июня 2017 года. ФГБУ «НИИ онкологии им. Н. Н. Петрова» Минздрава России. СПб: АННОМО «Вопросы онкологии». 2017; 123–124].

#### Информация об авторах:

Усов Владимир Юрьевич, д.м.н., профессор, главный научный сотрудник научно-исследовательского отделения лучевых и инструментальных методов исследования ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России;

Минин Станислав Михайлович, к.м.н., научный сотрудник научно-исследовательского отдела онкологии и радиотерапии Института онкологии и нейрохирургии, ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России;

Никитин Никита Александрович, заведующий рентгеновским отделением ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России;

Ногина Елена Николаевна, заведующий отделением лекарственной и противоопухолевой терапии Института онкологии и нейрохирургии, ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России;

Косарев Илья Александрович, врач — онколог-маммолог Института онкологии и нейрохирургии, ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России;

Кобелев Евгений, к.м.н., младший научный сотрудник научно-исследовательского отделения лучевых и инструментальных методов исследования ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России;

Башкиров Леонид Владимирович, младший научный сотрудник научно-исследовательского отделения лучевых и инструментальных методов исследования ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России;

Анашбаев Жанат Жуманалиевич, врач-радиолог отделения радиотерапии, ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России;

Тарабановская Наталья Анатольевна, к.м.н., научный сотрудник, врач-хирург высшей категории отделения общей онкологии НИИ онкологии — филиала ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН»;

Бабилов Виктор Юрьевич, аспирант НИИ фармакологии и регенеративной медицины им. Е. Д. Гольдберга ФГБНУ «Томский НИМЦ РАН»;

Денисова Наталья Васильевна, д.ф.-м.н., профессор, ведущий научный сотрудник ФГБНУ «Институт теоретической и прикладной механики им. С. А. Христиановича» СО РАН;

Чернышова Алена Леонидовна, д.м.н., профессор РАН, директор Института онкологии и нейрохирургии, ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России;

Чернявский Александр Михайлович, д.м.н., профессор, член-корреспондент РАН, генеральный директор ФГБУ «НМИЦ им. акад. Е. Н. Мешалкина» Минздрава России.

#### Authors information:

Wladimir Yu. Ussov, Doctor of Medical Sciences, Professor, Chief Researcher of the Department of Radiation and Functional Research Methods of the National Medical Research Center named after Academician E. N. Meshalkin;

Stanislav M. Minin, Candidate of Medical Sciences, Researcher of the Research Department of Oncology and Radiotherapy of the Institute of Oncology and Neurosurgery, National Medical Research Center named after Academician E. N. Meshalkin;

Nikita A. Nikitin, head of the X-ray department of the National Medical Research Center named after Academician E. N. Meshalkin;

Elena N. Nogina, Head of the Department of Drug and Antitumor Therapy at the Institute of Oncology and Neurosurgery, National Medical Research Center named after Academician E. N. Meshalkin;

Ilya A. Kosarev, oncologist-mammologist at the Institute of Oncology and Neurosurgery, National Medical Research Center named after Academician E. N. Meshalkin;

Evgeny Kobelev, Candidate of Medical Sciences, Junior Researcher at the Scientific Research Department of Radiation and Instrumental Research Methods of the National Medical Research Center named after Academician E. N. Meshalkin;

Leonid V. Bashkirov, is a junior researcher at the Scientific Research Department of Radiation and Instrumental Research Methods of the National Medical Research Center named after Academician E. N. Meshalkin;

Zhanat Zh. Anashbaev, radiologist of the Radiotherapy Department, National Medical Research Center named after Academician E. N. Meshalkin;

Natalia A. Tarabanovskaya, Candidate of Medical Sciences, Researcher, surgeon of the highest category of the Department of General Oncology of the Research Institute of Oncology of the Tomsk Scientific Research Center of the Russian Academy of Sciences;

Viktor Yu. Babikov, is a postgraduate student at the E. D. Goldberg Research Institute of Pharmacology and Regenerative Medicine of the Tomsk Scientific Research Center of the Russian Academy of Sciences;

Natalia V. Denisova, Doctor of Physical and Mathematical Sciences, Professor, leading researcher at the Institute of Theoretical and Applied Mechanics named after Academician S. A. Khristianovich Siberian Branch of the Russian Academy of Sciences;

Alyona L. Chernyshova, Doctor of Medical Sciences, Professor of the Russian Academy of Sciences, Director of the Institute of Oncology and Neurosurgery, National Medical Research Center named after Academician E. N. Meshalkin;

Aleksandr M. Cherniavskii, Doctor of Medical Sciences, Professor, Corresponding Member of the Russian Academy of Sciences, General Director of the National Medical Research Center named after Academician E. N. Meshalkin.