

СРАВНИТЕЛЬНАЯ ХАРАКТЕРИСТИКА ПАРАМАГНИТНЫХ СРЕДСТВ ВИЗУАЛИЗАЦИИ В ДИАГНОСТИКЕ УЗЛОВЫХ ОБРАЗОВАНИЙ МОЛОЧНЫХ ЖЕЛЕЗ

Рахимжанова Р.И., Даутов Т.Б., Садуакасова А.Б., Байтурлин Ж.Г.

М агнитно-резонансная томография с внутривенным контрастированием была проведена 110 пациентам с узловыми образованиями молочных желез. Исследование осуществлялась на МРТ SIEMENS SYMPHONY с резистивным магнитом 3,0 Т и 1,5 Т. Из 110 обследованных женщин у 64 (58,2%) диагностирована фиброаденома и 46 (41,8%) образование злокачественной природы.

Проведена сравнительная характеристика парамагнитных средств «Магневист» и «Гадовист». Препарат «Гадовист» обладает достоверно более высокой чувствительностью в диагностике узловых образований, что обосновывает приоритетность его использования.

Ключевые слова: молочная железа, узловые образования молочных желез, лучевая диагностика, магнитно-резонансная томография, парамагнитные средства визуализации.

АО «Медицинский Университет Астана»,
АО «Республиканский
диагностический
центр».
г. Астана, Казахстан

COMPARATIVE CHARACTERISTICS OF PARAMAGNETIC CONTRAST AGENTS IN DIAGNOSTICS OF NODULAR BREAST LESIONS

Rakhimzhanova R.I., Dautov T.B., Saduakasova A.B., Bayturlin Zh.G.

М agnetic resonance imaging with intravenous contrast was performed in 110 patients with nodular breast lesions. The study was carried out on MRI SIEMENS SYMPHONY with a resistive magnet 3,0 T and 1,5 T. From 110 women included in the study fibroadenoma was diagnosed in 64 (58,2%), and malignant lesions in 46 (41,8%). The comparative characteristic of paramagnetic "Magnevist" and "Gadovist" were performed in the study. "Gadovist" has significantly higher sensitivity in the diagnosis of nodular breast lesions, that proves the priority of its use.

Keywords: breast, nodular breast lesions, radiologic diagnosis, magnetic resonance imaging, paramagnetic renderer.

Astana Medical
University.
Republican Diagnostic
Centre.
Astana, Kazakhstan

В последнее десятилетие пристальное внимание исследователей привлекают высокотехнологичные методы визуализации, такие как магнитно-резонансная томография (МРТ) [1, 2]. Нарастает тенденция использования срезов от 1 до 2 мм с последующей трехмерной реконструкцией, так как количество очагов контрастной абсорбции зависит от пространственного разрешения. В обозримом будущем вряд ли можно предполагать, что МРТ может быть использована как скрининговый тест. Однако в научных целях целесообразно провести выбор приоритетного контрастного препарата для усиления изображения при МРТ в диагностике узловых образований молочных желез.

Материал и методы.

МРТ с внутривенным контрастированием была проведена 110 пациентам с узловыми образованиями молочных желез. Исследование осуществлялась на МРТ SIEMENS SYMPHONY с резистивным магнитом 3,0 Т и 1,5 Т. Из 110 обследованных женщин у 64 (58,2 %) диагностирована фиброаденома и 46 (41,8 %) образование злокачественной природы.

При контрастном усилении использовали магнитно-резонансные контрастные средства (МРКС) в стандартной дозе 0,1 ммоль на 1 кг веса «Магневист», «Гадовист» (Schering, Германия). Для сравнения эффективности МРКС 24 женщинам, при их информированном согласии, при первичной диагностике был введен «Маг-

невист», через 5 дней осуществлялась повторная магнитно-резонансная маммография (МРМ) с введением МРКС «Гадовист». У всех 24 пациентов диагноз рака молочной железы верифицирован цитологическим исследованием пунктата опухоли.

Результаты и обсуждение.

Широкое внедрение МРТ с контрастным усилением в отечественной медицине сдерживается как недостаточной доступностью МРТ-аппаратов, так и слабой осведомленностью специалистов о высокой диагностической эффективности этого метода. Другой факт – это разночтения в определении методических особенностей проведения исследования с введением контрастных парамагнитных веществ и без их использования. По литературным данным [3], исследование молочных желез не должно проводиться на низкопольных магнитных МР-системах.

Главная цель МР-обследования молочных желез заключается в обнаружении или исключении злокачественного образования.

При применении МРМ с контрастным усилением (КУ) обязательно следует учитывать фазу менструального цикла, а также наличие или отсутствие приема пациенткой гормональных препаратов, например, заместительной гормонотерапии. Исследование молочных желез мы проводили в первую фазу менструального цикла (на 5-12 день), так как во второй фазе, под влиянием гормональных воздействий, отмечается увеличение объема и плотности желез за счёт кровенаполнения и повышения гидрофильности тканей.

При МРТ, до применения постпроцессорной обработки возможно получение информации, по которой косвенно можно судить в пользу доброкачественной или злокачественной природы образования. Поэтому, для оптимизации дифференциальной диагностики необходима дополнительная информация, которую возможно получить при наблюдении за кинетикой контрастирования – скорости нарастания интенсивности МР-сигнала (накопление контрастного вещества) на T1-взвешенном изображении (ВИ) и скорости ее снижения (вымывания) контрастного средства узловым образованием и построением кривых «интенсивность сигнал-время». Необходимость искусственного контрастирования при МРТ молочной железы обусловлено тем, что ткани молочной железы имеют практически одну и ту же концентрацию протонов, или протонную плотность, и близкие физические свойства, от которых и зависит интенсивность сигнала.

По данным профессора Труфанова Г.Е. (2006 г.) [4], при злокачественных образованиях позднее усиление наблюдается в 12% случаев карцином молочных желез. На основании этого

автор утверждает, что в связи наличием медленно контрастирующихся карцином, позднее усиление, являющееся характерным для доброкачественных опухолей, нельзя считать признаком, позволяющим проводить дифференциальную диагностику и исключать злокачественность процесса.

После внедрения в клиническую практику первого МРКС «Магневист» (гадопентат димеглюмина), было много сообщений об увеличении с его помощью диагностических возможностей визуализации молочной железы. Так, по данным Neubauer H., et al. (2003), использование «Магневиста» позволило получить достаточное временное и пространственное разрешение при визуализации структуры молочной железы и выявлять карциномы размером до 3 мм [5]. Авторы отметили, что при анализе изменения интенсивности МР-сигнала через короткие периоды после введения препарата «Магневист», возможно более надежно дифференцировать патологические очаги от нормальной ткани. Интенсивность сигнала значительно быстрее достигала максимума (в первые 1-2 минуты) в злокачественных образованиях, чем в доброкачественных опухолях.

Первый опыт других ученых показал, что МРКС «Магневист» контрастирует доброкачественные образования, такие как фиброаденомы, фиброзно-кистозные изменения, рубцы, а так же очаги мастита [6]. Однако, было замечено, что контрастирование происходит через большее время после введения МРКС и с другой динамикой изменения интенсивности контрастирования.

Достоверность диагноза повышается при наблюдении за кинетикой контрастирования – скорости увеличения МР-сигнала (накопление МРКС) на T1-ВИ и скорости его снижения (вымывание МРКС). Это связано с тем, что опухолевый процесс характеризуется активным ангиогенезом и повышенной сосудистой проницаемостью, что обуславливает более активную динамику изменения МР сигнала, связанную с повышением скорости накопления и высвобождения низкомолекулярных веществ, какими и являются МРКС.

Парамагнитные контрастные препараты содержат ионы гадолиния, который укорачивает время релаксации возбужденных ядер атомов, увеличивая интенсивность сигнала и повышая контрастность изображения определенных тканей при использовании соответствующей последовательности сканирования. В основе дифференциальной диагностики образований в ткани молочных желез лежат сосудистые изменения в опухолевой ткани. Чем выше пористость сосудистой стенки, тем быстрее и в большей степени МРКС проникает через стенку капилляров, накапливаясь по градиенту кон-

Таблица №1. Количественные параметры интенсивности МР-сигнала и времени при использовании МРКС «Магневист» и «Гадовист».

№ исследования	Количественные параметры интенсивности МР-сигнала			Количественные параметры времени			
	до введения МРКС	после введения МРКС		время достижения максимума (мин)		время вымывания (мин)	
		Магневист	Гадовист	Магневист	Гадовист	Магневист	Гадовист
1	46	299,8	395,8	4,2	2	8	6
2	127,4	245,4	397,6	3,6	2,5	9	4
3	41	119,3	287,4	4	3	10	5
4	56,4	158,6	549,8	4	3,2	6,5	6,5
5	136,6	346,6	422,2	4	2	8	7
6	112,5	323,4	389	5	2	12	4
7	88,4	244,2	346,6	4,8	4,2	8	6,2
8	89,6	156,8	296,4	4,8	3	7	6,6
9	43,4	128,2	265,6	3,5	2	9	3,7
10	82	222,4	344	4	2	8	4
11	129	303,4	387,5	5	2,2	7,5	5,5
12	133,4	298,2	486,2	4	3,6	6,5	6,5
M±m		245,3±7,8	368,4±60,3	4,2±0,5	2,8±0,7	8,6±1,6	5,2±1,3

центрации во внеклеточном пространстве. При МРТ молочных желез, из-за характерной сосудистой сети опухоли и наличия внеклеточной жидкости, происходит разное накопление контрастного препарата в опухолевом субстрате [2].

В опухолевой ткани фактором, лимитирующим накопление МРКС, обычно является объем кровотока. В фиброаденомах, в отличие от образований злокачественной природы, проницаемость капилляров снижена и именно ее величина определяет степень накопления МРКС. Интенсивность сигнала в тканях молочной железы зависит от ряда физиологических и технико-физических факторов: величины перфузии, проницаемости капилляров для МРКС, объема межтканевой жидкости, исходной величины T1 ткани, дозы МРКС, используемой импульсной последовательности и ее параметров, технических характеристик МР-томографа.

В клинической практике Сергеевым П.В. и Пановым В.О. с соавторами (2005) при использовании МРМ с контрастным усилением, было показано наличие корреляций между морфологическими изменениями, определяемыми с помощью гистологических исследований и данными лучевой диагностики [7]. Более быстрая визуализация кольца вокруг опухоли коррелирует с высокой плотностью сосудов на периферии и ее снижением по направлению к центру образования, увеличением экспрессии сосудистого фактора; роста эндотелия, с низким количеством фиброзных элементов и относительно небольшим количеством участков ра-

ковых клеток. Замедление увеличения сигнала на периферии опухоли коррелирует с большим количеством фиброзных элементов и обширным воспалительным инфильтратом. Замедленное увеличение сигнала в центральных областях наблюдается при наличии внутреннего фиброза и / или некроза.

По литературным данным, отмечена некоторая разница в контрастировании доброкачественных и злокачественных образований выше упомянутыми средствами [3]. Так, авторы при исследовании на МР-томографе с напряженностью магнитного поля 1,5 Т трех пациентов с фиброаденомами, которым были введены поэтапно «Магневист» и «Гадовист», сделали предположение о большей специфичности МРКС «Гадовист» в диагностике фиброаденом. Исследователи основывались на регистрации времени накопления и времени вымывания препаратов. Такое заключение российских ученых вызвало у нас интерес, и мы решили провести свои наблюдения.

Поэтому, одна из задач нашей работы состояла в проведении сравнительной характеристики между МРКС. Мы располагали препаратами «Магневист» и «Гадовист» (Шеринг, Германия). Современные сверхбыстрые импульсные последовательности позволяют в непрерывном режиме следить за изменением интенсивности сигнала в зоне интереса и делать однозначные выводы не только о природе патологии, но и васкуляризации некоторых опухолей, а также о прогнозе развития заболевания. Изучая процесс контрастирования в динамике,

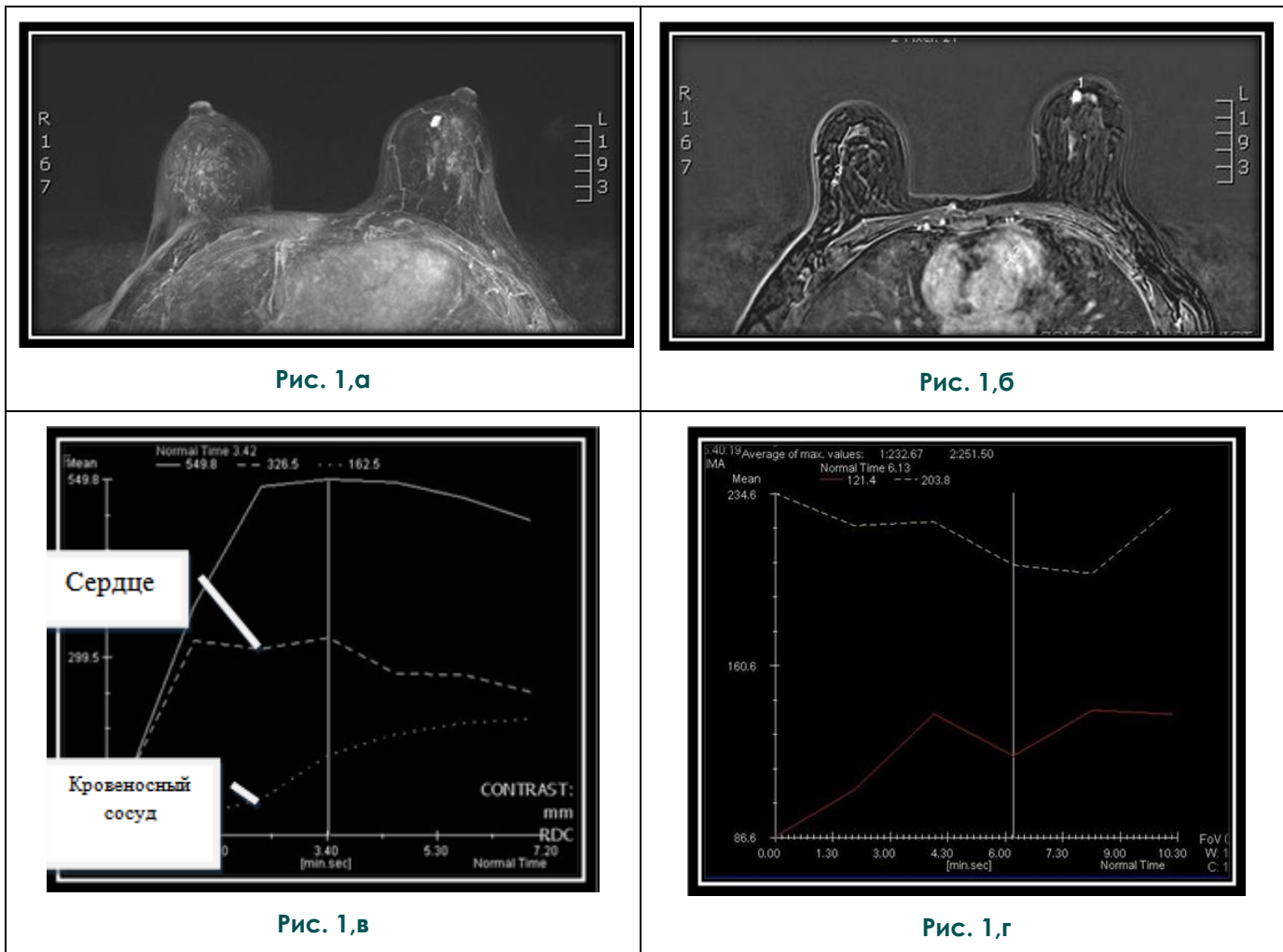


Рис. 1. Магнитно-резонансная маммография с контрастным усилением (пациентка С., 47 лет – озлокачествившаяся фиброаденома).

а. Динамическая программа с трехмерной 3D импульсной последовательности градиентной эхо с получением серии T1-ВИ с подавлением сигнала от жира; б. Постпроцессорная обработка изображений с указанием участка для графического отображения кинетики контрастных веществ; в. Кривая «интенсивность сигнала-время» при введении «Магневист»; г. Кривая «интенсивность сигнала-время» при введении «Гадовист».

можно значительно увеличить объем диагностической информации. Сравнение парамагнетических средств проводили на МР-томографе с напряженностью магнитного поля 3Т. Динамическая программа с контрастным усилением проводилась в трехмерной 3D импульсной последовательности градиентной эхо с получением серии T1-ВИ с подавлением сигнала от жира. Использовалось наилучшее пространственное и временное разрешение: толщина среза 2 мм, временное эхо TE – 3,5 мс, время повторения импульсов TR – 600 мс, размерность матрицы сканирования 512x512 пиксель. Постпроцессорная обработка полученных данных включала: вычитание «преконтрастных» изображений из всех «постконтрастных» маммограмм, получение динамических кривых, образование трехмерных изображений с помощью процедуры MIP – Maximum Intensity Projection. Построение MIP-реконструкций позволяло отчетливо

визуализировать кровеносные сосуды, питающие ткань молочных желез, а также опухоль, накапливающую контрастное вещество.

Субтракционные изображения подвергали количественному анализу и документировали на снимках вместе с изображениями, полученными до и после контрастирования.

Критериями включения в группу для исследования были:

- информированное согласие женщины на участие в исследовании;
 - возраст пациентки, не моложе 16 лет и не старше 65 лет;
 - подтвержденные морфологические данные;
 - отсутствие приема гормональных препаратов.
- Количественные параметры интенсивности МР-сигнала и времени представлены в таблице 1.

Как видно из таблицы, имеются различия в величинах, отражающих интенсивность накопления МРКС. Так, при применении «Гад-

вист», при достижении максимального значения, интенсивность сигнала больше на 33% интенсивности МР-сигнала при введении МРКС «Магневист». При времени достижения максимума у двух МРКС: «Магневист» – 4,2±0,5 мин, «Гадовист» – 2,8±0,7 мин, фаза вымывания разная: 8,6±1,6 мин и 5,2±1,3 мин, соответственно. Фаза вымывания «Магневиста» выявлялась к 8-10 минуте, что обычно рассматривается как патогномоничный показатель доброкачественности, зачастую, данное обстоятельство заставляет врача сомневаться в установлении природы образования. Напротив, на кривой изменения интенсивности сигнала от опухоли после введения «Гадовиста» уменьшения МР-сигнала в среднем к 4 минуте, что явилось первым признаком злокачественности процесса (рисунок 1).

Разницу в количественных величинах максимального накопления контрастных веществ можно объяснить их характерными фармакологическими свойствами – «Гадовист» (гадобутрол) свойственна большая T1-релаксационная способность по сравнению с «Магневист». Так, показатели релаксационной активности в плазме составляют 5,6 и 4,8 мМ-1 с-1, соответственно.

Уникальность молекулы гадобутрола, как нейтральной молекулы, в которой положительный заряд гадолия сбалансирован отрицательным зарядом трех внутренних карбоксильных групп, состоит в том, что, несмотря на двойную концентрацию, «Гадовист 1,0» имеет значения осмолярности и вязкости, которые находятся в пределах, соответствующих хорошей переносимости для внутривенных контрастных средств [8]. Немаловажным является факт двойной концентрации гадолия в препарате «Гадовист».

Кнопф М.В. et al. (2003), проанализировав результаты динамической МРМ с КУ исследований на 266 женщинах, предложили классификацию различных форм кривых зависимостей интенсивности сигнала от времени [9]. Авторы использовали МР-томограф с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Двухмерное изображение после болюсного внутривенного введения «Магневиста» (0,1 ммоль/кг) и последующего введения физиологического раствора (10 мл) исследователи получали, применяя следующие параметры: время повторения – 220 мсек, время эхо – 4,5 сек, угол отклонения – 80°, матрица накопления – 256x320, толщина среза – 4 мм. Относительное увеличение интенсивности сигнала E после введения МРКС в зоне поражения, рассчитывали по формуле (1).

$$E = \frac{(SIc - SI)}{SI} \times 100$$

где SI и SIc – интенсивности МР-сигнала до и после введения МРКС, соответственно.

Исходя из полученных результатов авторами, все виды кривых были классифицированы на 3 типа по характеру хода кривых в среднюю и позднюю фазы после введения МРКС: I тип – кривая постоянного роста; II тип – кривая с формированием плато; III тип – кривая вымывания с выраженным максимумом и быстрым снижением амплитуды МР-сигнала. При сопоставлении клинического диагноза (по данным гистологических исследований) и формы кривых было выявлено, что кривая I типа преимущественно соответствует доброкачественным солидным опухолям, кривая II типа – предположительно злокачественным опухолям, кривая III типа – злокачественным образованиям. При этом чувствительность, специфичность и точность динамической МРМ с КУ составила 91%, 83% и 86%, соответственно. Авторы заключили, что форма кривой зависимости МР-сигнала от времени является важным фактором, позволяющим дифференцировать злокачественные образования от доброкачественных.

В своей работе Szabo В.К. et al. сопоставили трехмерные 3D МРМ T1-ВИ после внутривенного болюсного введения «Магневиста» в дозе 0,2 ммоль/кг в течение 30 сек с последующим введением 20 мл физиологического раствора с данными оценки классических критериев диагноза [10]. Авторы при анализе полученных данных, кроме величины увеличения интенсивности сигнала (SIp) определяли Tr – время от введения МРКС до максимального увеличения сигнала и скорость нарастания МР-сигнала по формуле: SIp/Tr. Величина отношений SIp/Tr² отражает скорость убывания МР-сигнала, где Tr² – время вымывания контрастного вещества. Работа была основана на анализе опухолей злокачественной природы. Согласно проведенному многовариантному регрессионному анализу данных кинетики визуализации, результатов гистологии и определения биохимических анализов, степень увеличения сигнала кольцевой структуры вокруг опухоли представляет собой значимый и независимый предиктор трех других прогностических факторов: степени злокачественности по гистологической шкале (p = 0,02), экспрессии эстрогенных рецепторов (p = 0,007) и уровня маркера пролиферации. Величина Tr также коррелировала с данными гистопатологии (p = 0,02) и статусом эстрогенных рецепторов (p = 0,017).

Ссылаясь на приведенные данные других исследователей [9, 10], мы произвели расчет скорости нарастания и убывания МР-сигнала при введении МРКС «Магневист» и «Гадовист». Полученные данные представлены в таблице 2. Из данных таблицы 2 следует, что скорость нарастания и убывания МР-сигнала при введе-

Таблица №2. Количественные параметры интенсивности МР-сигнала

№ исследования	Скорость нарастания МР-сигнала		Скорость убывания МР-сигнала	
	Магневист	Гадовист	Магневист	Гадовист
1	74,95	94,23	9,42	37,48
2	98,16	110,4	12,27	27,27
3	39,76	71,85	4,49	11,93
4	61	109,55	7,83	28,47
5	86,65	100,6	9,15	43,33
6	64,68	77,8	4,32	26,95
7	46,96	72,2	5,55	30,53
8	52,26	61,75	5,23	22,40
9	36,6	104,45	11,61	14,24
10	55,6	86	7,82	27,80
11	75,85	77,5	4,84	40,45
12	82,83	121,5	8,10	45,88
M±m	64,6±18,5	90,7±18,0	7,5±2,6	29,7±10,2

нии «Гадовиста» больше, чем при использовании «Магневиста». Большую скорость нарастания МР-сигнала у «Гадовиста» мы связываем с двойной концентрацией гадолиниевых соединений и увеличенной способностью релаксационного воздействия гадобутрола. В практической деятельности, при дифференциальной диагностике природы заболеваний, врач ориентируется не только на время достижения максимальной интенсивности контрастного вещества, но, в основном, на время и интенсивность вымывания контраста с ткани опухоли. Как показывают проведенные исследования, по скорости убывания МР-сигнала, которая прямо пропорциональна времени вымывания препарата из ткани узлового образования, при введении МРКС «Гадовист» можно было более достоверно и точнее судить о злокачественной природе образований.

Таким образом, беря во внимание особенность строения опухолей молочных желез от преобладания типа ткани, возможно получение разных характеристик контрастного усиления с применением выше указанных МРКС. При постпроцессинговой обработке результатов МРТ (ЗТ) и построения кривых накопления, выявлены различия во времени вымывания из ткани опухоли сравниваемых парамагнитных средств. При анализе полученных данных, для исключения дополнительных неконтролируемых в эксперименте факторов, все исследования проводились на абсолютно идентичных группах, в

расчете времени вымывания препаратов мы получили значение t-критерия Стьюдента (2,15), которое граничит с уровнем значимости $p < 0,05$. При анализе качественных признаков и вычисления χ^2 получено значение (6,44), которое свидетельствует о степени достоверности $p < 0,05$. Таким образом, препарат «Гадовист» обладает достоверно более высокой чувствительностью в диагностике узловых образований, что обосновывает приоритетность его использования.

В нашем исследовании чувствительность МРМ с КУ составила – 97 %, точность – 94 %, специфичность метода – 87 %.

Таким образом, МРМ с КУ значительно информативней, чем МРМ без введения МРКС, в результате чего последняя может быть использована к применению весьма ограниченно, например, для уточнения локализации уже выявленных опухолей. Наше исследование показало, что МРМ с КУ позволяет идентифицировать клинически скрытые узловые образования молочных желез, а значит, наиболее эффективно помогает планировать вид и объем лечения. Важно, что при проведении МРМ с КУ пациенты не подвергаются воздействию ионизирующего излучения. В результате этого, в последнее время МРМ с КУ из дополнительного метода в маммологии переходит в один из самых информативных методов, особенно у молодых пациентов с развитой железистой тканью.

Список литературы:

1. Kerslake R.W., Fox J.N., Carleton P.J. et al. Dynamic contrast - enhanced and fat suppressed magnetic resonance imaging in suspected recurrent carcinoma of the breast: preliminary experience // *Br. J. Radiol.* - 2004. - Vol. 67. - P. 1158-1168.
2. White-Nunes L., Schnall M. D., Orel S.G. et al. Breast MR imaging interpretation model // *Radiology.* - 2007. - Vol. 202. - P. 833-841.
3. Кулаков В.И., Панов В.О., Волобуев А.И. и др. Методические особенности проведения магнитно-резонансной маммографии // *Вестник рентгенологии и радиологии.* - 2006. - № 1. - С. 4-18.
4. Пинхосевич Е.Г., Синицин В.А., Бурдина Л.М. Основные проблемы развития маммологии // *Маммология.* - 1995. - № 1. - С. 4-11.
5. Neubauer H., Li M., Kuehneheid R. et al. High grade and non-high grade carcinoma in situ on dynamic MR mammography: characteristics findings for signal increase and morphological pattern of enhancement // *Br. J. Radiol.* - 2003. - Vol. 76. P. 3-12.
6. Heywang-Kobrunner S.H., Pickauth D., Oelliner H. Breast . In *Magnevist Monograph.* Ed. R. Felix. 4th edition. Blackwell Science. - Berlin-Vienna, 2001. - P. 107-115.
7. Сергеев П.В., Панов В.О., Волобуев А.И. и др. Новые технологии в диагностике опухолевых образований молочной железы с использованием магнитно-резонансных контрастных средств // *Медицинская визуализация.* - 2005. - № 3. - С. 104-119.
8. Tweedle M.F. Physicochemical properties of gadoteridol and other magnetic resonance contrast agents // *Invest Radiol.* - 1992. - Suppl. 1. - P. 2-6.
9. Knopp M.V., Bourne M.W., Sardanelli F. Gadobenate dimeglumine enhanced MRI of the breast: Analysis of Dose Response and Comparison with Gadopentetate Dimeglumine // *AJR.* - 2003. - Vol. 181. - P. 663-676.
10. Szabo B.K., Aspelin P., Wiberg M.K. et al. Invasive breast cancer: correlation of dynamic MR features with prognostic factors // *Eur. Radiol.* - 2003. - Vol. 13. P. 2425-2435.