

Применение низкопольной контрастированной МРТ грудной клетки в диагностике и оценке распространенности рака молочной железы

Усов В. Ю., НИИ кардиологии СО РАМН

Белянин М. А., Томский политехнический университет

Красулина Н. А., НИИ онкологии СО РАМН

Староха В. В., Коломиец С. А., Областной онкологический диспансер, Томск, Россия.

Diagnostic evaluation of whole-chest contrast-enhanced low-field MRI in detection and diagnosis of extent of breast cancer

W.Yu. Ussov, M.L.Belyanin, N.A.Krassulina, V.V.Starokha, S.A.Kolomiets

Реферат

Определены возможности диагностики низкопольной контрастированной МРТ грудной клетки для диагностики рака молочной железы и выявления поражения лимфоузлов. Исследование было выполнено у 14 пациенток с опухолевым поражением молочной железы стадий T1-3N1-3M0. Контрастирование проводилось с использованием общедоступных препаратов-парамагнетиков в концентрации 0,5М (Магневист, Омнискан, Дотарем, Цикломанг, Вьюгам) с введением препарата внутривенно в дозировке 2 мл 0,5М раствора на 10 кг веса тела. В 13 из 14 случаях удалось правильно классифицировать характер и расположение опухолевого узла (т.е. с чувствительностью 93%). Минимальное опухолевое поражение лимфоузлов, определенное при помощи данной техники, составило менее 7 мм. Сделано заключение о том, что применение низкопольной контрастированной МРТ грудной клетки может быть использовано для визуализации метастатически пораженных лимфоузлов, и есть необходимость проведения межцентрового исследования.

Ключевые слова: Рак молочной железы, метастазирование, МРТ, парамагнитное контрастирование.

Abstract

There were evaluated the diagnostic abilities of contrast – enhanced low-field MRI of the whole chest for the diagnosis of breast cancer and for detection of involvement of lymph nodes. Nonspecific 0,5M paramagnetic contrast agents (Magnevist, Omniscan, Dotarem, Ciclomang, Viewgam) were employed in 14 ladies with T1-3N1-3M0 breast cancer for the contrast enhancement of the tumour structures in T1-weighted spin-echo MRI (TR=450ms, TE=25ms). The dose of paramagnetic was as high as 2 ml of 0,5M solution per 10 kg of body weight. Both primary tumor and metastatic lymph nodes were detected with sensitivity and specificity over 93%. The smallest involved lymph node revealed with the technique was as small as 7 mm. Hencefore we conclude the whole chest low-field MRI with paramagnetic contrast enhancement can be employed for diagnosis of extent of lymph node metastatic spread in breast cancer and is worth further testing in multicenter trial.

Keywords: Breast cancer, metastatic spread, MRI, paramagnetic enhancement.

Введение

Рак молочной железы (РМЖ) продолжает оставаться одной из наиболее распространенных опухолей, и одной из ведущих причин смертности жен-

щин в возрасте 25-55 лет [1]. Поэтому важность как можно более ранней диагностики и максимально точной оценки анатомической распространенности

опухолевого процесса очевидны. Методы комплексной лучевой диагностики с помощью рентгеновской маммографии, ультразвукового исследования, маммосцинтиграфии и выполняемой на их основе биопсии с морфологическим исследованием позволяют установить факт наличия опухоли молочной железы с чувствительностью и специфичностью, близкими к 100% [2].

Поэтому особое значение приобретают не только и не столько возможности эффективной лучевой диагностики первичной опухоли молочной железы, но и точной топической оценки анатомической распространенности неопластического процесса.

В первую очередь это касается визуализации опухолевого поражения лимфоузлов по ходу основных путей лимфооттока [3].

Методы МРТ, в особенности при использовании динамических контрастированных методик, позволяют с высокой чувствительностью и специфичностью выявить первичное поражение молочной железы при злокачественных опухолях, причем как очаговом, так и при мультиузловом и при двустороннем поражении [4].

Однако диагностика поражения лимфоузлов метастатическим процессом осуществляется куда менее уверенно. Это связано в первую очередь с отсутствием в массовой практике катушек, которые бы обеспечивали одновременно возможность естественной визуализации молочных желез в положении лежа на животе и в то же время - визуализацию структур подмышечных впадин и грудной клетки.

Приемные радиочастотные катушки для МРТ всего тела или грудной клетки обеспечивают высокое качество ви-

зуализации структур грудной стенки и позвоночника, но для исследований молочных желез обычно не применяются. Кроме того, исследование молочных желез является сегодня общепринятой прерогативой применения высокопольных МР-томографов [4].

Однако значительная распространенность низкопольных томографов, их надежность, относительная дешевизна в практическом применении, а также наличие надежных помехоустойчивых радиочастотных катушек, позволяющих визуализировать структуры грудной клетки с высоким качеством как в режиме синхронизации с дыханием, так и даже без него, ставят практический вопрос о возможности использования низкопольных МР-томографов для одновременной визуализации первичного опухолевого поражения молочной железы и оценки распространенности лимфогенного метастазирования средствами контрастированной МРТ.

Поэтому мы изучили возможность использования контрастированной МР-томографии грудной клетки, выполняемой с помощью низкопольного МР-томографа, для оценки распространенности опухолевого поражения при РМЖ.

Материал и методы

Пациенты. Исследование было выполнено у 14 пациенток с впервые выявленным односторонним опухолевым поражением молочной железы стадий T1-3N1-3M0.

Все пациентки были обследованы по единому протоколу, включавшему клинический осмотр, рентгеновскую маммографию по стандартной методике [2], сцинтиграфию скелета с ^{99m}Tc-пирофосфатом и ультразвуковое исследование с тонкоигольной биопсией и после-

дующим цитологическим исследованием выявленных узловых новообразований молочных желез и подмышечных областей. У всех впоследствии было проведено радикальное хирургическое вмешательство — радикальная мастэктомия или секторальная резекция молочной железы. Диагноз РМЖ был подтвержден по данным гистологического исследования резекционного материала.

В качестве контрольной группы было обследовано 9 пациенток без патологии молочной железы.

Методика проведения и оценки результатов МРТ

Контрастированная магнитно-резонансная томография грудной клетки была проведена во всех случаях с использованием низкочастотного открытого МР-томографа с напряженностью поля 0,22Т (Магнетом Опен, производства Siemens Medical), с поперечным размером катушки для всего тела 48 см, позволявшим полностью охватить объем грудной клетки, а кроме того, не сдавливать молочные железы катушкой при свободном расположении пациентки лежа на спине.

Исследование проводилось в T1- и T2- взвешенном спин-эхо режиме с получением аксиальных и фронтальных срезов; при этом пациентка располагалась лежа на спине, с полным охватом катушкой для исследования всего тела области грудной клетки, верхней части брюшной полости и нижних отделов области шеи.

Первоначально проводилось исходное исследование в аксиальных и фронтальных плоскостях с полным охватом как области собственно паренхимы молочной железы, так и подмышечных впадин, подключичных областей и груд-

ной клетки в целом. Параметры T1-взвешенного исследования составляли: TR= 420 – 500 мс, TE = 25 мс, при записи в матрицу 256x256, при толщине среза 5-6 мм, при межсрезовом расстоянии 0-1 мм. Исследование проводилось без синхронизации с ЭКГ. При T2-взвешенном исследовании: TR = 3500 -5000 мс, TE = 125 мс, с записью в матрицу 256x256 и толщиной среза 8 мм.

Контрастирование проводилось с использованием общедоступных препаратов-парамагнетиков в концентрации 0,5М (Магневист, Омнискан, Дотарем, Цикломанг, Вьюгам), с введением препарата внутривенно в дозировке 2 мл 0,5М раствора на 10 кг веса тела. Спустя 5-9 мин после инъекции контраста проводилось повторное МР-томографическое исследование в том же положении тела пациентки и с использованием тех же параметров исследования, что и до контрастирования. Суммарная продолжительность исследования во всех случаях не превышала 42-45 мин (в среднем 39±3 мин).

Исходное неконтрастированное МР-томографическое исследование и затем контрастированная МРТ проводились в рамках одной последовательности протоколов МРТ, по возможности без смещения тела пациента, при одинаковом расположении срезов томограмм до и после контрастирования.

Оценка результатов осуществлялась визуально двумя неинформированными о детальном клиническом диагнозе рентгенологами.

Наряду с визуальной оценкой картины исходной и контрастированной МРТ и выделением первичного узла опухоли и пораженных лимфоузлов по данным аксиальных и фронтальных срезов проводилась также количественная оценка

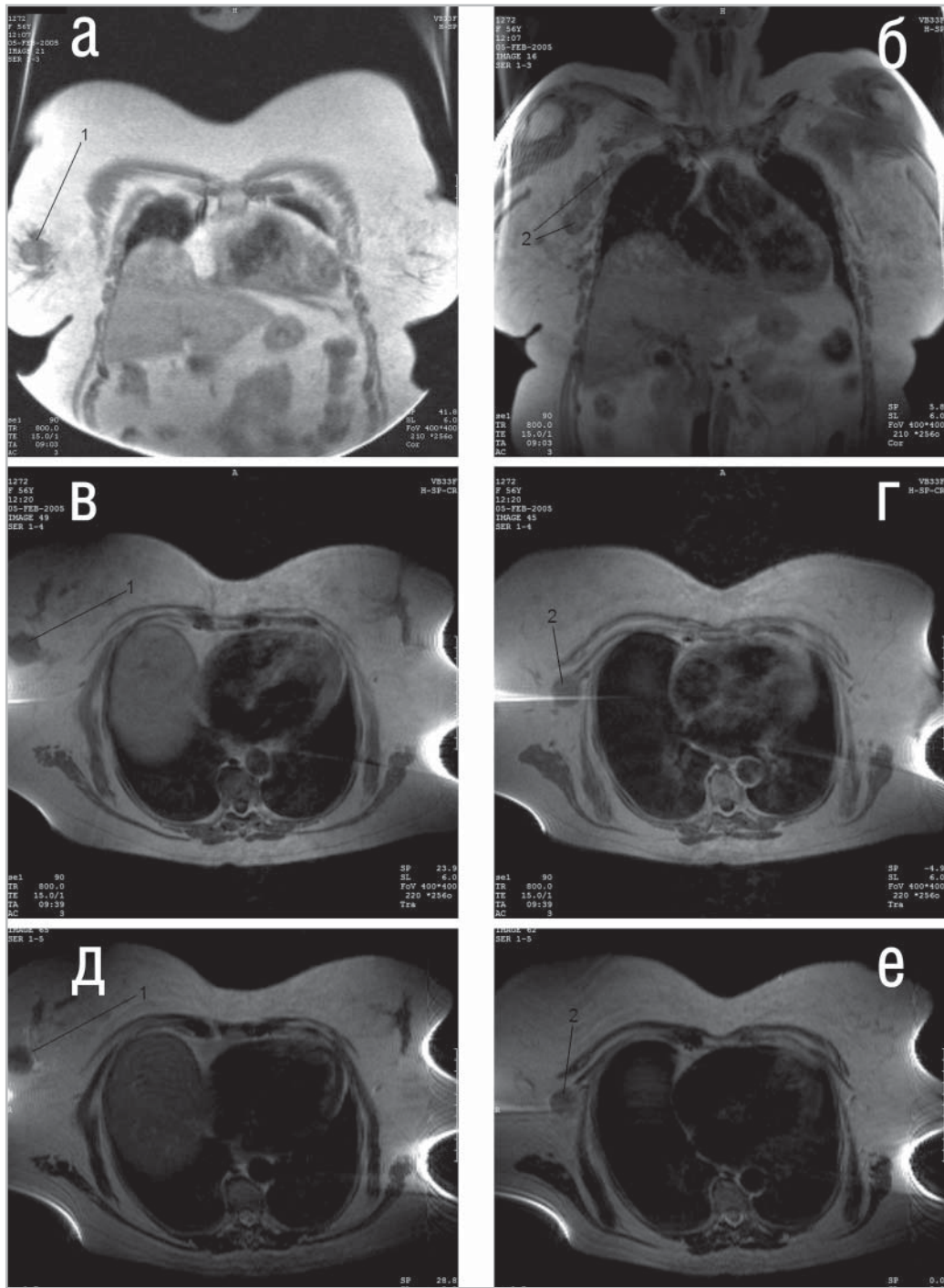


Рис. 1. Визуальная картина оценки распространенности злокачественного опухолевого поражения при раке правой молочной железы T2N3M0, у пациентки, обследованной на низкопольном МР-томографе, с полным охватом области грудной клетки. Картина T1-взв. фронтальных (а, б), T1-взв. аксиальных (в, г) и T2-взвешенных аксиальных (в, г) томосрезов МРТ. При МРТ до использования парамагнитного контрастирования визуализируется как первичное опухолевое поражение (указатель 1 на рис. 1а,в,д), так и поражение аксиальных лимфоузлов по ходу малой грудной мышцы (указатель 2 на рис 1 б, г, е).

накопления контраста-парамагнетика, с расчетом индекса усиления изображения, как $IУ = (Интенсивность\ T1-взв.\ MPT_{Контраст}) / (Интенсивность\ T1-взв.\ MPT_{Исходн})$.

Статистическая обработка результатов проводилась с использованием критерия Стьюдента для парных и непарных выборок [5].

Результаты

В качестве критериев опухолевого поражения по результатам предварительных пилотных обследований и по аналогии с исследованиями на высокопольных МР-томографах [6], как для первичных новообразований, так и для метастазов в лимфоузлы принималось наличие узлового патологического новообразования, которое при парамагнитном контрастировании в T1-взвешенном режиме или в режиме T1-обратное время восстановления (T1-irm) изменяло свою интенсивность (несомненно для анализирующего картину врача-рентгенолога).

В нашем исследовании у пациенток с опухолевым поражением молочной железы удалось правильно классифицировать характер и расположение опухолевого узла по данным контрастированного МРТ-исследования в 13 случаях из 14 (т.е. с чувствительностью 93 %).

Специфичность составила $89\% = 8/9$. При этом первичное опухолевое узловое поражение собственно молочной железы достоверно визуализировалось уже в исходном неконтрастированном исследовании, как в T1-, так и T2-взвешенном режиме (рис.1 а, в, д).

Пораженные лимфоузлы в аксиллярной области визуализировались также достоверно, тоже с чувствительностью, превосходящей 89 %, не различаясь достоверно для групп лимфоузлов, распо-

ложенных медиально, на уровне и латеральнее малой грудной мышцы. Узловое поражение лимфоузлов визуализировалось при неконтрастированной МРТ даже в отсутствие синхронизации с дыханием с достаточно высоким качеством изображения (рис. 1 б г, д). В отсутствие подавления (преднасыщения) жировой ткани пораженные лимфоузлы тем не менее были видны во всех случаях, когда поперечные размеры пораженных лимфоузлов были более 8 мм.

Введение контраста-парамагнетика приводило к достоверному усилению интенсивности T1-взвешенного изображения исключительно в области собственно первичной опухоли и пораженных лимфоузлов, но не в области каких либо нормальных анатомических структур, как на аксиальных, так и на сагиттальных срезах МРТ (табл. 1, 2, рис. 2).

В то же время контрастирование парамагнетиком в области опухолевых структур характеризовалось высокодостоверным изменением интенсивности T1-взв. изображения — показателя индекса усиления.

При этом не было выявлено достоверной разницы в диагностических показателях между различными анатомическими расположениями томосрезом МРТ (табл. 1, 2, рис. 2).

Визуально при контрастировании удалось визуализировать в 7 случаях метастатическое опухолевое поражение лимфоузлов размерами 5 - 9 мм (рис. 3). При этом контрастное усиление наиболее интенсивно отмечалось по периферии пораженного лимфоузла, тогда как в центральных отделах пораженного лимфоузла усиления не отмечалось, в соответствии с характером опухолевой васкуляризации [7]. У двух пациенток наряду с онкологическим заболеванием

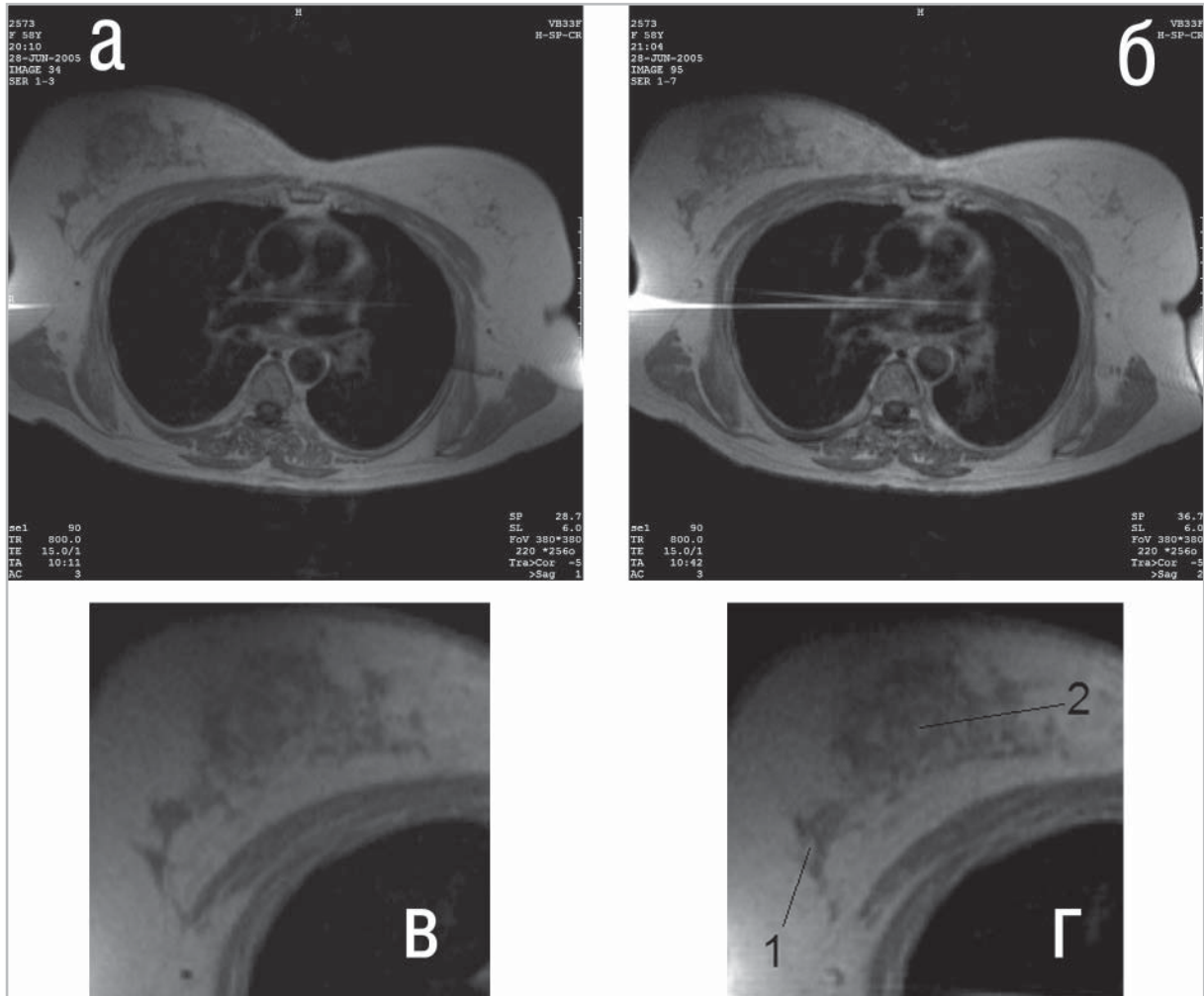


Рис. 2. Визуальная картина парамагнитного контрастирования опухоли правосторонней молочной железы на аксиальных T1-взвешенных срезах грудной клетки. T1-взв. МРТ до (1а, 1в) и после (1б, 1г) парамагнитного контрастирования, при отечно-инfiltrативной опухоли, с распространением на близлежащие лимфоузлы (Т3N1M0). Рис.1а и 1б – нативные аксиальные срезы грудной клетки на уровне Th3. Рис 1в и 1г – выделенные области правосторонней молочной железы, с охватом опухоли и сторожевого лимфоузла. Отмечается усиление изображения проксимального к опухоли «сторожевого» лимфоузла (указатель 1 на рис. 2 г). Собственно первичная пухоль до 42-48 мм в поперечнике накапливает контраст по типу множественных пятен в толще и по периферии опухолевой ткани (указатель 2 рис. 2 б, г).

имело место сочетание остеохондроза шейного отдела позвоночника 3-4 периода и плечелопаточного периартрита на стороне опухоли, вне обострения.

В обоих случаях не было выявлено какого либо достоверного накопления контраста в области этих патологических процессов.

Изменения изображения опухолевых структур при парамагнитном контрастировании в статическом T1 –взв. режиме на фронтальных срезах. Дозировка контраста – парамагнетика 2 мл 0,5М раствора на 10 кг массы тела. Интенсивность T1 –взв. МРТ в аппаратных единицах. Результаты представлены как среднее ± дисперсия.

Таблица 1.

| Область контрастирования | Исходная | После контрастирования | Коэффициент усиления |
|--|-----------|------------------------|----------------------|
| Узел первичной опухоли (n=14) размеры 19 – 45 мм, средний 25 ± 9 мм | 683 ± 57 | 822 ± 523, p<0,002 | 1,21 ± 0,051 |
| Противоположная непораженная молочная железа | 620 ± 68 | 643 ± 85 p > 0,05 | 1,037 ± 0,043 |
| Аксиллярные лимфоузлы: метастазирование (n=14) размеры 11 – 36 мм, средний 17 ± 5 мм | 895 ± 121 | 1109 ± 87 p<0,002 | 1,23 ± 0,057 |
| Мышцы аксиллярной области | 563 ± 64 | 541 ± 75 p > 0,05 | 1,00 ± 0,049 |

Изменения интенсивности опухолевых структур при парамагнитном контрастировании в статическом T1 –взв. режиме в изображении аксиальных срезов. Дозировка парамагнетика 2 мл 0,5М раствора на 10 кг массы тела. Интенсивность T1 –взв. МРТ в аппаратных единицах. Результаты представлены как среднее ± дисперсия.

Таблица 2.

| Область контрастирования | Исходная | После контрастирования | Коэффициент усиления |
|--|----------|------------------------|----------------------|
| Узел первичной опухоли (n=14) | 642 ± 52 | 695 ± 73 p<0,002 | 1,12 ± 0,071 |
| Противоположная непораженная молочная железа | 592 ± 61 | 573 ± 52 p > 0,05 | 0,99 ± 0,053 |
| Аксиллярные лимфоузлы: метастазирование (n=14) | 935 ± 79 | 1121 ± 145 p<0,002 | 1,19 ± 0,053 |
| Мышцы аксиллярной области | 678 ± 42 | 676 ± 45 p > 0,05 | 1,007 ± 0,055 |

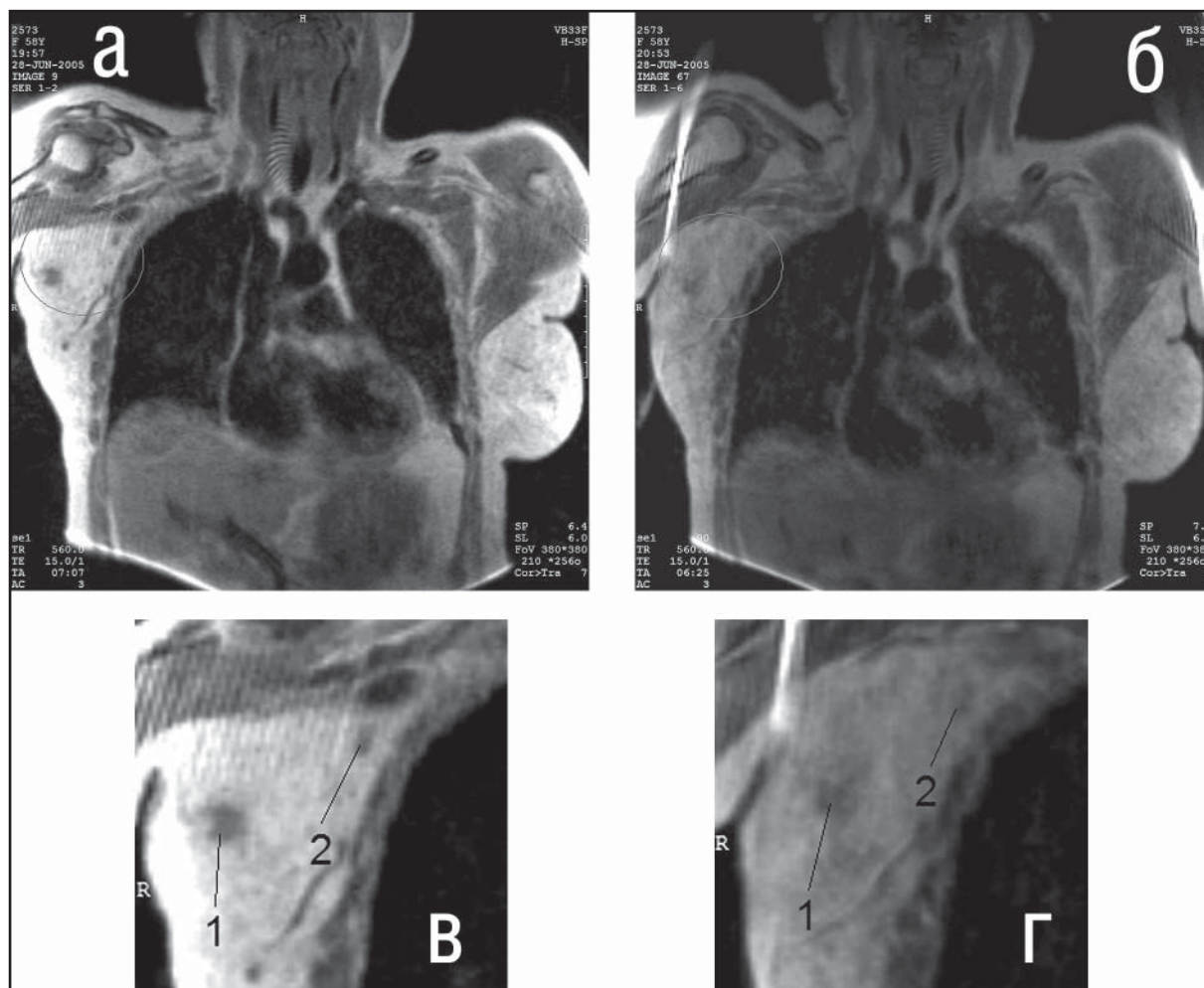


Рис. 2. Картина парамагнитного контрастированного усиления пораженных опухолевым процессом проксимального к опухоли «сторожевого» лимфоузла (указатель 1) и лимфоузла в области верхушки подмышечной впадины (указатель 2) на T1-взвешенных фронтальных томосрезах МРТ. Рис.3 а, б – нативные фронтальные томосрезы на уровне подмышечных впадин – середины левого желудочка сердца. Накопление парамагнетика отмечается как в области «сторожевого» проксимального к опухоли лимфоузла (размером до 12,3 мм), так и в лимфоузле в области верхушки подмышечной впадины (размером до 7,5 мм).

Обсуждение

Применение контрастированной низкопольной МРТ грудной клетки в практике оценки распространенности рака молочной железы пока не является общепринятым в практике врача-онколога. С одной стороны это обусловлено нали-

чием хорошо продуманной методико-диагностической последовательности применения классических рентгеномаммологических и ультразвуковых методов [1], а с другой — отсутствием пока достоверного диагностического метода,

который бы позволял надежно визуализировать опухолевое поражение лимфатических узлов при раке молочной железы. Опухолевое поражение лимфоузлов при РМЖ с достаточно хорошими диагностическими показателями может быть визуализировано средствами контрастированной СРКТ [8], ОЭКТ с ^{99m}Tc -технетрилом [9], ^{99m}Tc -ГМПАО [10], или ^{99m}Tc -тетрафосмином [11], или же ПЭТ с ^{18}F -дезоксиглюкозой [3, 12]. Однако средства радиоизотопной диагностики традиционно недостаточно доступны для массового практического здравоохранения, а кроме того требуют высокопрофессиональной количественной обработки, что не всегда доступно в условиях непрерывного потока пациентов. Динамические исследования средствами высокопольной МРТ не уступают по диагностическим показателям возможностям ПЭТ [13, 14, 3], но при этом пока также не удовлетворяют критериям доступного массового исследования. Поэтому очевидно оправдан поиск возможностей расширения спектра диагностических методов для выявления и оценки распространенности рака молочной железы.

В нашем исследовании, осуществленном на низкопольном открытом МРТ-томографе, т. е. наиболее доступном и технически удобном для пациента благодаря отсутствию психологических проблем замкнутого пространства, контрастированная визуализация собственно первичного опухолевого узла РМЖ выполнялась достаточно уверенно и без технических проблем. Хотя положение на спине приводило к естественному смещению молочных желез под действием силы тяжести, однако благодаря высокому анатомическому разрешению МРТ и наличию анатомических

ориентиров это не помешало выявить первичный РМЖ с чувствительностью 92-93 %. Строго говоря, это лишь подтверждает общепринятое представление о МРТ как о высокодостоверном методе диагностики рака молочной железы [4]. Количественные индексы усиления T1-взв. изображения в области первичной опухоли РМЖ лишь подтверждали визуальные заключения рентгенолога.

Однако, наряду с первичным опухолевым узлом контрастированная МРТ грудной клетки позволила также высокодостоверно визуализировать и опухолевые поражения аксиллярных лимфоузлов, размером от 5 мм и чуть более (рис. 3). Существенно, что это достоверно осуществлялось в отсутствие специальных протоколов для преднасыщения (подавления) сигнала от жировой ткани. Тем не менее T1-гипоинтенсивные четко видимые на фоне жировой клетчатки лимфоузлы, усилившиеся при парамагнитном контрастировании, достоверно визуализировались как опухолевые уже при таких пограничных размерах. Действительно, при опухолевом метастатическом поражении лимфоузла патологический опухолевый неангиогенез в нем достигает выраженности, достаточной для контрастирования парамагнетиками — маркерами повреждения гистогематических барьеров, именно при увеличении лимфоузлов до 5-9 мм [15]. Поэтому обоснованно полагать, что фактически контрастированная низкопольная МРТ грудной клетки позволяет выявить опухолевое поражение лимфоузла, как только в нем в заметной степени усиливается эндотелиальная проницаемость опухолевых сосудов. Вероятно, доказательную диагностику поражения более мелких лимфоузлов и на более ранних стадиях будет возмож-

но осуществить лишь с использованием опухолеспецифичных парамагнитных контрастов.

Одним из таковых обоснованно предполагать наночастицы оксида железа, достаточно интенсивно накапливающиеся в пораженных лимфоузлах [6]. Тем не менее, в реальной практике МРТ во всем мире пока неспецифические контрастные препараты остаются основными в визуализации узловых объемных новообразований, тогда как специализированные опухолеспецифичные парамагнетики остаются областью перспективных разработок [16].

В нашем пилотном исследовании, достаточно скромном по количеству обследованных, не ставилась задача детальной оценки диагностических показателей низкопольной МРТ в отношении различных анатомических локализаций поражения лимфоузлов и возможностей как можно более ранней диагностики распространенности опухолевого процесса при РМЖ. Однако в настоящее время такое исследование ведется, поскольку представленные здесь пилотные данные убеждают в принципиальной целесообразности использования низкопольной МРТ в качестве метода оценки распространенности РМЖ.

Возможности высокоинформативного использования низкопольной МРТ для диагностики и детальной оценки патологического процесса при раке легкого, при обследовании пациента в положении лежа, были показаны в отечественной литературе весьма убедительно [17]. Наши данные согласуются с этим фактом и позволяют считать низкопольную контрастированную МРТ высокоинформативным методом исследования и при раке молочной железы. Однако, для детальной оценки значения контра-

стированной низкопольной МРТ именно в аспекте диагностики распространенности опухолевого процесса, а также выработки наиболее оптимальных для визуализации метастатически пораженных лимфоузлов, не только представляет интерес, но и является необходимым проведение межцентрового исследования, широкое опробование возможностей контрастированной низкопольной МРТ в различных контингентах, а также — в динамике комплексной противоопухолевой терапии, в первую очередь — неoadьювантной.

Литература

1. Рожкова Н.И. Развитие клинической маммологии в России // Медицинская визуализация. 2005. №3. С. 100-103
2. Рожкова Н.И. Рентгенодиагностика заболеваний молочной железы. М.: Медицина, 1995. 222 с.
3. Stadnik T.W., Everaert H., Makkat S. e.a. Breast imaging. Preoperative breast cancer staging: comparison of USPIO-enhanced MR imaging and 18F-fluorodeoxyglucose (FDC) positron emission tomography (PET) imaging for axillary lymph node staging-initial findings. Eur. Radiol. 2006 Oct;16(10):2153-60.
4. Зернов Д.И., Лукьянченко А.Б. Динамическая магнитно-резонансная маммография в дифференциальной диагностике неопределенных узловых или очаговых изменений (при подозрении на рак) // Медицинская визуализация. 2006. №6. С. 99-106
5. Батунер, Позин. Математические методы в химической технике. 1962
6. Misselwitz B. MR contrast agents in lymph node imaging Eur. J.Radiol. 2006. V.58, №3, p.375-382.

7. Жданов Д.А., Крылова Н.В. Макромикроскопические исследования сосудистой системы злокачественных опухолей // Архив анатомии, гистологии и эмбриологии. 1962. № 7. С. 42–60.
8. Абдураимов А.Б., Терновой С.К., Леонова Н.Ю., Осипенко В.И. Комплексная лучевая диагностика рецидива рака молочной железы // Медицинская визуализация. 2009. №1. С. 109-114.
9. Усов В.Ю., Ряннель Ю.Э., Попадич С. и др. Возможности однофотонной эмиссионной компьютерной томографии с ^{99m}Tc-Технетрилом в диагностике и оценке распространенности рака молочной железы // Медицинская визуализация. 2001. №3. С. 74-83
10. Усов В.Ю., Скопинаро Ф., Попадич С. и др. Сцинтиграфическая визуализация рака молочной железы с помощью ^{99m}Tc-гексаметилпропиленаминоксима (Теоксима) // Медицинская визуализация. 2002. №3. С. 113-116
11. Приходько О.Г., Ульянов В.А., Бурукин В.Г. и др. Сцинтиграфия грудных желез в диагностике злокачественных новообразований // Укр. радиол. журн. 2000. Т. 8. № 4. С. 351–354.
12. Guller U., Nitzsche E., Moch H., Zuber M. Is Positron Emission Tomography an Accurate Non-invasive Alternative to Sentinel Lymph Node Biopsy in Breast Cancer Patients? // J. Nat. Cancer Inst., 2003; 95, №14, 1040 – 1043
13. Sardanelli F., Fausto A., Podo F. MR spectroscopy of the breast. // Radiol. Med. 2008. V.113, №1, 56-64.
14. Vomweg T.W., Teifke A., Schreiber W.G. u.a. Eine Kombination niedrig und hochauflösender dynamischer T1-gewichteter Sequenzen zur besseren Beurteilung der Morphologie Kontrastmittel aufnehmender Läsionen in der MRT der weiblichen Brust. Fortschr. Röntgenstr. 2002; 174: 1445-1449
15. Джавахишвили Н.А. Васкуляризация опухолей молочной железы // Арх. анат. 1975. № 11. С. 29–32.
16. Weinmann H.J., Ebert W., Misselwitz B., Schmitt-Willich H.J. Tissue-specific MR contrast agents // Eur. J. Radiol. 2003; 46. №1. 33-44.
17. Гамова Е.В., Нуднов Н.В. Дифференциальная МР-диагностика периферического рака и доброкачественной опухоли легкого // Медицинская визуализация. 2006. №3. С. 39-44