

# Магнитно-резонансная спектроскопия в оценке злокачественных поражений молочной железы (обзор литературы)

М. В. Егоров<sup>\*</sup>,<sup>1</sup>, В. Е. Синуцын<sup>2</sup>, А. В. Бакунович<sup>2</sup>

<sup>1</sup> ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России, Москва

<sup>2</sup> ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России, Москва

## Magnetic Resonance Spectroscopy in the Evaluation of Malignant Breast Lesions (Literature Review)

M. V. Egorov<sup>\*</sup>,<sup>1</sup>, V. E. Sinitsyn<sup>2</sup>, A. V. Bakunovich<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Healthcare of Russia, Moscow

<sup>2</sup> Federal Center of Treatment and Rehabilitation, Moscow

### Реферат

В обзоре литературы рассмотрена набирающая популярность диагностическая методика, называемая протонной магнитно-резонансной спектроскопией (<sup>1</sup>H-MPC). Она позволяет провести неинвазивную *in vivo* оценку тканевого метаболизма и демонстрирует эффективное применение в улучшении специфичности магнитно-резонансной томографии (МРТ) для диагностики поражений молочной железы и контроля реакции опухоли на неoadъювантную химиотерапию. Вариации концентрации клеточных метаболитов на основе холина, обнаруживаемые с помощью <sup>1</sup>H-MPC, показали связь со злокачественной трансформацией ткани в исследованиях *in vivo* и *in vitro*. <sup>1</sup>H-MPC существует в качестве дополнения к текущему МР-исследованию молочной железы.

**Ключевые слова:** магнитно-резонансная томография, протонная магнитно-резонансная спектроскопия, рак молочной железы.

### Abstract

In the literature review, the diagnostic technique called proton magnetic resonance spectroscopy (<sup>1</sup>H-MRS) is considered to be gaining popularity. It allows non-invasive *in vivo* assessment of tissue metabolism and

\* Егоров Максим Витальевич, аспирант, кафедра рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.  
Адрес: 123995, Россия, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.  
Тел.: +7 (495) 324-71-44

Egorov Maksim Vital'evich, Postgraduate, Department of Radiology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Healthcare of Russia.  
Address: 2/1, ul. Barrikadnaya, Moscow, 123995, Russia.  
Phone number: +7 (495) 324-71-44

demonstrates effective application in improving the specificity of MR diagnosis of breast lesions and control of tumor response to neoadjuvant chemotherapy. Variations in the concentration of choline-based cellular metabolites detected by  $^1\text{H-MRS}$  have shown a relationship with malignant tissue transformation in *in vivo* and *in vitro* studies.  $^1\text{H-MRS}$  exists as a complement to the current MR study of the breast.

**Key words:** Magnetic Resonance Imaging, Proton Magnetic Resonance Spectroscopy, Breast Cancer.

## Актуальность

Рак молочной железы (РМЖ) остается важной причиной заболеваемости и смертности среди женщин во всем мире [10].  $^1\text{H-MRS}$  представляет собой неинвазивный и неионизирующий метод, оценивающий выбранный пользователем объем ткани на основе метаболического (химического) содержания. Кроме своей способности в динамике оценивать ответ на химиотерапию,  $^1\text{H-MRS}$  оценивали как дополнительную методику при МРТ МЖ для повышения специфичности дифференцирования злокачественных опухолей от доброкачественных [1]. В обзоре рассмотрены одновоксельная (Single-Voxel — SV) и многовоксельная (Multi-Voxel — MV) холиновая  $^1\text{H-MRS}$  в оценке МЖ, кратко изложены качественный и количественный подходы к  $^1\text{H-MRS}$  при РМЖ.

**Цель:** анализ литературных данных, посвященных исследованиям возможностей  $^1\text{H-MRS}$  в оценке чувствительности РМЖ к проводимой химиотерапии и дифференциальной диагностике с доброкачественными новообразованиями.

## Физиология рака молочной железы и $^1\text{H-MRS}$

$^1\text{H-MRS}$  МЖ демонстрирует ряд различных резонансов, связанных с холином, глицеридами (эфирами жирных кислот и глицеринов), насыщенной и ненасыщенной жирной кислотой и во-

дой [9]. Многочисленные исследования  $^1\text{H-MRS}$ , проводившиеся *in vivo*? показали, что сигнал от метаболита является постоянной величиной. Она определяется его химическим сдвигом и характеризуется значением «частей на миллион» — parts per million (ppm) [9–11].

Анализ *ex vivo* в магнитном поле высокой индукции показал, что целый ряд химических соединений вносит свой вклад в этот единственный пик, в том числе свободный холин (3,19 ppm), фосфохолин (3,21 ppm) и глицеринфосфохолин (3,22 ppm), а также фосфоэтанолламин (3,23 ppm), глюкоза (3,26 ppm), таурин (3,25 ppm) и миоинозитол (3,27 ppm) [3, 9].

При анализе *in vivo* эти пики испытывают уширение и суперпозицию и обычно представляют собой единый объединенный резонанс при индукции клинических полей до 4 Тл. Из-за значительного вклада холинсодержащих метаболитов в композитный сигнал при 3,2 ppm его обычно называют тотальным резонансом, связанным с холином (tCho).

Относительные концентрации некоторых клеточных метаболитов меняются, когда клетки трансформируются из нормального состояния в злокачественное. В частности, метаболические изменения в клеточной мембране, возникающие в результате пролиферации, происходящей с участием фосфохолина, проявляются в виде изменений кон-

центрации холиносодержащих молекул. Амплитуда  $t\text{Cho}$ , определяемая *in vitro* при  $^1\text{H}$ -МРС, показала положительную корреляцию с метаболической пролиферативной активностью злокачественных клеток [10].

Исследование *in vivo* продемонстрировало, что в клетках при РМЖ присутствует на порядок больше фосфохолина, чем в неизмененных эпителиальных клетках МЖ [11].

В исследованиях *in vitro* обнаружено, что концентрация холиносодержащих метаболитов остается низкой в культурах неизмененного эпителия МЖ. Эти показатели сопоставимы с содержанием  $\text{Cho}$  в линиях клетках медленно пролиферирующих опухолей. Это говорит о том, что одни только пролиферативные изменения не могут полностью объяснить повышенную метаболическую активность  $\text{Cho}$ , наблюдаемую в опухолях [13].

### **Одновоксельная спектроскопия (SV)**

SV  $^1\text{H}$ -МРС считается наиболее подходящей методикой для оценки четко ограниченных поражений. При ее выполнении легче, чем при мультивоксельной спектроскопии, осуществить адекватный шимминг и добиться оптимальной однородности магнитного поля. Однако при SV  $^1\text{H}$ -МРС необходимо точное знание местоположения образования для размещения вокселей, а это, в свою очередь, требует обязательного предварительного МР-исследования МЖ с внутривенным контрастным усилением [12].

### **Мультивоксельная спектроскопия (MV)**

Данная методика известна как исследование химического сдвига либо как магнитно-резонансное спектро-

скопическое исследование (МРС-исследование). Она позволяет одновременно получать сетку из нескольких спектроскопических вокселей с использованием градиентного кодирования. Основным преимуществом этой методики является способность создавать матрицу из нескольких спектров внутри среза ткани МЖ, что позволяет картировать пространственные изменения метаболитов *in vivo*. Это важно при демонстрации воспалительной инфильтрации или границы РМЖ.

Возможность одновременной оценки множественных поражений МЖ является значимой, учитывая, что динамическое контрастирование при МРТ — Dynamic Contrast Enhancement (DCE), — которое обычно выполняется непосредственно до  $^1\text{H}$ -МРС, позволяет визуализировать ранее неизвестные дополнительные поражения. Более высокий объем пространственного охвата, предоставляемый МРС-исследованием, а также возможность ретроспективного сдвига сетки вокселей для лучшего сопоставления с интересующим поражением, делает методику более подходящей для преконтрастных  $^1\text{H}$ -МРС, где местоположение поражения неопределенно. МРС-исследование также позволяет одновременно оценивать нормальную структуру МЖ (потенциально, с возможностью референса по здоровой ткани).

На практике проведение MV может сопровождаться значительными трудностями. Одним из наиболее важных факторов является сложность достижения адекватного шимминга на большом объеме ткани и в той мере, в какой это требуется для одновременных спектроскопических поглощений из каждого вокселя в матрице [12]. Пространствен-

ная локализация обычно не такая точная, как в SV, что увеличивает погрешность при проведении измерений в конкурентном объеме. Более того, способы количественного анализа сложнее реализовать для MV, чем для SV, из-за больших вариаций в катушке приема и времени, необходимого для получения эталонного спектра от внутренней воды.

При МРС-исследовании у женщин с известным или подозреваемым РМЖ возможно построение цветовой кодированной карты поражения железы, основанной на tCho. Эти карты предназначены для обнаружения внутренних очагов с повышенной концентрацией Cho, что является определяющим в выборе оптимального доступа при биопсии [4].

В работах, выполненных на томографах с индукцией поля 1,5 Тл, при обследовании пациенток с установленным РМЖ определена корреляция между отношением сигнал/шум (Signal to Noise Ratio – SNR) tCho и сосудистыми признаками при DCE. Авторами показана значимая линейная корреляция SNR tCho с процентом усиления на 2-й минуте после введения контрастного вещества (КВ) ( $p = 0,002$ ) [6].

Эти результаты продемонстрировали, что существует связь между метаболической активностью Cho и выраженностью ангиогенеза. Поскольку Cho участвует в клеточной пролиферации, логично, что его содержание увеличивается для поддержки метаболических потребностей опухолей, образования новых кровеносных сосудов.

### Качественные подходы к анализу спектроскопического графика

В 1998 г. J. R. Roebuck et al. предложили использовать tCho как биомаркер злокачественности образований МЖ.

Качественный подход к анализу tCho, впервые представленный этими исследователями *in vivo* для оценки неопластических процессов в МЖ. Он включает в себя субъективное определение наличия отчетливого резонанса в области, прилежащей и включающей в себя значение 3,2 ppm. В рамках работ, посвященных использованию этой методики, не проводилось объективного статистического анализа спектра по SNR и амплитуде сигнала tCho. Анализ проведенных исследований показал изменения чувствительности диагностики РМЖ в зависимости от размера образования.

Проведенные исследования stratифицированы на 3 группы по размеру опухоли:  $< 2,5$ ;  $2,5-4,9$ ;  $\geq 5$  см. Отмечено, что чувствительность качественного определения tCho при диагностике РМЖ значительно возростала с увеличением размера поражения с 72 % (при опухоли диаметром  $< 2,5$  см) до 90 % (при размере образования от 2,5 до 4,9 см) и достигала 100 % при новообразованиях в наибольшем измерении  $\geq 5$  см ( $p = 0,025$ ). Следовательно, более мелкие опухоли имеют большую тенденцию к диагностированию как доброкачественные из-за недостаточного сигнала tCho [14].

Чтобы улучшить чувствительность для качественного обнаружения меньших новообразований, а также эффективность количественных методов, рассмотренных ниже, необходимо увеличить SNR [3]. Инновации в дизайне специализированных катушек для МЖ, использование высокопольных томографов, оптимизированных последовательностей, могут улучшить обнаружение злокачественных образований при  $^1\text{H}$ -МРС.

## Количественные подходы к анализу спектроскопического графика

В проведенных исследованиях предлагаются различные количественные подходы к обработке tCho. По сравнению с качественной оценкой количественные результаты могут быть более объективно сопоставлены. Они позволяют проводить достоверный статистический анализ и измерения в динамических исследованиях, таких, как контроль ответа на химиотерапию РМЖ. В настоящее время исследований, доказывающих достоверную воспроизводимость качественного или количественного подходов, не обнаружено [7].

## Интеграл tCho пика

Исследования, проведенные на МР-томографах с индукцией поля 1,5 Тл [1], показали возможности применения интеграла пика tCho для дифференцирования злокачественных и доброкачественных образований МЖ. Используя спектры образований МЖ, продемонстрированы высокие показатели диагностической эффективности: чувствительность 89,5 %, специфичность 92,3 %. Однако отмечено, что из-за выражения пика tCho в произвольных единицах может оказаться невозможным его стандартизация и использование полученных значений в отличающихся технических и клинических ситуациях [1].

## Методика с использованием соотношений SNR tCho

Методика включает определение SNR спектральной области, в которой ожидается пик tCho (приблизительно 3,2 ppm). Это подразумевает количественную оценку амплитуды сигнала tCho, выборку области спектра, в которой не ожидается сигнала (например, > 6 или < 0 ppm)

для определения интенсивности шума. Если полученное SNR выше, чем заданное пороговое значение (например,  $SNR \geq 2$ ), то считается, что резонанс в регионе 3,2 ppm соответствует tCho.

Качественные методы и SNR основаны на предположении, что если в заданном вокселе, представляющем интерес (Volume of Interest — VOI), присутствуют достаточно большие концентрации холинсодержащих метаболитов, то более вероятно, что tCho пик будет обнаружен. Однако чувствительность к обнаружению сигналов tCho изменяется в зависимости от следующих факторов. Чувствительность обнаружения МР-сигнала прямо пропорциональна VOI и приблизительно пропорциональна увеличению индукции магнитного поля ( $B_0$ ). SNR также зависит от конкретного используемого дизайна катушки для МЖ (широко варьируется в зависимости от модели), позиционирования VOI по отношению к элементам катушки и переменной нагрузки на катушку, возникающей из-за разнообразных габитусов пациенток [8].

Несколько других факторов также влияют на полученную интенсивность сигнала tCho, включая собственные времена релаксации T1 и T2 различных химических компонентов, участвующих в резонансе, времени повторения последовательности (TR) и времени эха (TE), возможность шимминга для оптимизации однородности  $B_0$  по VOI, а также параметры сбора сигнала, такие, как ширина спектра и коэффициент усиления приемника [10].

## Подход с использованием внешнего фантома для референса tCho

Внешняя референсная фантомная методика (External Reference Phantom

Method — EPRM) заключается в количественной оценке tCho для получения молярного значения концентрации. С этой целью измеряется отношение амплитуды сигнала tCho, полученного *in vivo* от VOI, к раствору фосфохолина известной концентрации в «фантомном» контейнере, расположенном за пределами тела пациентки.

Преимущества этой методики по сравнению с использованием внутреннего референта, такого, как эндогенная вода или липиды, в том, что она является более надежной. Методика отличается меньшей зависимостью от оператора (позиционирование VOI во избежание включения жировой ткани) и физиологических условий (содержание воды в тканях может варьировать в зависимости от менструального цикла). Одним из недостатков этого подхода является дополнительное время, необходимое для выполнения  $^1\text{H}$ -MPC отдельно на внешнем стандартном фантоме (примерно 8 минут) [4, 6].

Кроме того, для этой методики может потребоваться получение карты чувствительности, что также увеличивает требуемое время.

Первое исследование, посвященное количественному определению tCho при РМЖ было проведено J. R. Roebuck et al. (1998). Авторы использовали EPRM, которая включала выполнение  $^1\text{H}$ -MPC на фантомном растворе Cho известной концентрации (1 ммоль/л) после спектроскопической оценки *in vivo* интересующего поражения. Затем SNR tCho рассчитывали как *in vivo*, так и в фантомном растворе. После корректировки объема VOI и полной ширины на уровне половинной амплитуды измерялась концентрация Cho. Поддающийся количественной оценке пик tCho обна-

ружен у 7 из 10 злокачественных новообразований с концентрацией *in vivo* Cho в диапазоне от 0,7 до 2,1 ммоль/л с использованием VOI от 1 до 1,8 мл в злокачественных образованиях. Однако резонанс tCho был также обнаружен у пациентки с тубулярной аденомой (редким доброкачественным поражением), которая продемонстрировала концентрацию Cho 5,8 ммоль/л от VOI объемом 9,8 мл [5].

### **Подход с использованием внутренней воды для референса tCho**

Количественный подход к  $^1\text{H}$ -MPC МЖ впервые представлен *in vivo* P. J. Volan et al. (2003) и подразумевает использование неподавленного резонанса от воды из того же VOI, который используется для обнаружения tCho с подавлением сигнала от воды. Этот способ далее стали называть внутренней референсной фантомной методикой (Internal Reference Phantom Method — IWRM). Вариации этого внутреннего референсного подхода рутинно используются в США для изучения вещества мозга при  $^1\text{H}$ -MPC. В ходе использования IWRM резонанс [Cho] рассчитывается с помощью отношения амплитуды tCho к амплитуде неподавленной воды. Это соотношение можно интерпретировать как молярное количество (моль на массу воды). Также оно может быть преобразовано в молярную концентрацию (моль на объем) за счет использования предполагаемой плотности воды [3].

Корректировки выполняются при различных настройках усиления приемника, количестве усреднений сигнала (NSA) и скоростях релаксации MP-сигнала. Для подавления резонансов от воды и липидов требуется большое NSA,

чтобы получить резонанс tCho из-за необходимости разрешить резонанс с низкой амплитудой tCho от шума. Низкое NSA требуется для последовательности  $^1\text{H}$ -MPC, получающей спектр воды без подавления, из-за доминирующей амплитуды сигнала воды, которая обычно разрешима от базового шума при одном возбуждении.

IWRM дает несколько более высокие, но относительно похожие результаты [Cho] по сравнению с EPRM. Одним из преимуществ IWRM является то, что ее более просто реализовать, при этом не требуется репозиционирование VOI и все показания  $^1\text{H}$ -MPC получаются во время протокола обследования пациентки.

IWRM также неотъемлемо подстраивается под эффективность радиочастотной передачи и чувствительность радиочастотного приема в дополнение к размерам VOI, эффектам  $B_0$  шимминга и эффекту частичного объема, возникающему в результате включения жировой ткани [7].

### **Диагностика поражений МЖ при комбинировании MPT и SV $^1\text{H}$ -MPC**

S. Meisamy et al. (2011) сообщили о двойном слепом исследовании, проведенном на томографе с индукцией магнитного поля 4 Тл, анализируя добавление IWRM к DCE для оценки характера образований МЖ. Чувствительность и специфичность диагностики с использованием только концентрации tCho с пороговым значением 1,05 ммоль/кг (как определено ROC-анализом) составили 69 и 90 % соответственно. Чувствительность и специфичность DCE отдельно составила 87 и 51 % соответственно. Когда данные DCE и  $^1\text{H}$ -MPC использовались совместно, чувствительность

и специфичность, составляли 94 и 57 % соответственно [12].

В работе S. B. Thakur et al. (2011) по SNR также исследовались чувствительность и специфичность выявления РМЖ при совмещении результатов DCE, SNR метода SV  $^1\text{H}$ -MPC и T2\*-взвешенной перфузии. DCE отдельно продемонстрировала чувствительность 100 % и специфичность 62,5 %. Специфичность улучшилась до 87,5 %, когда были интегрированы результаты  $^1\text{H}$ -MPC и увеличились до 100 % после анализа результатов МР-перфузии. Это подчеркивает преимущество включения вторичных МР-методик в рутинное МР-исследование МЖ в отношении увеличения специфичности в диагностике рака [13].

### **$^1\text{H}$ -MPC в оценке реакции опухоли на химиотерапию**

Неоадьювантная химиотерапия (Neoadjuvant Chemotherapy – NACT), состоящая из системных агентов, вводимых до операции, повышает вероятность хирургического вмешательства с сохранением МЖ вместо мастэктомии при использовании у пациенток с хемореактивной опухолью. Терапевтический ответ, связанный с сокращением размера новообразования, может привести к уменьшению стадии заболевания и, следовательно, позволит удалять опухоли, которые ранее были неоперабельными. Кроме того, такой подход к лечению позволяет контролировать реакцию опухоли *in vivo*. Учитывая широкий диапазон ответов на химиотерапевтические агенты, предназначенные для РМЖ, необходимо определить эффективность конкретной схемы терапии на ранней стадии лечения. Традиционные методы клинического обследования:

маммография и УЗИ, которые рутинно используются в клинике для определения реакции РМЖ на НАСТ, — могут давать переменные результаты. Что касается мониторинга НАСТ, то существует корреляция между клиническим ответом и изменениями в характеристиках МРТ, таких, как размер поражения и DCE [8].

Однако такие изменения не могут быть идентифицированы, пока не пройдет нескольких недель от начала лечения, что препятствует возможности оптимально адаптировать схему НАСТ на основе очевидной противоопухолевой активности. Использование  $^1\text{H}$ -МРС для этой цели было предметом относительно небольшого исследовательского интереса на сегодняшний день.

Используемая качественная методика SV показала, что в некоторых случаях с наблюдаемым до лечения резонансом tCho от инвазивной протоковой карциномы не было обнаружено сигнала tCho после курса лечения. Эта находка сопровождалась клиническим ответом, отмеченным значительным уменьшением диаметра опухоли, как определено с использованием DCE-МРТ [3].

Исследование, проведенное N. R. Jagannathan (2001), показывает последовательные результаты качественной  $^1\text{H}$ -МРС как на исходном уровне до лечения, так и в пределах первого курса НАСТ. У 10 пациенток наблюдался пик tCho до лечения, но впоследствии он либо отсутствовал, либо значительно уменьшился за неделю. Эти результаты коррелировали как с клиническим, так и с гистопатологическим ответами в 7 из этих 10 случаев. Оба этих исследования показывают, что качественная оценка tCho может играть роль в мониторинге ответа опухоли на НАСТ [9].

Первое исследование SV  $^1\text{H}$ -МРС для количественной оценки tCho как биомаркера ответа на НАСТ было выполнено с использованием IWRM S. Meisamy et al. (2009). Небольшая когорта (13 участниц) состояла из женщин с РМЖ, которые должны были пройти терапию доксорубицином (антрациклином). Разница в пике [Cho] до лечения и в первый день после введения доксорубицина показала статистически значимую ( $p = 0,001$ ) положительную корреляцию с разницей в размере опухоли после 4 циклов лечения по сравнению с исходным уровнем [7].

В исследовании EPRM in vivo M. Tozaki et al. (2008) сравнивалась способность интегрального сигнала tCho показывать раннюю реакцию РМЖ на НАСТ по сравнению с использованием стандартизированного значения поглощения с  $^{18}\text{F}$ -фтордезоксиглюкоза ( $^{18}\text{F}$ -ФДГ) при позитронно-эмиссионной томографии (ПЭТ). Показано, что  $^1\text{H}$ -МРС значительно коррелирует с пиковым стандартизированным значением поглощения как во время, так и после НАСТ-циклов ( $p = 0,03$  и  $p < 0,001$  соответственно). Таким образом, продемонстрировано, что для этих целей  $^1\text{H}$ -МРС может представлять собой альтернативу ПЭТ-исследованию [13].

Предварительные результаты указывают на перспективность метода для прогнозирования возможного клинического ответа опухоли на НАСТ. С целью полной оценки возможностей  $^1\text{H}$ -МРС необходимы более масштабные испытания. Результаты недавно завершеного североамериканского многоцентрового исследования ACRIN 6657, в котором использовались  $^1\text{H}$ -МРС и DCE-МРТ для оценки ответа НАСТ, оказались недостаточны для определения возмож-

ности  $^1\text{H}$ -МРС предсказывать реакцию опухоли на НАСТ [3].

## Выводы

1.  $^1\text{H}$ -МРС с использованием биомаркера tCho может предоставить дополнительную клинически значимую информацию в контексте диагностики поражений МЖ и остается областью активных исследований.
2. Методика представляет перспективную альтернативу ПЭТ и МРТ с контрастированием у беременных и кормящих пациенток.
3. Эта вспомогательная методика включает в себя добавление по меньшей мере еще 10 минут к существующей продолжительности МР-исследования МЖ.
4. Необходимы дальнейшие масштабные многоцентровые и модельные исследования, направленные на изучение воспроизводимости. Только после полноценной подготовки метод может повысить клиническую ценность МР-исследования МЖ.

## Список литературы

1. Меладзе Н. В. Роль магнитно-резонансной спектроскопии в комплексной диагностике опухолей молочной железы: Дис. ... канд. мед. наук. М., 2014. 149 с.
2. Baltzer P. A., Gussew A., Dietzel M., Rzanny R., Gajda M., Camara O., Reichenbach J. R., Kaiser W. A. Effect of contrast agent on the results of in vivo  $^1\text{H}$ -MRS of breast tumors — is it clinically significant? // NMR Biomed. 2011. V. 25. P. 67–74.
3. Bolan P. J. MR spectroscopy of breast cancer for assessing early treatment response: Results from the ACRIN 6657 MRS trial // MAGN. Reson. Imaging. 2017. V. 46. P. 290–302.

4. Chen J. H., Mehta R. S., Baek H. M., Nie K., Liu H., Lin M. Q., Yu H. J., Nalcioğlu O., Su M. Yu. Clinical characteristics and biomarkers of breast cancer associated with choline concentration measured by  $^1\text{H}$ -MRS // NMR Biomed. 2011. V. 24. P. 316–324. DOI: 10.1002/nbm.1595.
5. Drost D. J., Riddle W. R., Clarke G. D. Proton magnetic resonance spectroscopy in the brain: report of AAPM MR Task Group #9 // Med. Phys. 2012. V. 29. P. 2177–2197. DOI: 10.1118/1.1501822.
6. Dorrius M. D., Pijnappel R. M., Jansen van der Weide M. C., Jansen L., Kappert P., Oudkerk M., Sijens P. E. Determination of choline concentration in breast lesions: quantitative multivoxel proton MR spectroscopy as a promising noninvasive assessment tool to exclude benign lesions // Radiol. 2011. V. 259. P. 695–703. DOI: 10.1148/radiol.11101855.
7. Haddadin I. S., McIntosh A., Meisamy S., Corum C., Styczynski Snyder A. L., Powell N. J., Nelson M. T., Yee D., Garwood M., Bolan P. J. Metabolite quantification and high-field MRS in breast cancer // NMR Biomed. 2009. V. 22. P. 65–76. DOI: 10.1002/nbm.1217.
8. Harry V. N., Semple S. I., Parkin D. E., Gilbert F. J. Use of new imaging techniques to predict tumour response to therapy // Lancet Oncol. 2010. V. 11. P. 92–102. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70190-1.
9. Jagannathan N. R., Kumar M., Seenu V., Coshic O., Dwivedi S. N., Julka P. K., Srivastava A., Rath G. K. Evaluation of total choline from in vivo volume localized proton MR spectroscopy and its response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer // Br. J. Cancer. 2001. V. 84. P. 1016–1022. DOI: 10.1054/bjoc.2000.1711.
10. Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E. Cancer statistics 2010. CA Cancer // J. Clin.

2010. V. 60. P. 277–300. DOI: 10.3322/caac.20073.
11. *Kawai H., Naganawa S., Satake H., Ishigaki S., Sakurai Yu., Mori M., Maruyama K.* <sup>1</sup>H-magnetic resonance spectroscopy of the breast at 3,0 T: comparison of results obtained before and after administration of gadolinium-based contrast agent // *J. Magn. Reson. Imaging.* 2011. V. 35. P. 717–722.
  12. *Meisamy S., Hines C. D., Hamilton G. et al.* Quantification of hepatic steatosis with T1-independent, T2-corrected MR imaging with spectral modeling of fat: blinded comparison with MR spectroscopy // *Radiol.* 2011. V. 258. P. 767–775.
  13. *Thakur S. B., Brennan S. B., Ishill N. M., Morris E. A., Liberman L., Dershaw D. D., Bartella L., Koutcher J. A., Huang W.* Diagnostic usefulness of water-to-fat ratio and choline concentration in malignant and benign breast lesions and normal breast parenchyma: an in vivo <sup>1</sup>H MRS study // *J. Magn. Reson. Imaging.* 2011. V. 33. P. 855–863. DOI: 10.1002/jmri.22493.
  14. *Tozaki M., Sakamoto M., Oyama Y., Maruyama K., Fukuma E.* Predicting pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer with quantitative <sup>1</sup>H-MR spectroscopy using the external standard method // *J. Magn. Reson. Imaging.* 2010. V. 31. P. 895–902. DOI: 10.1002/jmri.22118.
  - on the results of in vivo <sup>1</sup>H-MRS of breast tumors – is it clinically significant? *NMR Biomed.* 2011. V. 25. P. 67–74.
  3. *Bolan P. J.* MR spectroscopy of breast cancer for assessing early treatment response: Results from the ACRIN 6657 MRS trial. *MAGN. Reson. Imaging.* 2017. V. 46. P. 290–302.
  4. *Chen J. H., Mehta R. S., Baek H. M., Nie K., Liu H., Lin M. Q., Yu H. J., Nalcioğlu O., Su M. Yu.* Clinical characteristics and biomarkers of breast cancer associated with choline concentration measured by <sup>1</sup>H-MRS. *NMR Biomed.* 2011. V. 24. P. 316–324. DOI: 10.1002/nbm.1595.
  5. *Drost D. J., Riddle W. R., Clarke G. D.* Proton magnetic resonance spectroscopy in the brain: report of AAPM MR Task Group #9. *Med. Phys.* 2012. V. 29. P. 2177–2197. DOI: 10.1118/1.1501822.
  6. *Dorrius M. D., Pijnappel R. M., Jansen van der Weide M. C., Jansen L., Kappert P., Oudkerk M., Sijens P. E.* Determination of choline concentration in breast lesions: quantitative multivoxel proton MR spectroscopy as a promising noninvasive assessment tool to exclude benign lesions. *Radiology.* 2011. V. 259. P. 695–703. DOI: 10.1148/radiol.11101855.
  7. *Haddadin I. S., McIntosh A., Meisamy S., Corum C., Styczynski Snyder A. L., Powell N. J., Nelson M. T., Yee D., Garwood M., Bolan P. J.* Metabolite quantification and high-field MRS in breast cancer. *NMR Biomed.* 2009. V. 22. P. 65–76. DOI: 10.1002/nbm.1217.
  8. *Harry V. N., Semple S. I., Parkin D. E., Gilbert F. J.* Use of new imaging techniques to predict tumour response to therapy. *Lancet Oncol.* 2010. V. 11. P. 92–102. DOI: 10.1016/S1470-2045(09)70190-1.
  9. *Jagannathan N. R., Kumar M., Seenu V., Coshic O., Dwivedi S. N., Julka P. K., Srivastava A., Rath G. K.* Evaluation of

## References

1. *Meladze N. V.* The role of magnetic resonance spectroscopy in the complex diagnosis of breast tumors. M, 2014. 149 p. (in Russian).
2. *Baltzer P. A., Gussew A., Dietzel M., Rzanny R., Gajda M., Camara O., Reichenbach J. R., Kaiser W. A.* Effect of contrast agent

- total choline from in vivo volume localized proton MR spectroscopy and its response to neoadjuvant chemotherapy in locally advanced breast cancer. *Br. J. Cancer*. 2001. V. 84. P. 1016–1022. DOI: 10.1054/bjoc.2000.1711.
10. *Jemal A., Siegel R., Xu J., Ward E.* Cancer statistics 2010. *CA Cancer. J. Clin.* 2010. V. 60. P. 277–300. DOI: 10.3322/caac.20073.
  11. *Kawai H., Naganawa S., Satake H., Ishigaki S., Sakurai Yu., Mori M., Maruyama K.* <sup>1</sup>H-magnetic resonance spectroscopy of the breast at 3,0 T: comparison of results obtained before and after administration of gadolinium-based contrast agent. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2011. V. 35. P. 717–722.
  12. *Meisamy S., Hines C. D., Hamilton G. et al.* Quantification of hepatic steatosis with T1-independent, T2-corrected MR imaging with spectral modeling of fat: blinded comparison with MR spectroscopy. *Radiology*. 2011. V. 258. P. 767–775.
  13. *Thakur S. B., Brennan S. B., Ishill N. M., Morris E. A., Liberman L., Dershaw D. D., Bartella L., Koutcher J. A., Huang W.* Diagnostic usefulness of water-to-fat ratio and choline concentration in malignant and benign breast lesions and normal breast parenchyma: an in vivo <sup>1</sup>H MRS study. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2011. V. 33. P. 855–863. DOI: 10.1002/jmri.22493.
  14. *Tozaki M., Sakamoto M., Oyama Yu., Maruyama K., Fukuma E.* Predicting pathological response to neoadjuvant chemotherapy in breast cancer with quantitative <sup>1</sup>H-MR spectroscopy using the external standard method. *J. Magn. Reson. Imaging*. 2010. V. 31. P. 895–902. DOI: 10.1002/jmri.22118.

### Сведения об авторах

**Егоров Максим Витальевич**, аспирант, кафедра рентгенологии и радиологии ФГБОУ ДПО «Российская медицинская академия непрерывного профессионального образования» Минздрава России.  
Адрес: 123995, г. Москва, ул. Баррикадная, д. 2/1.  
Тел.: +7 (495) 324-71-44

**Egorov Maksim Vital'evich**, Postgraduate, Department of Radiology, Russian Medical Academy of Continuing Professional Education, Ministry of Healthcare of Russia.  
Address: 2/1, ul. Barrikadnaya, Moscow, 123995, Russia.  
Phone number: +7 (495) 324-71-44.

**Бакунович Александр Владимирович**, врач-рентгенолог, ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России.  
Адрес: 125367, г. Москва, Ивановское шоссе, д. 3.  
Тел.: +7 (926) 982-43-89. Электронная почта: bioboi@yandex.ru

**Bakunovich Alexander Vladimirovich**, Radiologist, Federal Center of Treatment and Rehabilitation, Ministry of Healthcare of Russia.  
Address: 3, Ivan'kovskoe shosse, Moscow, 125367, Russia.  
Phone number: +7 (926) 982-43-89. E-mail: bioboi@yandex.ru

**Синицын Валентин Евгеньевич**, доктор медицинских наук, профессор, руководитель Центра лучевой диагностики, ФГАУ «Лечебно-реабилитационный центр» Минздрава России.  
Адрес: 125367, г. Москва, Ивановское шоссе, д. 3.  
Тел.: +7 (495) 942-40-20. Электронная почта: vsini@mail.ru

**Sinitsyn Valentin Evgen'evich**, M. D. Med., Professor, Head of Radiology Department, Federal Center of Treatment and Rehabilitation, Ministry of Healthcare of Russia.  
Address: 3, Ivan'kovskoe shosse, Moscow, 125367, Russia.  
Phone number: +7 (495) 942-40-20. E-mail: vsini@mail.ru

### Финансирование исследования и конфликт интересов.

*Исследование не финансировалось какими-либо источниками. Авторы заявляют, что данная работа, ее тема, предмет и содержание не затрагивают конкурирующих интересов.*