

УДК 616-006

*С. В. Серебрякова, Г. Е. Труфанов, В. А. Фокин, Е. А. Юхно***МАГНИТНО-РЕЗОНАНСНАЯ МАММОГРАФИЯ: ОБОСНОВАНИЕ НЕОБХОДИМОСТИ ДИНАМИЧЕСКОГО КОНТРАСТИРОВАНИЯ**

Военно-медицинская академия им. С. М. Кирова, Санкт-Петербург

Рак молочной железы (РМЖ) является наиболее часто встречающейся злокачественной опухолью у женщин в России и странах Западной Европы. В России на 100 тыс. женского населения приходится 36,5 случая РМЖ. Ранняя диагностика рака молочной железы является серьезной клинической проблемой [1–3].

В связи с потребностью поиска более эффективных методов диагностики логичным стало обращение многих исследователей к новому методу лучевой диагностики — магнитно-резонансной маммографии с контрастным усилением. Необходимость искусственного контрастирования при магнитно-резонансной томографии (МРТ) обусловлена тем, что ткани молочной железы имеют практически одну и ту же концентрацию протонов и близкие физические свойства, от чего и зависит интенсивность сигналов, и базируется на том, что рост злокачественного образования невозможен при отсутствии необходимых для этого метаболитов и кислорода, доставляемых по кровеносным сосудам. Поэтому под воздействием гипоксии в опухолевом узле начинают образовываться собственные сосуды для обеспечения возможности роста новообразования [4–7].

В ответ на ангиогенный стимул, поступающий из окружающей среды, запускается комплексный процесс, который включает следующие стадии: протеолитическое разрушение базальной мембраны сосудов и межклеточного матрикса, миграция и прикрепление эндотелиальных клеток, их пролиферация, формирование тубулярных структур [8, 9].

Образование сосудов обеспечивается выработкой различных факторов ангиогенеза, которые запускают неоваскуляризацию. Одним из наиболее изученных факторов ангиогенеза является эндотелиальный фактор роста (VEGF — Vascular Endothelial Growth Factor) [10].

Ряд исследователей доказали, что новообразованные сосуды отличаются от сосудов нормальной ткани [11–15]. Их отличает крайняя степень гетерогенности, наличие множества капилляров, имеющих не прямой, изогнутый ход и хрупкую стенку, а также наличие артериовенозных шунтов и тесное расположение сосудов наряду с зонами гипоксии и активного ангиогенеза. Стенки подобных капилляров характеризуются высокой проницаемостью вследствие наличия расширенных промежутков между эндотелиоцитами и отсутствия (частичного) базальной мембраны. Кроме того, в условиях гипоксии под воздействием эндотелиального фактора роста нарушается регуляция активности везикуло-васкулярных органелл, которые обеспечивают проницаемость эндотелия для макромолекул. Перечисленные критерии являются важными в дифференциальной диагностике доброкачественных и злокачественных образований [15–21].

© С. В. Серебрякова, Г. Е. Труфанов, В. А. Фокин, Е. А. Юхно, 2009

В МРТ для контрастирования используются хелаты гадолиния (Дотарем (Gerbé), Магневист (Nycomed), Омнискан (Schering AG) с концентрацией гадолиния 0,5 ммоль/л; Гадовист 1.0® (Schering AG) с концентрацией гадолиния 1 ммоль/л), которые вводятся внутривенно и выводятся из организма почками, являясь внеклеточными парамагнитными контрастными веществами. Дозировка подобных контрастных веществ обычно составляет по меньшей мере 0,1 ммоль/кг, хотя данные некоторых исследований свидетельствуют о получении лучших результатов при использовании более высоких доз [22].

Механизм контрастирующего эффекта заключается в том, что гадолиниевый ион укорачивает время T1-релаксации возбужденных ядер атомов соседних тканей, таким образом увеличивая интенсивность регистрируемого от них сигнала и повышая контрастность изображения тканей. Эти контрастные вещества благодаря своей низкой молекулярной массе легко проникают через высокопроницаемую стенку патологических капилляров и накапливаются в экстраваскулярном пространстве опухолевой ткани. Будучи внеклеточными веществами, гадолинийсодержащие контрастные препараты накапливаются в межклеточном пространстве, тем не менее воздействие на внутриклеточное пространство происходит вследствие диффузии протонов через клеточную мембрану [23–25].

До тех пор пока концентрация контрастного вещества в сосудистом русле превышает таковую во внесосудистом внеклеточном пространстве (ВВП), молекулы контрастного вещества будут накапливаться в нем, увеличивая интенсивность сигнала на T1-ВИ. В момент, когда концентрация контрастного вещества в сосудистом русле благодаря выводу его в ткани и почечной экскреции становится ниже концентрации в ВВП, молекулы контрастного вещества начинают возвращаться в сосудистое русло, вследствие чего интенсивность сигнала от тканей на T1-ВИ уменьшается [25–28].

Материалы и методы исследования. Магнитно-резонансную маммографию выполняли на томографе «MAGNETOM SYMPHONY» (Siemens) с напряженностью магнитного поля 1,5 Тл. Исследования проводили в положении лежа на животе с прижатými к телу руками с использованием специальной поверхностной катушки (breast coil), которая позволяла выполнять дозированную билатеральную компрессию молочных желез для исключения двигательных артефактов.

Применяли стандартный алгоритм проведения МРТ молочных желез — сначала выполняли импульсные последовательности по T2-ВИ без и с использованием жироподавления, затем — одну преконтрастную серию T1-ВИ 3D FLASH Fs в аксиальной плоскости. Далее с помощью автоматического инъектора внутривенно болюсно вводили парамагнитное контрастное вещество из расчета 0,1 ммоль/кг и после 10–20-секундной задержки выполняли 5 постконтрастных серий без временной задержки между ними с теми же техническими параметрами в T1-ВИ 3D FLASH Fs в аксиальной плоскости.

Результаты и их обсуждение. Нами обследовано 150 женщин с последующим гистологическим подтверждением опухолей молочной железы. Возраст пациенток варьировал в пределах 18–70 лет. Средний возраст при злокачественном поражении составил $51 \pm 1,6$ года, при доброкачественном — $36,1 \pm 1,8$ года.

В зависимости от морфологического типа опухолей обследованные больные были распределены следующим образом: рак молочной железы выявлен у 73 больных (49 %), фибroadеномы — у 68 (45 %), папилломы — у 6 (4 %), липомы — у 3 (2 %).

При обследовании доброкачественные образования равномерно незначительно накапливали контрастирующее вещество в течение всего времени исследования

(86 %), а злокачественные характеризовались быстрым его накоплением в первые минуты и последующим быстрым уменьшением интенсивности сигнала от ткани опухоли (79 %), для злокачественных образований характерно было также различие интенсивности сигнала в центральных и периферических отделах образования (у 67 % пациенток).

Улучшение контрастирования патологического очага связано с нарушением сосудистой проницаемости, либо с изменением кровотока, либо с индукцией ангиогенеза. Именно поэтому динамическое контрастирование позволяет получать хорошую визуализацию злокачественных образований, которые имеют как большее количество сосудов, так и сосуды с повышенной проницаемостью, что приводит к более быстрому накоплению и более быстрому вымыванию внеклеточных парамагнитных контрастных средств.

Таким образом, высококонцентрированные парамагнитные контрастные средства в сочетании со сверхбыстрыми импульсными последовательностями дают возможность в реальном времени определить малейшие изменения кровотока.

При использовании МРТ с динамическим контрастным усилением отмечено наличие корреляций между морфологическими изменениями, определяемыми с помощью гистологических исследований, и данными МРТ. Кольцевидное накопление опухоли коррелирует с высокой плотностью сосудов на периферии и ее снижением по направлению к центру образования, увеличением экспрессии сосудистого фактора; роста эндотелия, что характерно для рака. Замедленное увеличение сигнала в центральных областях наблюдается при наличии некроза. Для фиброаденом и воспалительных изменений характерно накопление контрастного вещества в межклеточной жидкости, что подтверждается и данными литературы.

Динамические МР-параметры: кольцевидное накопление контраста, раннее максимальное контрастирование (пиковое время) и феномен быстрого вымывания позволяют выделять злокачественные поражения молочной железы и определять процесс ангиогенеза в опухоли. Поэтому использование внеклеточных гадолинийсодержащих магнитно-резонансных контрастных средств является незаменимым условием методики МРТ, что и определяет его высокую диагностическую эффективность в выявлении патологических изменений в молочной железе.

Вспомогательное значение МРТ с контрастным усилением проиллюстрировано на рис. 1, 2.

В заключение можно сделать следующие выводы. Новообразования молочной железы выявляются на основании способности последних накапливать контрастное вещество, что отражено основными положениями:

- злокачественные образования выделяют факторы ангиогенеза — эндотелиальный фактор роста — стимулирует образование новых и рост существующих капилляров;
- ангиогенная активность увеличивает васкуляризацию тканей и ведет к повышению притока крови в опухоль;
- повышенная проницаемость сосудистой стенки способствует быстрой экстравазации контрастного вещества в ткань опухоли;
- артериовенозные шунты и повышенная проницаемость сосудистой стенки способствуют быстрому вымыванию контраста, что проявляется снижением интенсивности сигнала в раннем постконтрастном периоде.

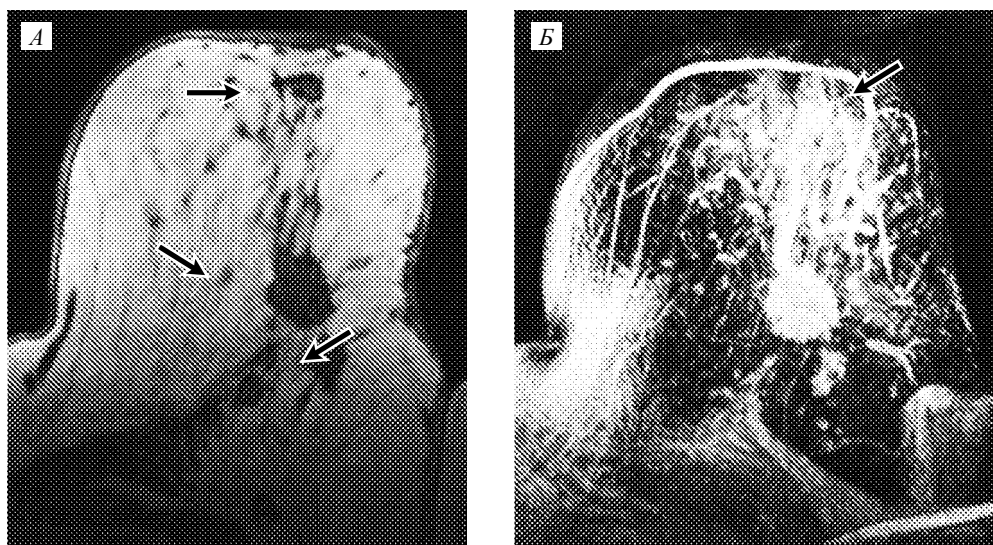


Рис. 1. Инфильтрирующий дольково-протоковый рак. Больная К., 71 год

А — T1-ВИ, преконтрастное; Б — МР, постконтрастное. На МР-маммограммах на фоне жировой инволюции определяется мультицентричное узловое объемное патологическое образование с нечеткими, лучистыми контурами, неоднородной МР-структуры, преимущественно изогипоинтенсивное на T1-ВИ (А, стрелки). При построении МР-реконструкции участки патологического накопления контрастного вещества определяются более отчетливо, отмечается усиление сосудистой сети левой молочной железы с наличием питающего опухоль сосуда (Б, толстая стрелка).

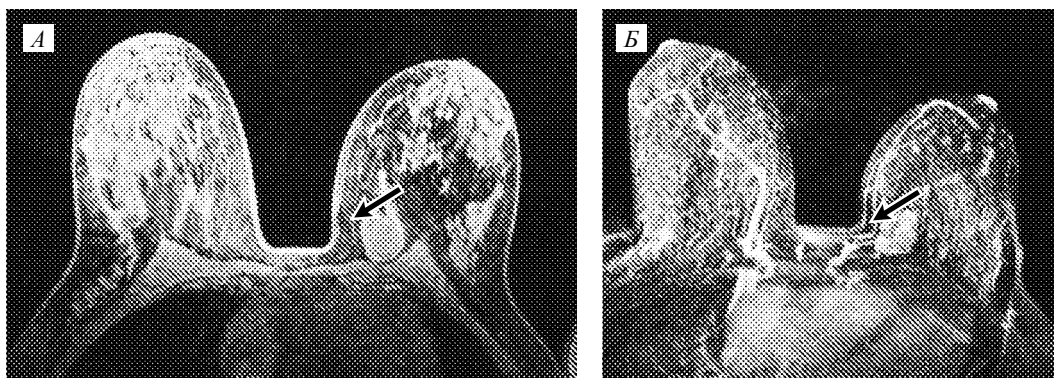


Рис. 2. Фиброаденома молочной железы. Больная 36 лет

А — T1-ВИ, преконтрастное; Б — МР, постконтрастное. На маммограммах на фоне начальных проявлений инволюции ретромаммарно на преконтрастных изображениях выявляется изоинтенсивное образование (А), неравномерно накапливающее контрастное вещество (Б), более отчетливо определяется его округлая структура и четкие контуры, сосудистая сеть вокруг образования не деформирована.

На основании данных динамической магнитно-резонансной маммографии возможно проводить дифференциальную диагностику образований, получать относительно неинвазивные *in vivo* критерии с целью отбора больных для традиционной химиотерапии или антиангиогенной терапии.

Потенциальной сферой применения динамической магнитно-резонансной маммографии с контрастным усилением является мониторинг результатов консервативного лечения.

Литература

1. Давыдов М. И. Практическая маммология / Под ред. М. И. Давыдова, В. П. Летягина. М., 2007. С. 8–16.
2. Hofman M. B. MRI principles in MR mammography: Erasmus Course on Magnetic Resonance Imaging. MR of the Breast. VU medisch centrum, 2004. P. 4–8.
3. Goscin C. P., Berman C. G., Clark R. A. Magnetic resonance imaging of the breast // *Cancer Control*. 2001. Vol. 8. P. 399–406.
4. Carmeliet P., Jain R. K. Angiogenesis in cancer and other diseases // *Nature*. 2000. Vol. 14. P. 249–257.
5. Kuhl C. K., Mielcarek P., Klaschik S. Dynamic breast MRI imaging: are signal intensity time course data useful for differential diagnosis of enhancing lesions? // *Radiology*. 1999. Vol. 211. P. 101–110.
6. Сергеев П. В., Панов В. О., Волобуев А. И., Шимановский Н. Л. Новые технологии в диагностике опухолевых образований молочной железы с использованием магнитно-резонансных контрастных средств // *Мед. визуализация*. 2005. № 3. С. 104–111.
7. Deurloo E. E., Klein Zeggelink W. F. A., Teerstra H. J. et al. Contrast-enhanced MRI in breast cancer patients eligible for breast-conserving therapy: complementary value for subgroups of patients // *Eur. Radiol*. 2006. Vol. 16. P. 692–701.
8. Knopp M. V., Weiss E., Sinn H. P., Mattern J. Pathophysiologic basis of contrast enhancement in breast tumors // *J. Magn. Reson. Imaging*. 1999. Vol. 10. P. 260–266.
9. Boetes C., Mann R. M. Ultrafast sequences in magnetic resonance imaging the breast // *Eur. Radiol*. 2006. Vol. 16. Suppl. 5. P. 16–20.
10. Кушлинский Н. Е., Герштейн Е. С. Роль фактора роста эндотелия сосудов при раке молочной железы // *Бюл. экспер. биол. и мед*. 2002. Т. 133. С. 521–528.
11. Герштейн Е. С., Щербаков А. Н., Алиева С. К. Фактор роста эндотелия сосудов в опухолях и сыворотке крови больных раком молочной железы // *Бюл. экспер. биол*. 2003. Т. 135. № 1. С. 99–102.
12. Щербаков Н. М., Герштейн Е. С., Анурова О. А., Кушлинский Н. Е. Фактор роста эндотелия сосудов, его рецепторы и антиапоптотические белки BCL-2 и АКТ при раке молочной железы // *Маммология*. 2006. № 3. С. 63–68.
13. Blaschuk O. W., Rowlands T. M. Cadherins as modulators of angiogenesis and the structural integrity of blood vessels // *Cancer Metastasis Rev*. 2000. Vol. 19. P. 1–5.
14. Baum F., Fischer U., Vosschenrich R., Grabbe E. Classification of hypervascularized lesions in CE MR imaging of the breast // *Eur. Radiol*. 2002. Vol. 12. P. 1087–1092.
15. Heywang-Koebrunner S. H., Untch M. Contrast-enhancement MR imaging of the breast: comparison of two different doses of gadopentetate dimeglumine // *Radiology*. 1994. Vol. 191. P. 639–646.
16. Daniel B. L., Yen Y. F., Glover G. H., Ikeda D. M. Breast disease: dynamic spiral MR imaging // *Ibid*. 1998. Vol. 209. P. 499–409.
17. Bagley F. H. The role of magnetic resonance imaging mammography in the surgical management of the index breast cancer // *Arch. Surg*. 2004. Vol. 139. P. 380–383.
18. Irwig L., Houssami N., Vliet C. van. New technologies in screening for breast cancer: a systematic review of their accuracy // *Br. J. Cancer*. 2004. Vol. 90. P. 1–5.
19. Moate P. J., Dougherty L., Schnall M. D. A modified logfistic model to describe gadolinium kinetics in breast tumors // *Magn. Res. Imaging*. 2004. Vol. 22. P. 467–473.
20. Tillman G. F., Orel S. G., Schnall M. D. Effect of breast magnetic resonance imaging on the clinical management of women with early-stage breast carcinoma // *J. Clin. Oncol*. 2002. Vol. 20. P. 3413–3423.
21. Weidner N. Tumoural vascularity as a prognostic factor in cancer patients: the evidence continues to grow // *J. Pathol*. 1998. Vol. 184. P. 119–122.
22. Сергеев П. В., Поляев Ю. А., Юдин А. Л., Шимановский Н. Л. Контрастные средства. М., 2007. С. 401–425.
23. 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.

24. *Brix G., Semmler W., Port R.* Pharmacokinetic parameters in CNS Gd-DTPA enhancement MR imaging // *J. Comput. Assist. Tomogr.* 1991. Vol. 15. P. 621–628.
25. *Teifke A., Behr O., Schmid M.* Dinamic MR imaging of breast lesions: correlation with microvessel distribution pattern and histologic characteristics of prognosis // *Radiology.* 2006. Vol. 239. N 2. P. 351–360.
26. *Корженкова Г. П., Лукьянченко А. Б., Зернов Д. И.* Возможности магнитно-резонансной томографии в алгоритме обследования пациентов с заболеваниями молочной железы // *Маммология.* 2006. № 1. С. 39–45.
27. *Viehweg P., Lampe D., Buchman J., Heywang-Kobrunner S. H.* In situ and minimally invasive breast cancer: morphologis and kinetic features on contrast-enhanced MR imaging // *Magnetic. Res. Mater. in Phys. Biol. Med.* 2000. Vol. 11. P. 129–137.
28. *Warren R., Bobrow L., Earl H.* Can breast help in the management of women with breast cancer treated by neoadjuvant chemotherapy? // *Br. J. Canc.* 2000. Vol. 90. P. 1349–1360.

Статья принята к печати 17 декабря 2008 г.